

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico, evaluación y seguimiento de la hematuria microscópica. Un enfoque al alcance de todos



Ricardo Contreras-García^{a,*} y Herney Andrés García-Perdomo^b

^a Residente de 4.º año de Urología, Servicio de Urología, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^b Profesor Asistente y Director de Posgrados Clínicos, Universidad del Valle, Director del Grupo Asociado Cochrane, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Recibido el 16 de septiembre de 2015; aceptado el 16 de diciembre de 2015

Disponible en Internet el 28 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Hematuria microscópica;
Diagnóstico;
Seguimiento;
Factores de riesgo;
Cistoscopia;
Urografía por tomografía computarizada

Resumen La hematuria microscópica asintomática, definida como la presencia de 3 o más glóbulos rojos por campo de alto poder en el estudio microscópico del sedimento urinario, en ausencia de infección constituye un signo de alarma de enfermedad renal o de todo el tracto urinario. Dentro de las causas más comunes se encuentran la infección del tracto urinario, la hiperplasia prostática y la urolitiasis; en este escenario siempre existe la probabilidad de que un paciente con hematuria microscópica albergue una enfermedad neoplásica. El riesgo de malignidad de carácter urológico se incrementa en hombres mayores de 35 años, personas con antecedentes de tabaquismo y exposición medioambiental u ocupacional a tinturas, pegamentos y bencenos, entre otros. Su estudio incluye la evaluación de la morfología eritrocitaria, la proteinuria, la creatinina sérica y la presión arterial; sumado a esto se requiere la valoración de todo el tracto urinario con una imagen diagnóstica, siendo la mejor herramienta para la identificación de lesiones del tracto urinario superior la tomografía computarizada. El tracto urinario bajo es mejor explorado con cistoscopia. La citología de orina no es recomendada como el estudio rutinario de la hematuria microscópica asintomática. En esta revisión se expone un enfoque sobre el diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes con hematuria microscópica asintomática que permita brindar una perspectiva al alcance de todos.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fireware3@hotmail.com (R. Contreras-García).

KEYWORDS

Microscopic haematuria;
Diagnosis;
Follow-up;
Risk factors;
Cystoscopy;
Computed tomography urography

Diagnosis, evaluation and follow up of microscopic haematuria. An approach within everyone's reach

Abstract Asymptomatic microscopic haematuria, defined as the presence of three or more red blood cells per high-power field on microscopic examination of the urinary sediment, with no of infection, is a warning sign of disease of the kidney disease or the urinary tract. Among the most common causes include, urinary tract infection, benign prostatic hyperplasia, and urolithiasis, but there is also a likelihood that a patient with microscopic haematuria may have a neoplasm. The risk of urological malignancy increases in men over 35 years, people with a history of smoking, and exposure to environmental or occupational dyes, glues, benzene, etc. Its evaluation includes the study of erythrocyte dysmorphia, proteinuria, serum creatinine, or hypertension. An assessment of the entire urinary tract is required, with CT being the best tool for identifying lesions of the upper urinary tract. The lower urinary tract is best explored with cystoscopy. Urine cytology is not recommended for routine study of asymptomatic microscopic haematuria. In this review, an approach is presented on the diagnosis, evaluation and follow-up of patients with asymptomatic microscopic haematuria that enables it to be within everyone's reach.

© 2015 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hematuria es un hallazgo clínico frecuente en la población adulta, con una prevalencia que puede variar desde el 2,5% al 20%¹. Constituye el signo más importante de enfermedad renal, e incluso de enfermedad en todo el tracto urinario, especialmente la hematuria macroscópica, toda vez que se asocia con problemas urológicos significativos en más del 80% de los casos, siendo necesaria una evaluación completa ante su aparición^{2,3}.

Resulta ser diferente con la hematuria microscópica, siendo varios los puntos que generan controversia, desde la forma de definirla hasta la manera en cómo deben ser estudiados los pacientes⁴.

Hoy día la Asociación Americana de Urología (AUA) en sus guías de 2012 pretende alcanzar una definición estandarizada; sin embargo, esto no fue siempre así. En el pasado la hematuria microscópica tenía múltiples definiciones y aun en el presente, aunque la literatura se refiere a la hematuria microscópica como la mencionada por la AUA, el umbral de número de eritrocitos necesarios para definirla sigue siendo motivo de discusión^{1,5,6}.

A pesar de esta polémica existe consenso en decir que una evaluación pronta y oportuna es imprescindible, porque cualquier grado de hematuria puede ser un signo de una alteración genitourinaria potencialmente seria.

El presente artículo pretende generar una aproximación y direccionamiento con respecto al diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes con hematuria microscópica asintomática.

Método de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura para identificar artículos relevantes con respecto al tópico, utilizando como palabras clave: hematuria, hematuria microscópica,

evaluación, seguimiento, tracto urinario y neoplasias. La búsqueda se hizo a través de Medline, Embase y Science-Direct desde abril de 1980 a abril de 2015, limitando la búsqueda al inglés. Datos de estudios preclínicos, en mujeres embarazadas y población pediátrica, así como editoriales y comentarios fueron excluidos. Es importante aclarar que se trata de una revisión narrativa, mas no de una revisión sistemática ni metaanálisis.

Definición

El resultado positivo de la tira reactiva se fundamenta en la acción de la peroxidasa de la hemoglobina que cataliza la oxidación del indicador cromático (tetrametil-bencidina) mediante un hidroperóxido orgánico, el 2,5-dimetilhexano-2,5-dihidroperóxido para producir un cambio de color sobre el papel amarillo de la tirilla^{6,7}. Sin embargo, esta reacción también puede presentarse con otras globinas del grupo *hem*, tales como la mioglobina, dando una gran cantidad de falsos positivos (hasta el 36%), necesitando realizar un análisis microscópico en todos los resultados positivos⁸. Los falsos positivos en una prueba de tirilla reactiva pueden ocurrir además en presencia de hemoglobinuria, semen, orina alcalina (pH mayor a 9) y orina concentrada. El ácido ascórbico ha mostrado causar resultados falsos negativos por sus propiedades reductoras; así, en pacientes que toman suplementos con vitamina C resulta necesaria una evaluación microscópica de la muestra de orina⁸.

Si bien el 4-20% de la población general podría presentar algún número de glóbulos rojos en la orina, la determinación del grado de hematuria que debe considerarse «normal» no es del todo claro, debido a los inconvenientes en los diferentes estudios, tales como el rango de medición o la inadecuada recolección de la muestra⁹.

Para propósitos de la presente revisión, hematuria microscópica se trata de: «la presencia de 3 o más eritrocitos

por campo de alto poder ($400\times$) en el examen microscópico de 2 o 3 muestras separadas por un período de 2 a 3 semanas en una muestra adecuadamente recolectada y no contaminada sin evidencia de infección, habiéndose descartado causas benignas tales como menstruación, ejercicio intenso, enfermedad viral, traumatismo e infección»¹⁰. Es importante establecer que para la mayoría de las evaluaciones iniciales una muestra de orina de la mitad del chorro es suficiente, aclarando que según las condiciones de género deben guardarse precauciones que permitan tener un buen rendimiento diagnóstico de la prueba. Así, en hombres no circuncidados es importante retraer el prepucio para evitar contaminación y, posteriormente, realizar la limpieza del meato uretral y glande previo a la recolección de la muestra⁷.

En mujeres la paciente debe ser instruida para separar adecuadamente los labios vaginales, permitiendo una correcta limpieza del meato uretral con una toalla estéril y evitar la contaminación del introito vaginal⁷.

Aun cuando toda la descripción anterior está basada en la literatura, el último consenso de la AUA sugiere que es suficiente una sola muestra de orina bajo las características antes mencionadas para ser denominada como hematuria microscópica⁵. El impacto de una u otra en el momento de realizar estudios y seguimiento a corto o largo plazo no se conoce ni existen datos sobre si tener una, 2 o 3 muestras positivas cambie los resultados en un paciente dado. Por tanto, para aclarar si el uso de una o más muestras de orina positivas son indicativas de estudios adicionales fue necesario tomar datos indirectos que soportaran nuestra pregunta⁸.

Esta situación puede llegar a ser más compleja aún si se considera que la prevalencia de cáncer del tracto urinario en la población general es bajo (0,01%-3%), incluso si nos centramos en análisis poblacionales de seguimiento a pacientes con hematuria microscópica por un período de hasta 2 años^{11,12}. De igual forma, Kang et al., en un análisis retrospectivo por 5 años de 56.632 pacientes, encontraron que solo el 6,2% (3.517 pacientes) de estos fueron diagnosticados con hematuria asintomática. Identificando 131 lesiones (3,7%) como las causantes de la hematuria, únicamente se diagnosticaron 6 lesiones de origen maligno (3 neoplasias renales y 3 neoplasias de vejiga). En este estudio la principal causa fue urolitiasis¹³.

Este análisis lleva a considerar la toma de una o 2 muestras confirmatorias para que exista la necesidad de realizar una evaluación global, evitando con ello someter al paciente a estudios todos con potenciales efectos adversos. Cabe aclarar que, a pesar de ser esta la definición recomendada para hematuria microscópica, no existe tampoco un límite de seguridad, de manera que factores de riesgo para enfermedad significativa deben ser tenidos en cuenta a la hora de diferir, observar o continuar la evaluación de los pacientes¹⁴.

Epidemiología

La prevalencia de hematuria microscópica asintomática en la población adulta varía dependiendo de la edad, género, frecuencia de muestreo, umbral usado para definir microhematuria, así como la presencia de factores de riesgo, con frecuencias más altas en hombres mayores de 60 años y en exfumadores o fumadores activos¹¹.

A pesar de ser la hematuria un indicador de enfermedad renal o urológica, la prevalencia de neoplasias del tracto urinario en pacientes con hematuria no es clara. Fracchia et al., en 200 pacientes referidos para evaluación urológica por microhematuria, encontraron algún tipo de neoplasia entre el 5% al 13% durante 2 años de seguimiento^{9,15}. Sin embargo, no todos los individuos tienen la misma probabilidad de cáncer del tracto urinario, ya que la edad y el género la pueden alterar. El riesgo de padecer una enfermedad neoplásica puede ser tan bajo como 0% en menores de 40 años, por otro lado hombres y mujeres mayores de 40 años presentan un riesgo más alto, de hasta 3,4% y 8,3% respectivamente^{11,16,17}.

Etiología y factores de riesgo

Cientos de enfermedades pueden estar asociadas con hematuria. Estas incluyen infección del tracto urinario, urolitiasis, hiperplasia prostática benigna, enfermedades renales y tumores urológicos⁸. Aunque su presencia puede constituir tan solo hallazgo incidental en pacientes sanos, en ocasiones puede ser la punta del iceberg de una enfermedad subyacente⁹.

Las causas más comunes de origen urológico son la infección del tracto urinario, la hiperplasia prostática benigna y la urolitiasis, con frecuencias de 4-22%, 10-13% y 4-5% respectivamente, pudiéndose encontrar además⁸:

- Cáncer vesical (2-4%).
- Enfermedad quística renal (2-3%).
- Origen nefrológico (2-3%).
- Cáncer renal (<1%).
- Cáncer de próstata (<1%).
- Estrechez uretral (<1%).

Se ha generado una clasificación basada en la posibilidad que la enfermedad subyacente sea un hallazgo incidental, que no requiera tratamiento hasta lesiones altamente significativas que amenazan la vida del paciente^{14,18}. La enfermedad altamente significativa representa una clara amenaza para la vida y requiere cirugía mayor; la enfermedad moderadamente significativa es considerada como aquella que remotamente puede amenazar la vida y usualmente requiere alguna forma de tratamiento médico y/o quirúrgico; y la enfermedad no significativa no requiere tratamiento (tabla 1). Esta clasificación resulta ser altamente subjetiva y no permite generar recomendaciones de estudios basados en cada grupo de riesgo, sin embargo algunos autores la encuentran útil y continúan utilizándola¹⁴.

Hemos de indicar que el riesgo de malignidad o de presentar una enfermedad altamente significativa se incrementa en hombres mayores de 35 años y en personas con historia de tabaquismo. Entre los factores que han mostrado incrementar el riesgo de malignidad urológica en pacientes con hematuria microscópica asintomática tenemos^{5,8,19-21}:

- Sexo masculino (RR: 3).
- Edad (mayor a 35 años).
- Historia actual o pasada de tabaquismo.

Tabla 1 Causas reportadas de hematuria microscópica asintomática

Amenaza la vida	Significativa, requiere tratamiento	Insignificante
Cáncer vesical	Urolitiasis	Uretrotrigonitis
Cáncer renal	Reflujo vesicoureteral	Doble sistema colector
Cáncer de próstata	Infección del tracto urinario	Cálculos prostáticos
Carcinoma transicional alto	Enfermedad renal parenquimatosa	Pólipo del cuello vesical
Cáncer uretral	Hiperplasia prostática benigna	Telangiectasias vesicales
Linfoma renal	Estrechez uretral	Cicatrices renales
Aneurisma de aorta abdominal	TB genitourinaria	Carúncula uretral
	Estenosis de arteria renal	Trigonitis pseudomembranosa
	Trombosis de vena renal	Hematuria por ejercicio

Tomado de: Grossfeld et al.¹⁴.

- Exposición ocupacional o de otro tipo a químicos o pinturas (bencenos o aminas aromáticas) (con riesgos más altos para mecánicos de motor [RR: 1,27; IC 95%: 1,10-1,46]; trabajadores con pegamentos [RR: 1,29; IC 95%: 1,06-1,58]).
- Abuso de analgésicos.
- Historia de hematuria macroscópica.
- Historia de enfermedad urológica.
- Historia de síntomas irritativos/vaciamiento.
- Historia de radioterapia pélvica (RR 1,63 en hombres y RR 1,74 en mujeres).
- Historia de infección del tracto urinario crónica (RR: 4,8; IC 95%: 1,9-11,5).
- Historia de cateterismo urinario crónico.

Los riesgos mencionados obedecen a asociaciones estadísticas identificadas en metaanálisis de estudios observacionales, donde se encontró que cada una de las exposiciones representaba un riesgo mayor de desarrollar enfermedad maligna del tracto urinario con resultados estadísticamente significativos²².

Evaluación diagnóstica

Historia clínica y examen físico

Como premisa es necesario establecer que todos los pacientes con hematuria microscópica asintomática que haya sido confirmada, basados en los hallazgos del estudio microscópico del sedimento urinario deben ser evaluados en forma completa.

La evaluación incluye historia clínica completa incluyendo datos médicos y quirúrgicos, historia familiar, historia social, exposición ocupacional a agentes químicos o radiación e ingesta de medicamentos. La hematuria microscópica asintomática en pacientes con ingesta actual de

anticoagulantes requieren de igual forma una exploración urológica y nefrológica, independientemente del tipo o grado de anticoagulación^{1,8,10}.

El examen físico con toma de la PA para descartar otras causas de hematuria microscópica es fundamental. Otras entidades que podrían ser factores de confusión son: el ejercicio intenso, las enfermedades renales preexistentes, las infecciones virales, la menstruación, el traumatismo y los procedimientos urológicos recientes. Realizar un examen pélvico en búsqueda de masas en uretra, divertículos; en mujeres identificar vaginitis atrófica o sangrado uterino como causa de sangrado. En hombres realizar un tacto rectal es necesario para evaluar el tamaño y la presencia de nódulos en la próstata, entre otros elementos^{5,10}.

Los pacientes con causas potencialmente benignas de hematuria, quienes además han sido tratados apropiadamente, deben ser reevaluados luego que la condición subyacente se haya resuelto, dado que existen condiciones previas que pueden manifestarse, como hematuria, y eventualmente podrían llegar a identificarse durante esta segunda evaluación. Es de anotar que el riesgo permanece en aquellos pacientes con una condición benigna conocida causante de hematuria, de ahí la consideración de seguimiento periódico¹⁰.

Métodos diagnósticos

Las pruebas iniciales deben incluir uroanálisis con examen del sedimento urinario, hemograma completo, estimación de creatinina sérica, nitrógeno ureico, tasa de filtración glomerular calculada, nivel de electrolitos y urocultivo¹.

Como parte de la evaluación inicial hay otras pruebas útiles que deben ser consideradas dependiendo de la presentación clínica. La estimación de la función renal será realizada, dado que cualquier hallazgo de anormalidad puede evidenciar una enfermedad renal intrínseca como fuente de hematuria, e incluso esta puede tener implicaciones durante la evaluación y manejo de los pacientes^{10,23}.

Otras pruebas de laboratorio que pueden ser útiles son: los anticuerpos antinucleares, los títulos de antiestreptolisina, los niveles séricos de complemento, el antígeno específico de próstata, el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina, la relación proteína:creatinina en orina, la albuminuria y las proteínas en orina de 24 h, entre otras¹.

En este sentido los pacientes con hematuria microscópica asintomática, quienes tienen riesgo de enfermedad urológica o nefrológica primaria, deben ser sometidos a una apropiada evaluación porque podría determinarse la causa, pudiendo en un grupo de afectados identificar una enfermedad moderada o altamente significativa (incluyendo malignidad) y para otro grupo de pacientes la evaluación completa puede ser diferida, sin existir al respecto literatura que permita dividir el estudio por factores de riesgo; sin embargo, sí es posible recomendar a luz de la evidencia disponible que aquellos pacientes con más bajo riesgo (menores de 40 años, sin historia de hematuria macroscópica, sin historia de tabaquismo, entre otros riesgos) pueden no beneficiarse de evaluación completa, evitando la

exposición a radiación y realización (probablemente) innecesaria de procedimientos endoscópicos^{11,14}.

Morfología de los hematíes

Como ya se había destacado antes, el examen microscópico del sedimento urinario puede ayudar a distinguir la microhematuria de causa glomerular o extraglomerular. La visualización de hematíes, que en su mayoría son de diferente tamaño y forma por daño de su pared, sugiere hematuria de causa glomerular. Por el contrario, si se visualizan la mayoría de hematíes de la misma forma y tamaño sugiere sangrado de la vía urinaria²⁴.

Siendo la hematuria reflejo de enfermedad nefrológica o urológica, el estudio microscópico del uroanálisis nos puede ofrecer información adicional para realizar el diagnóstico diferencial. La hematuria de origen nefrológico está frecuentemente asociada con cilindros, aunque no es patognomónico y casi siempre con proteinuria significativa. Aun en presencia de hematuria macroscópica de origen urológico, no se elevará la concentración de proteínas en la orina en rango de 100 a 300 mg/dl o 2 o 3 cruces (+) en el uroanálisis. La proteinuria en esta magnitud casi siempre indica enfermedad glomerular o tubulointersticial²⁰.

La evaluación morfológica de los eritrocitos en el sedimento urinario también ayuda a localizar el origen de la hematuria. En enfermedad nefrológica los eritrocitos son frecuentemente dismórficos, aunque no es patognomónico (las nefropatías y las nefritis son las causas más comunes de microhematuria en esta categoría). Topham et al. encontraron que en 3.570 pacientes entre 18 a 59 años, con un promedio de edad de 21 años, 220 pacientes reportaron anormalidades (lupus eritematoso sistémico, nefritis intersticial aguda, enfermedad de membrana basal) y ninguno se relacionó con alteración urológica, siendo de destacar que en pacientes a quienes fue diagnosticado hematuria de origen nefrológico fueron característicamente menores de 40 años²⁵.

La proteinuria es un marcador de desarrollo de insuficiencia renal; en su presencia se cuantificarán las proteínas en la orina de 24 h. Si la proteinuria es igual o mayor de 300 mg en orina de 24 h se considera proteinuria significativa, orientando a causa glomerular del sangrado y a enfermedad del parénquima renal²⁴.

Aunque la presencia de eritrocitos dismórficos en el estudio microscópico de una muestra de orina sugiere un proceso glomerular como fuente de sangrado, se destaca que muestra un amplio rango de sensibilidad (desde 31% a 100%) y especificidad (desde 33% a 100%) como indicador de causa glomerular de microhematuria. Offringa et al., en un metaanálisis donde evalúan el valor de la morfología eritrocitaria en orina para el diagnóstico de hematuria glomerular y no glomerular, encontraron una sensibilidad y especificidad del 88% y 95% respectivamente para hematuria glomerular, no obstante destaca que hasta la mitad de los pacientes con hematuria no glomerular presentaba algún grado de dismorfia eritrocitaria en el estudio microscópico de orina²⁴. Es por ello que este hallazgo no excluye la potencial presencia de entidades de interés urológico y una evaluación completa ha de ser realizada basada en la presencia concomitante de factores de riesgo y hallazgos en el examen físico²⁶.

Imagenología del tracto urinario superior

La evaluación inicial en la mayoría de los pacientes incluye realizar al menos una prueba de imagen del tracto urinario superior. Con ellas se puede detectar carcinoma renal, carcinoma de células transicionales, urolitiasis y otras causas potenciales²⁷⁻²⁹. Aunque existen varias modalidades disponibles para evaluar el tracto urinario superior, que incluyen radiografía convencional, urografía excretora, pielografía retrógrada, ecografía renal, resonancia magnética, uroresonancia, urografía por tomografía computarizada (TC) y cada una exhibe algún tipo de limitación, no existen datos que comparen los efectos de varias modalidades radiológicas sobre el tratamiento de los pacientes con hematuria¹.

Históricamente el método preferido ha sido la urografía excretora, porque es familiar a la mayoría de urólogos, estandarizado y ampliamente disponible, sin embargo la urografía excretora puede pasar por alto procesos patológicos significativos. Más notablemente muestra limitada sensibilidad para masas renales pequeñas que son confirmadas por TC contrastada. La urografía excretora identificó el 85% de las masas mayores a 3 cm, pero solo el 21% a 52% de las menores a 3 cm³⁰. De esta manera Gray Sears et al., en su estudio con 115 pacientes quienes se presentaron con hematuria microscópica y fueron sometidos a TC y urografía excretora antes de cistoscopia para su evaluación, encontraron anormalidades radiográficas en 38 pacientes. La sensibilidad fue de 100% para TC y de 60,5% para urografía excretora, con una especificidad de 97,4% para TC y 90,9% para urografía excretora. La exactitud diagnóstica fue de 98,3% comparado con urografía excretora 80,9% en la detección de enfermedades significativas ($p < 0,001$)²⁷.

La urografía por TC combina una fase no contrastada para diagnosticar hidronefrosis y cálculos urinarios, una fase nefrogénica para evaluar el parénquima renal para pielonefritis o lesiones neoplásicas y una fase excretora para detectar alteraciones uroteliales que aparecen como defectos de llenado. La urografía por TC es el procedimiento de elección (estándar de oro) para el estudio de la hematuria microscópica, por su alta sensibilidad y especificidad, y por su capacidad de dar excelente información para diferenciar la enfermedad benigna de la maligna^{28,29}. El uso de la urografía por TC es excluido en pacientes sensibles a la radiación, en personas con insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. En esos pacientes las opciones incluyen: la ecografía renal y de vías urinarias y la urografía por resonancia magnética²⁸⁻³⁰.

La ultrasonografía renal es menos sensible en detectar lesiones uroteliales, pequeñas masas renales y cálculos urinarios (sensibilidad 50% y 95% especificidad). Además, en muchos casos no produce un diagnóstico de certeza y puede llevar a hallazgos indeterminados con necesidades de estudios adicionales. La urografía por resonancia magnética es usada menos a menudo por sus altos costos, relativa falta de disponibilidad y ausencia de protocolos estandarizados, además de no detectar de forma adecuada cálculos renales que es una causa común de microhematuria. Su uso resulta útil en algún grupo de pacientes, dado que su sensibilidad para el diagnóstico de lesiones renales supera el 90%^{26,28}. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa para evaluar de forma segura el tracto urinario superior la pielografía

retrógrada que detecta defectos de llenado del urotelio, puede ser usada en combinación con TC no contrastado o ultrasonografía, la cual brinda una sensibilidad y especificidad del 97% y 93% respectivamente⁸, aunque tiene el problema que usa medio de contraste.

El estudio apropiado del tracto urinario superior debe ser determinado siempre en el contexto clínico de un paciente determinado, pruebas más limitadas pueden ser suficientes en algunos pacientes de bajo riesgo (menores de 35 años, sin factores de riesgo) en quienes la posibilidad de malignidad es baja⁸.

Estudios del tracto urinario inferior

Cistoscopia

Aunque la uretra, la vejiga y el interior pueden ser visualizados en estudios radiológicos, el tracto urinario bajo debe ser correctamente evaluado por medio de cistoscopia. Es usada para la visualización directa de la uretra anterior, posterior y la vejiga, convirtiéndose en una herramienta importante en el diagnóstico y terapia urológica; desde el desarrollo del primer cistoscopio por M. Nitze en 1879, la orientación endoscópica en la vejiga para estudio y tratamiento ha mejorado continuamente con la introducción de nuevos sistemas ópticos e instrumentos flexibles^{31,32}.

En el contexto del estudio de hematuria microscópica esta es recomendada en todos los pacientes quienes presentan factores de riesgo para malignidad independiente de la edad. Puede identificar estrechez uretral, hiperplasia prostática benigna y tumores vesicales. Dado el porcentaje de malignidad o de enfermedad urológica significativa que se observa en pacientes mayores de 35 años, la mayoría de autores coincide en afirmar que este grupo etario requiere siempre de una evaluación urológica completa. Sin embargo, la conveniencia de la cistoscopia en los pacientes menores de 35 años debe quedar a criterio del urólogo tratante, toda vez que la probabilidad de malignidad del tracto urinario es extremadamente baja^{5,8,33,34}.

Citología de orina

En la literatura la citología de orina muestra falta de reproducibilidad para ser usada en la evaluación rutinaria de pacientes con hematuria microscópica, mostrando además menor sensibilidad que la cistoscopia en la detección de cáncer vesical. Razones de esto incluyen subjetividad en la interpretación de la prueba, amplia variación en lo que es considerado como anormal, y puede conllevar realización de estudios costosos como resultado de una citología atípica. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo para carcinoma *in situ* la citología puede ser aún útil, siendo de mayor utilidad particularmente como complemento a la cistoscopia³⁵⁻³⁷.

A pesar de mostrar una sensibilidad del 55% y una especificidad del 99,3% para el diagnóstico de carcinoma de células transicionales, Hofland et al. demostró que de 1.000 pacientes evaluados con citología de orina por presencia de hematuria macroscópica o microscópica tan solo en 4 pacientes dio la información que llevó al diagnóstico de carcinoma de células transicionales, demostrando

la poca reproducibilidad en el estudio rutinario de la microhematuria³⁸. Cabe destacar que la citología urinaria se muestra de gran valor en la evaluación preoperatoria de tumores de alto grado. Restrepo-González et al. encontraron que para citologías de orina reportadas como de bajo grado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, *likelihood ratio* (+), *likelihood ratio* (-) fueron 30,7%, 90,9%, 97,7%, 9,34%, 3,37 y 0,76 respectivamente para el diagnóstico de carcinoma urotelial de vejiga. Cuando la citología de alto grado fue comparada con reporte definitivo de alto grado las características aumentaron (sensibilidad: 47,4%, especificidad: 97,8%, y LR [+]: 21,8) de igual forma cuando se comparó con invasión muscular (sensibilidad: 73,9%, LR [+]: 7,27)^{39,40}.

Existen pruebas nuevas y rápidas para la detección de cáncer vesical (por ejemplo NMP22, BTA-stat, y UroVysion FISH), pero ninguna ha mostrado ser superior a la cistoscopia o la citología en la detección inicial de malignidades uroteliales, y no debe ser utilizada como método de evaluación rutinaria⁸.

Asociado a lo anterior podemos destacar que ningún marcador o prueba (por ejemplo NMP22, BTA-stat, UroVysion FISH y tirilla reactiva) ha sido aceptado para el diagnóstico o seguimiento en la práctica diaria urológica o en guías urológicas, teniendo en cuenta las características operativas de estas pruebas (sensibilidad y especificidad variables según los estudios), así como la baja incidencia de las enfermedades que pretenden detectar (cáncer vesical). Por el contrario, tanto la guía de la AUA para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de los pacientes con hematuria microscópica asintomática y la guía europea en cáncer vesical no musculoinvasivo consideran que la aplicación rutinaria como tamizaje no debe ser recomendada^{5,41}.

Seguimiento

Si el estudio apropiado del paciente con microhematuria no muestra enfermedad urológica o nefrológica significativa, entonces un uroanálisis anual debe ser realizado por al menos 2 años siguientes a la evaluación inicial. Si continúa negativo el riesgo de malignidad puede no ser mayor a la población general, incluso la evaluación inicial del paciente con MH puede no revelar la causa de la misma en aproximadamente el 10% de los casos³.

Madeb et al., en una cohorte de 234 hombres con microhematuria mayores de 50 años, fueron sometidos a una completa evaluación que incluía uroanálisis, urocultivo, hemograma, citología de orina, perfil de coagulación, urografía excretora/TC y cistoscopia. El cáncer vesical u otros tumores urológicos detectados fueron seguidos por 14 años y tan solo 2 de los 234 pacientes desarrollaron cáncer vesical durante los 14 años de seguimiento a los 6,7 y 11,4 años, respectivamente, después de la evaluación negativa para una tasa de malignidad menor al 1%. Estos datos indican que la mayoría de los pacientes que son estudiados por un hallazgo inicial de hematuria y no muestran resultados positivos suelen permanecer libres de cáncer⁴².

Sin embargo, un grupo de pacientes pudiera beneficiarse de un uroanálisis anual en quienes presentaron una evaluación inicial negativa, pudiendo llevar al diagnóstico temprano de enfermedad urológica temprana no

visualizada. Aunque la mayoría de condiciones patológicas pueden ser detectadas en los estudios iniciales, una pequeña proporción de individuos tendrá alteraciones que no son detectadas al inicio, pero progresan en el tiempo y pueden ser identificadas subsecuentemente. De esta manera, si la hematuria microscópica asintomática persiste en el uroanálisis de seguimiento estudios complementarios deben ser considerados en los 3 a 5 años de los iniciales. Pacientes que se benefician más de esta situación incluyen hombres mayores de 35 años, historia actual o pasada de tabaquismo, radioterapia pélvica, exposición a ciclofosfamida u otros agentes alquilantes y exposición a tinturas, bencenos y aminas aromáticas^{5,8}.

Basados en los hallazgos de estos estudios, recomendaciones de guías internacionales y reconociendo las limitaciones de la pruebas diagnósticas se destaca que si el uroanálisis es negativo en cada seguimiento el paciente puede ser dado de alta con instrucciones de reconsultar en caso de desarrollo de nueva sintomatología o reaparición de microhematuria, además quedará a juicio del clínico si se presentan cambios en la sintomatología y/o desarrollo de hematuria macroscópica realizar nuevos estudios. Sin embargo, no existe recomendación sobre repetir estudios más invasivos (por ejemplo cistoscopia) si todos los estudios iniciales no revelaron alguna alteración^{5,11}.

Conclusión

La hematuria puede ser un signo de enfermedad genitourinaria potencialmente seria, pudiendo ser la única manifestación de un sinnúmero de condiciones, siendo las de mayor importancia el diagnóstico diferencial de tumores urológicos. Una evaluación oportuna y sistemática del tracto genitourinario debe ser iniciada, acompañada de una consulta urológica y/o nefrológica será realizada según sea la causa sospechada de la hematuria.

La evaluación del paciente dependerá de los factores de riesgo asociados; desde el punto de vista urológico los pilares de la misma son el uroanálisis y microscopia para su diagnóstico, la urografía por TC y la cistoscopia para la evaluación anatómica. En caso de que el estudio del paciente no muestre la causa de la hematuria se deberá cumplir un seguimiento al menos durante los primeros 2 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Margulis V, Sagalowsky AI. Assessment of hematuria. *Med Clin N Am*. 2011;95:153-9.
- Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study of 1,034 patients. *J Urol*. 1990;144:99.
- Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA*. 1990;263:2475-80.
- Davides KC, King L, Jacobs D. Management of microscopic hematuria: Twenty-year experience with 150 cases in a community hospital. *Urol*. 1986;28:453.
- Davids R, Jones S, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al, editores. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria in adults: AUA guideline [consultado 8 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Asymptomatic-Microhematuria.pdf>
- Carson C, Segura J, Greene L. Clinical importance of microhematuria. *JAMA*. 1979;241:149.
- Campuzano-Maya G, Arbeláez-Gómez M. El uroanálisis: un gran aliado del médico. *Urol Colomb*. 2007;16:67-92.
- Sharp VJ, Barnes KT, Erickson BA. Assessment of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician*. 2013;88(11):747-54.
- Mohr D, Offord K, Owen R, Melton J. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. *JAMA*. 1986;256:224.
- Pal A, Howe EE. Hematuria evaluation in the hospitalized patient. *Hosp Med Clin*. 2013;2:e57-71.
- Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:129-38.
- Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. *J Urol*. 2011;185:1698-703.
- Kang M, Lee S, Jin Jeong S, Kyu Hong S, Byun SS, Lee SE, et al. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: A large case series of a Korean population. *Int J Urol*. 2015;22:389-93.
- Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: The American Urological Association best practice policy part I: Definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*. 2001;57:599-603.
- Fracchia JA, Motta J, Miller LS, et al. Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urology*. 1995;46:484.
- Abbaszadeh S, Taheri S, Nourbala MH. Bladder tumor in women with microscopic hematuria: an Iranian experience and a review of the literature. *Adv Urol*. 2009;2009:231861.
- Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al. Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer*. 1989;64:2361.
- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al. The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol*. 1989;141:350-5.
- Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: History, physical examination, and urinalysis. En: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 10th ed Philadelphia, Pa: Saunders; 2012. p. 86-7.
- Hole B, Whittlestone T, Tomson T. Investigating asymptomatic invisible haematuria. *BMJ*. 2014;349:g6768.
- Edwards TJ, Dickinson AJ, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4,029 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int*. 2006;97:301-5.
- Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42 Suppl 218:64-78.
- Topham PS, Jethwa A, Watkins M, Rees Y, Feehally J. The value of urine screening in a young adult population. *Family Practice*. 2004;21:18-21.
- Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J*. 1992;68:648-54.
- O'Connor OJ, McSweeney SE, Maher MM. Imaging of hematuria. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:113-32.
- Jimbo M. Evaluation and management of hematuria. *Prim Care*. 2010;37:461-72.
- Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and

- excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol.* 2002;168:2457–60.
28. Kawashima A, Glockner JF, King BF Jr. CT urography and MR urography. *Radiol Clin North Am.* 2003;41:945–61.
 29. Leyendecker JR, Gianini JW. Magnetic resonance urography. *Abdom Imaging.* 2009;34:527–40.
 30. Warshauer DM, McCarthy SM, Street L, Bookbinder MJ, Glickman MG, Richter J, et al. Detection of renal masses: Sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography. US, and CT. *Radiology.* 1988;169:363–5.
 31. Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD, Morgans BT. The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years: a prospective study of 100 patients. *Br J Urol.* 1988;62:541–5.
 32. Kriegmair M, Zaak D, Knuechel R, Baumgartner R, Hofstetter A. 5-Aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy for the detection of lower urinary tract tumors. *Urol Int.* 1999;63:27–31.
 33. Rodgers M, Nixon J, Hempel S, Aho T, Kelly J, Neal D, et al. Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10:iii-iv, xi-259.
 34. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinic acid based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: Results of a prospective Phase II study. *Eur Urol.* 2005;47:319.
 35. Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am.* 2000;27:25–37.
 36. Viswanath S, Zelhof B, Ho E, Sethia K, Mills R. Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic? *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:153–5.
 37. Chahal R, Gogoi N, Sundaram SK. Is it necessary to perform urine cytology in screening patients with haematuria? *Eur Urol.* 2001;39:283–6.
 38. Hofland CA, Mariani AJ. Is cytology required for a hematuria evaluation? *J Urol.* 2004;171:324–6.
 39. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: Results of a comprehensive literature review and meta-analyses. *Urology.* 2003;61:109–18.
 40. Restrepo-González JA, García-Perdomo HA, Varela R. Diagnostic accuracy of preoperative urinary smear test in patients with bladder urothelial carcinoma in a high-volume center. *Arch Esp Urol.* 2014;67.
 41. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al, editores. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). *Uroweb* 2015. Disponible en: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
 42. Madeb R, Golijanin D, Knopf J, Davis M, Feng C, Fender A, et al. Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology.* 2010;75:20–6.