

Abordaje diagnóstico de la microhematuria

AINHOA ICETA^A Y JOSUNE HUALDE^B

^AUnidad de Nefrología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^BServicio Navarro de Salud. Centro de Salud Rochapea. Pamplona. Navarra. España.

aicetali@cfnavarra.es; jhualdeo@cfnavarra.es

Puntos clave

- El primer paso ante la sospecha de hematuria microscópica en una tira reactiva debe confirmarse con la realización de 2 o 3 sedimentos urinarios en las semanas siguientes.
- La presencia de hematíes dismórficos, cilindros hialinos y presencia de proteinuria orientan a hematuria glomerular.
- En función de la presentación clínica se definen 3 categorías: hematuria microscópica asintomática, microhematuria con proteinuria y microhematuria sintomática, siendo el proceder distinto en cada uno de los grupos clínicos.
- La microhematuria puede ser debida tanto a causas benignas como a procesos más serios, como es el síndrome de Alport.
- En un futuro cercano serán los estudios genéticos los que determinen el pronóstico de los cuadros de microhematuria persistente.

Introducción

La hematuria microscópica es un hallazgo frecuente en pediatría¹. Se ha demostrado en varios estudios poblacionales^{2,3} que alrededor del 3% de niños en edad escolar pueden tener hematuria en una tira reactiva de orina. La hematuria se define⁴ como la presencia anormal de hematíes en la orina visible con microscopio, siendo esta habitualmente un hallazgo incidental.

Se considera patológica la existencia de más de 5 hematíes por campo (con objetivo de 400 aumentos) en orina fresca centrifugada o más de 5 hematíes/mm³ en orina fresca no centrifugada, en 3 muestras de orina consecutivas y separadas entre ellas de 2 a 3 semanas. De igual modo, es anormal la lectura de al menos 1+ de sangre en las tiras reactivas.

Las causas que pueden producir hematuria microscópica son variadas, siendo la mayoría de ellas benignas, especialmente en los niños asintomáticos⁵. El problema consiste en identificar a aquellos niños que tienen una enfermedad subyacente que pueda llevar a insuficiencia renal terminal.

Pruebas de laboratorio en las microhematurias

Las pruebas de laboratorio se deben encaminar siguiendo el siguiente orden: *a)* confirmación de la hematuria; *b)* clasificación clínica del paciente (sintomático, asintomático, con proteinuria); *c)* estudios radiológicos; *d)* biopsia renal, y *e)* estudios genéticos.

Pruebas diagnósticas básicas para confirmación de la hematuria

Tira reactiva (*dipstick*)

Es el primer método que se suele utilizar al estar disponible en la consulta de pediatría de Atención Primaria. Las tiras de orina tienen una sensibilidad, según el fabricante, del 91 al 100% para detectar concentraciones de hemoglobina (o mioglobina) de 0,2 mg/dl, lo que equivale a 2-5 hematíes por campo (con objetivo de 400 aumentos) y una especificidad del 65 al 99%⁶.

Es una técnica sencilla, basada en una reacción del peróxido de hidrógeno con la hemoglobina o mioglobina, que consiste en sumergir la tira reactiva en orina y leerla en el plazo indicado. Dará reacción positiva si existen en la muestra:

hematíes intactos o lisados,
cilindros hemáticos,
hemoglobina,
mioglobina.

En la hemoglobinuria y mioglobinuria, aunque la tira se mostrará positiva, el examen del centrifugado del sedimento urinario demostrará la ausencia de hematíes. Las causas que producen hemoglobinuria y mioglobinuria están recogidas en la literatura¹.

Es importante realizarla bien para evitar *falsos positivos* que se pueden producir por retraso en la lectura, pH alcalino o por contaminación de la muestra por sustancias químicas. Se pueden obtener *falsos negativos* por densidad urinaria alta o por alto contenido de ácido ascórbico.

Sedimento de orina

Es la prueba fundamental para confirmar una sospecha de hematuria. Es preciso obtener una muestra de 10-15 ml de

orina fresca centrifugada y se diagnostica de microhematuria si hay > 5 hematíes por campo de alta definición⁶. No solamente la cantidad de hematíes presentes en el sedimento es importante sino también su *forma*^{7,8}, ya que puede darnos la clave sobre su origen. Según la forma que presenten, los hematíes se pueden clasificar en:

- *Dismórficos*: aparecen deformados, con tamaño variable debido a su paso desde el plasma sanguíneo hasta la orina. Orientan a una causa glomerular de la hematuria.
- *Isomórficos*: son hematíes que proceden del tracto urinario bajo y conservan el color, contorno y tamaño original similar a los hematíes normales circulantes.
- *Acantocitos*: también llamados células G1 son hematíes dismórficos muy específicos de lesión glomerular (> 5% es muy específica).

Una vez confirmada la hematuria, se recomienda recoger 2 nuevas muestras en el plazo de las 2-3 siguientes semanas, puesto que numerosos estudios demuestran la negativización de la hematuria en este plazo⁹.

Clasificación del paciente

Hematuria microscópica aislada asintomática

Se encuentra hasta en el 3-4% de la población escolar, sin

que habitualmente haya patología relevante asociada, por lo que se aconseja seguimiento con exploración física y toma de la presión arterial (PA) (véase la figura 1).

La *hipercalcemia* es una entidad metabólica benigna, siendo junto a la infección urinaria la causa más frecuente de hematuria de origen no glomerular en los niños¹⁰. La prevalencia en España se estima en un 7% y se define cuando el índice calcio urinario/creatinina urinaria > 0,21 (mg/mg) en los niños mayores de 6 años¹¹.

Hematuria microscópica asintomática y proteinuria

Es bastante menos frecuente que la hematuria y que la proteinuria aisladas, siendo la prevalencia <1 % de la población infantil. Se asocia a mayor riesgo de enfermedad renal progresiva. Cuando la proteinuria en la tira reactiva es > 2+ orienta a que su origen sea glomerular. La presencia de más del 80% de hematíes dismórficos apoya este origen y la comparación del volumen de los hematíes en sangre/orina. El VCM de los hematíes urinarios es muy inferior a los hematíes sanguíneos cuando el origen de la hematuria es glomerular. La presencia de cilindros en la orina es signo casi patognomónico de glomerulopatía (tabla 1).

Las nefritis más frecuentes en la infancia son la glomerulonefritis aguda postinfecciosa y la nefropatía IgA, siendo útil en su diagnóstico diferencial los niveles de complemento sérico. En estos niños se debe determinar la creatinina sérica y cuan-

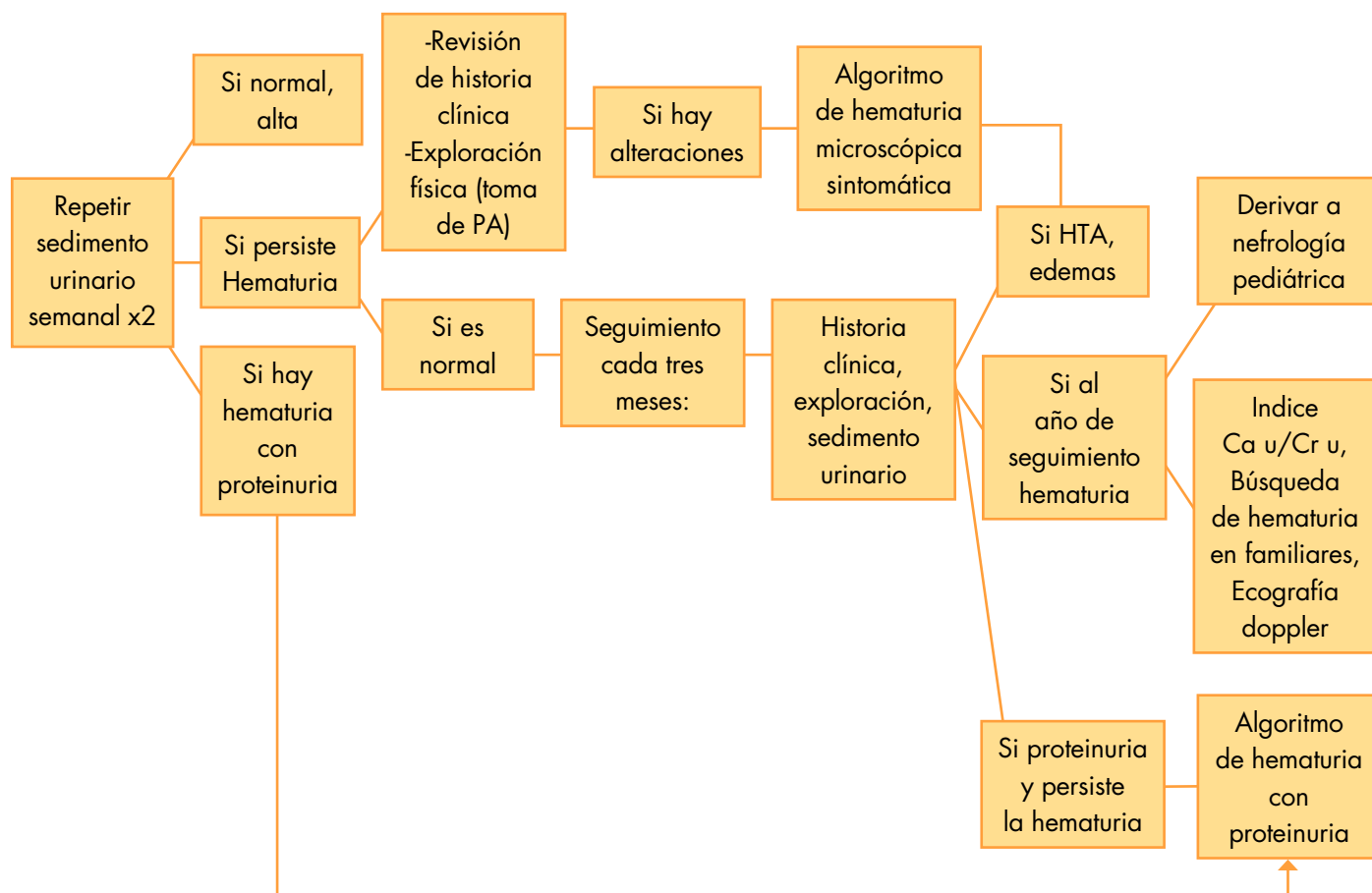


Figura 1. Algoritmo de hematuria microscópica aislada en niños.

Ca u/Cr u: calcio en orina/creatinina en orina.
Tomado de Diven et al⁹.

Tabla 1. Etiología de la hematuria

Hematuria glomerular	Hematuria no glomerular
Primarias	Renal
Nefropatía IgA	Nefropatía intersticial
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Infecciosa (pielonefritis, tuberculosis renal)
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Metabólica
Glomerulonefritis membranosa	Tóxica (fármacos, otros tóxicos)
Glomerulonefritis extracapilar	Necrosis tubular
Glomerulonefritis proliferativa mesangial	Enfermedades quísticas renales
	Enfermedad renal poliquística
	Otras enfermedades quísticas renales
	Patología vascular
	Trombosis vasos renales
	Malformaciones vasculares
	Rasgo drepanocítico
	Traumatismos
	Tumores
	Wilms, nefroma mesoblástico
Enfermedades sistémicas	Extrarrenal
Nefropatía purpúrica	Hipercalcemia, hiperuricosuria
Síndrome hemolítico-urémico.	Infección urinaria (cistitis, uretritis). Malformaciones
Nefropatía diabética	Uropatía obstructiva
Lupus eritematoso sistémico.	Reflujo vesicoureteral
Amiloidosis	Litiasis
Periarteritis nudosa	Traumatismos
Síndrome de Goodpasture	Fármacos (ciclofosfamida)
	Tumores (rabdomyosarcoma)
	Coagulopatía
	Malformaciones vasculares: síndrome del «cascanueces» y otras
	Hematuria por ejercicio
Infecciosas	
Glomerulonefritis aguda postinfecciosa	
Bacterias, virus, parásitos	
Endocarditis bacteriana	
Hepatitis	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Nefritis de shunt	
Alteraciones del colágeno Tipo IV	
Síndrome de Alport	
Nefropatía por membrana basal fina	
Síndrome HANAC	
Nefropatía CFHR5	

tificar la proteinuria, para lo cual se puede recoger orina de 24 h o se determina el índice proteinuria/creatininuria en la primera orina de la mañana (fig. 2). En los casos en los que se encuentre elevación de la creatinina sérica o proteinuria significativa se recomienda *valoración en nefrología pediátrica*.

Microhematuria sintomática

La evaluación se realiza en este caso en función de la clínica acompañante, siendo la causa reconocible con los *datos de la historia clínica* en la mitad de los casos. Pueden ser síntomas generales (dolor abdominal, fiebre, edema, artritis, exantema) o nefrourológicos (polaquiuria, disuria, HTA, enuresis) (fig. 3). Aunque la presentación clínica puede ser muy variada, se sabe que las causas más frecuentes son las infecciones urinarias, traumatismos, enfermedades glomerulares, inmunológicas, hematológicas o litiasis¹².

Una vez en la consulta de nefrología pediátrica

Los exámenes complementarios pueden tener utilidad en la evaluación diagnóstica y en el manejo de la hematuria, pero no todos son necesarios en una primera aproximación y deberán ser elegidos en función de los datos que obtengamos de la anamnesis y de la exploración física^{13,14}.

Exámenes de laboratorio

En sangre

Hemograma y reactantes de la fase aguda. Estudio de coagulación. Bioquímica sanguínea (urea, creatinina, iones, calcio, fósforo, magnesio, ácido úrico, proteínas totales, proteinograma, colesterol, triglicéridos, transaminasas, gamma glutamiltranspeptidasa [GGT] y fosfatasa alcalina). Equilibrio ácido base. Serología de hepatitis viral. Inmunoglobulinas, complemento (C3, C4), anticuerpos antinucleares y anti-ADN nativo.

En orina

Sistemático (proteínas, glucosa, nitritos) y sedimento (morfología de los hematíes, leucocitos, bacterias, cilindros, cristales). Urocultivo.

Aclaramiento de creatinina. Cuantificación de la eliminación urinaria de proteínas, calcio, citrato, ácido úrico, oxalato...

Otros

Cultivo de exudado faringoamigdal. Mantoux.

Exámenes radiológicos

– Ecografía renal: ayuda a descartar hidronefrosis, quistes, masas renales, litiasis y malformaciones congénitas, y nos informa sobre el tamaño y la morfología renales. Se trata de una técnica de primera elección por su inocuidad y bajo coste¹⁵.

– Otros exámenes radiológicos tienen indicaciones muy concretas y se debe valorar el riesgo de radiación¹⁶.

Biopsia renal

No es habitual realizar una biopsia renal en el caso de hematuria microscópica aislada¹⁷. Se debe tener en cuenta en aquellas ocasiones en las que se observe una progresión de la enfermedad, con aumento de la creatinina, proteinuria significativa o aumento de las cifras de presión arterial.

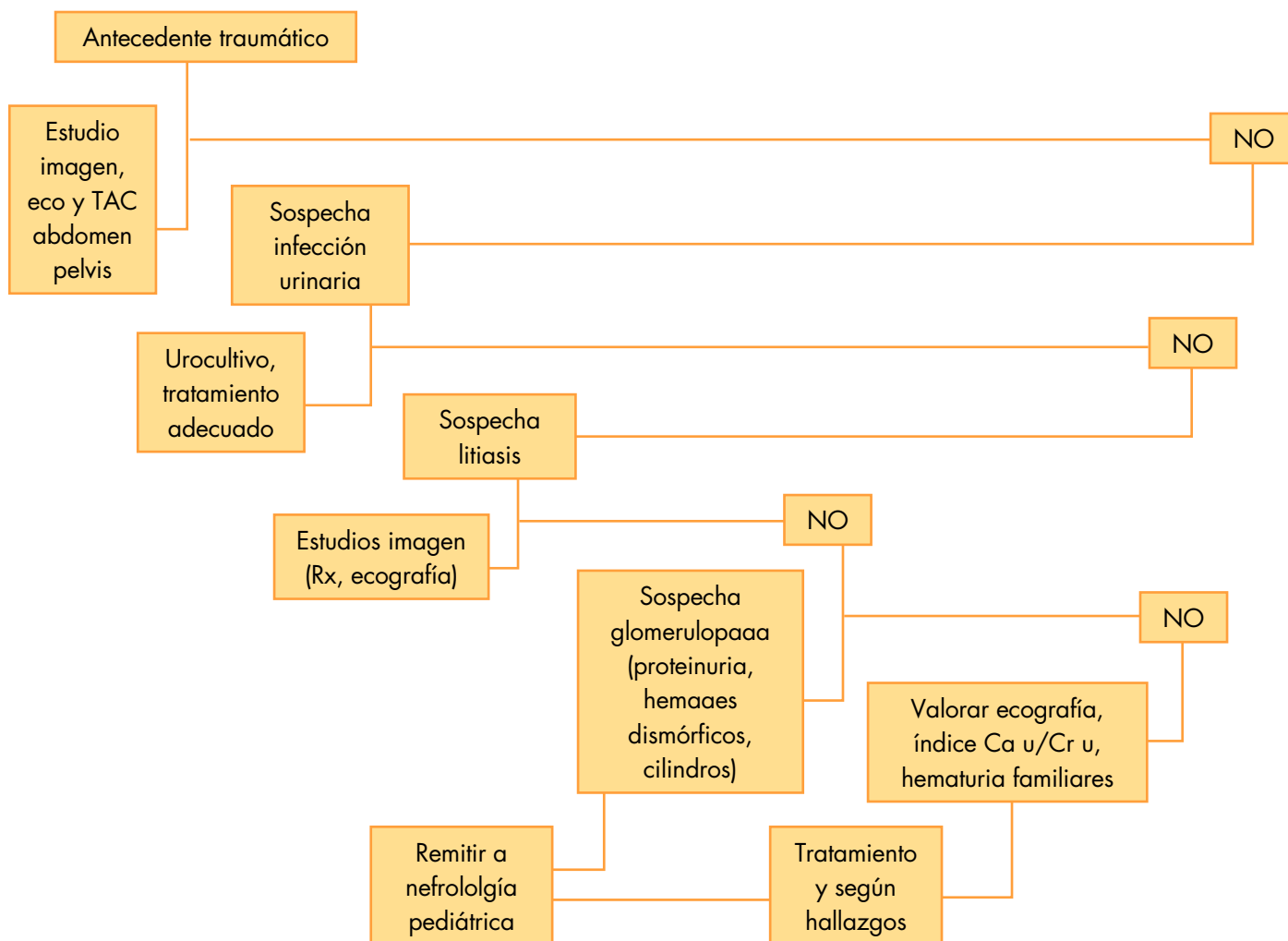
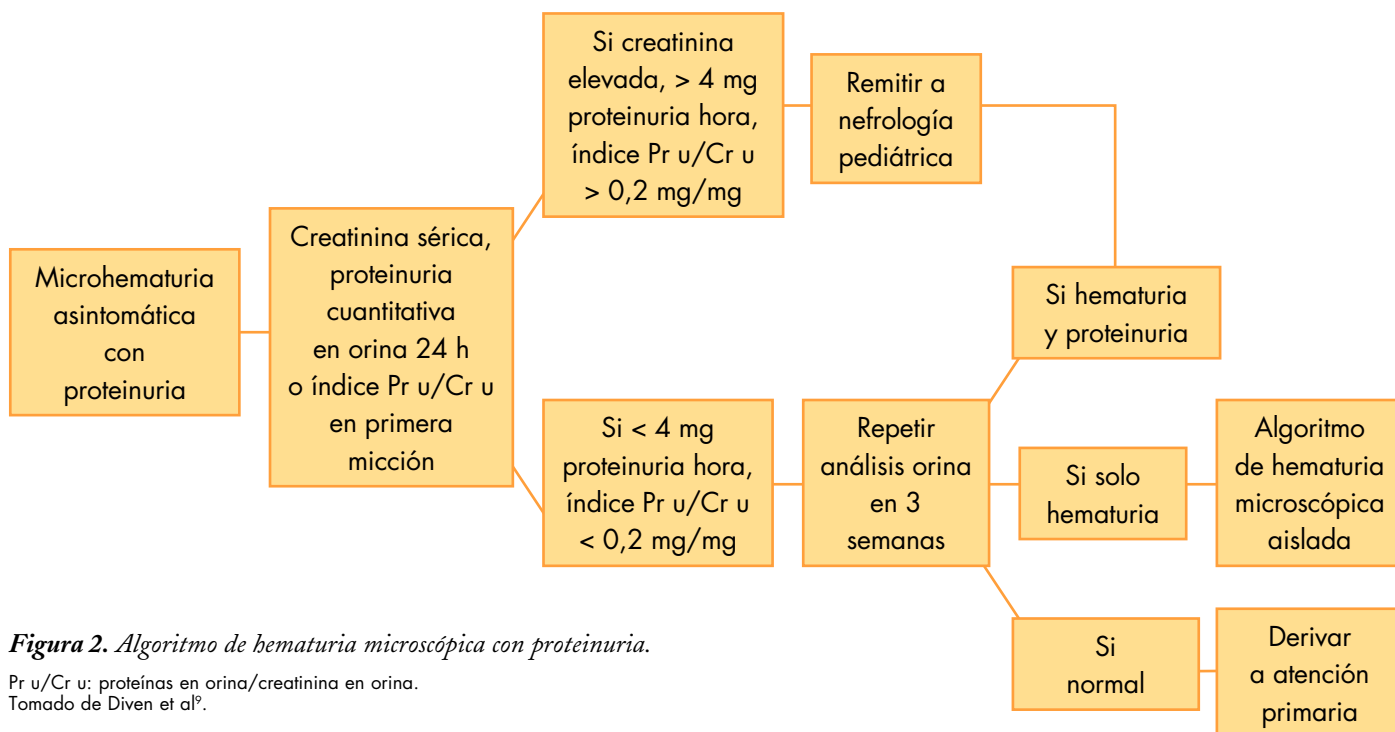


Tabla 2. Enfermedades glomerulares con hematuria aislada

Síndrome	Herencia	Gen	Cromosoma	IRC edad comienzo
Alport lig X(varón)	Hemicigosis	COL4A5	Cr X	25
Alport lig X(mujer)	Heterocigosis	COL4A5	Cr X	50
Alport AR	Homocigosis	COL4A3/COL4A4	2q35-37	15
Alport AR	Heterocigosis	COL4A3/COL4A4	2q35-37	50
NMBF AD	Heterocigosis	COL4A3/COL4A4	2q35-37	60
HANAC	Heterocigosis	COL4A1	13q34	-
CFHR5	Heterocigosis	CFHR5		50
Nefropatía IgA solo hematuria	-	-		Pocos casos en los últimos 20 años

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; HANAC: angiopatía hereditaria, nefropatía, aneurismas y calambres musculares, nefropatía CFHR5; NMBF: nefropatía de membrana basal fina.

Situaciones en las que estaría indicada:

- Cuando se asocia a enfermedad sistémica con proteinuria (lupus eritematoso, vasculitis ANA+).
- Si hay historia familiar sugestiva de síndrome de Alport o si ante una hematuria que se prolonga en el tiempo, hay un componente de preocupación familiar.
- Si se aprecia hipocomplementemia C3 persistente.

Estudios genéticos

La hematuria microscópica ha sido tradicionalmente considerada benigna, pero puede ser la única manifestación

de procesos nefrológicos que desembocan en enfermedad crónica terminal. Se cree, por lo tanto, que puede ser interesante realizar un cribado en niños y adultos jóvenes, con hematuria aislada que sean familiares de pacientes afectados de determinadas patologías¹⁸. Estas incluyen el grupo de enfermedades derivadas de diversas mutaciones que producen la alteración del colágeno tipo IV, que es componente básico de la membrana basal glomerular, que varían desde la hematuria microscópica aislada al síndrome de Alport (tabla 2).

Síndrome de Alport

Es una nefritis hereditaria que cursa como enfermedad glo-

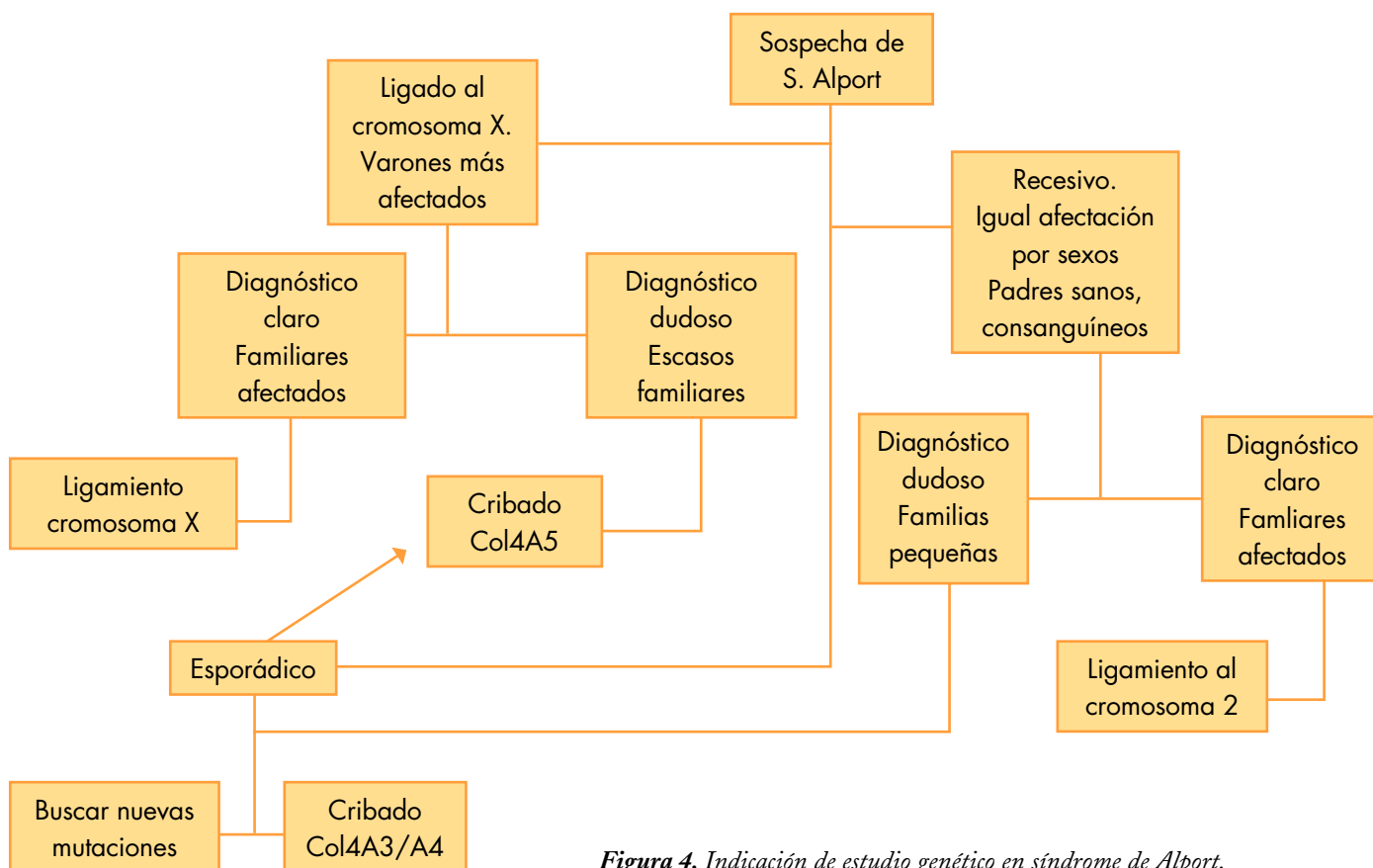


Figura 4. Indicación de estudio genético en síndrome de Alport.

merular progresiva que con frecuencia se asocia a sordera neurosensorial y a anomalías oculares (lenticono), con una prevalencia de 1/50.000 recién nacidos vivos, con variabilidad genética, siendo el modo de herencia diferente: ligado al X (hasta en el 80% de los afectados), variante autosómica recesiva que evoluciona como los varones afectados del ligado al cromosoma X. Por último lugar, está la variante autosómica dominante, en el 5%, que tiene una evolución más lenta¹⁹ (fig. 4).

Nefropatía de la membrana basal fina

Es la causa más frecuente de hematuria microscópica, afectando al 1% de la población, su curso ha sido tradicionalmente considerado benigno, aunque en los últimos años se ha visto que un pequeño porcentaje tiene un riesgo mayor de enfermedad renal terminal que la población general.

Síndrome de HANAC

Recientemente descrito, asocia angiopatía hereditaria, nefropatía, aneurismas y calambres musculares. Se puede asociar a fallo renal.

Nefropatía CFHR5

Es una nefropatía que se considera endémica en chipriotas, afectando a 1/6.000 nativos de Chipre. Recuerda la clínica a la nefropatía IgA, habiendo sido diagnosticados muchos de ellos previamente de esta condición, con una evolución más agresiva en varones, llegando a insuficiencia renal terminal el 80% de los afectados.

Nefropatía IgA

Se han descrito familias afectadas, con un componente mayoritario de transmisión autosómica dominante. Aunque el gen no se ha encontrado todavía, se están estudiando detalladamente estas familias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis

1. Nieto VG, Rodríguez FS, Rodríguez-Iturbe B. Nefrología Pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006.
2. Monge M, Rivero B. Protocolo diagnóstico de la hematuria. En: García V, Santos F, editores. Nefrología pediátrica. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 487-490.
3. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. Urol Clin North Am. 2004;31:559-573.
4. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilksa J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. J Pediatr. 1979;95:676.
5. Chandar J, Gómez-Marín O, del Pozo R, Sanders Montane B, Abitbol C,

- Strauss J, et al. Role of routine urinalysis in asymptomatic pediatric patients. Clin Pediatr (Phila). 2005;44:43-48.
6. Vara Martín J, Hidalgo-Barquero del Rosal E, García Blanco JM. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Nefrol Pediatr. 2008;15:169-181.
7. Hyodo T, Kumano K, Sakai T. Differential diagnosis between glomerular and nonglomerular hematuria by automated urinary flow cytometer. Nephron. 1999;82:312-322.
8. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, Giani M, Zolin A, Raimondi S, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. Pediatr Nephrol. 2008;23:1093.
9. ● Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. Pediatr Nephrol. 2000;14:65-72.
10. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. Pediatr Nephrol. 2010;25:403-413.
11. Tauler MC. Hematuria: orientación diagnóstico-terapéutica. Pediatr Integral. 2005;IX(5):337-348.
12. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:353.
13. 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;10:1-259.
14. Rodríguez Fernández LM, Fernández Castaño MT. Patología prevalente en nefrología infantil: hematuria y proteinuria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 1:S167-183.
15. Durán Álvarez S. Fenómeno y síndrome de cascanueces asociado a hematuria y proteinuria ortostática [consultado 15 Mar 2014]. Rev Cubana Pediatr [revista en Internet]. 2013; 85(2):242-251. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000200011&lng=es
16. Dillman JR, Coley BD, Karmazyn B, Binkovitz LA, Dempsey ME, Dory CE, et al. Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® hematuria -child. [online publication]. Reston: American College of Radiology (ACR); 2012. 9 p. Guideline Summary NGC-9666
17. Lee YM, Baek SY, Kim JH, Kim DS, Lee JS, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. Acta Paediatr. 2006;95(7):849.
18. ● Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. Pediatr Nephrol. 2013;28:1183-1193.
19. Torra Balcells R. Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV. Nefrología Sup Ext. 2011;2(1):29-37.

Bibliografía recomendada

Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. Pediatr Nephrol. 2000;14:65-72.

Guía para el pediatra de atención primaria con esquemas de actuación en función de las formas clásicas de presentación clínica.

Vara Martín J, Hidalgo-Barquero del Rosal E, García Blanco JM. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP. Nefrol Pediatr. 2008;15:169-181.

Este protocolo, elaborado por pediatras españoles, es un referente donde consultar los algoritmos diagnósticos de hematuria y donde se clarifican aquellos casos susceptibles de derivación al nefrólogo infantil.

Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. Pediatr Nephrol. 2013;28:1183-1193.

Artículo novedoso en cuanto a la importancia del diagnóstico genético en los cuadros de hematuria microscópica y su impacto en el pronóstico en función del trastorno subyacente. Relata nuevas mutaciones relacionadas con estas enfermedades.

Dillman JR, Coley BD, Karmazyn B, Binkovitz LA, Dempsey ME, Dory CE, et al. Expert Panel on Pediatric Imaging. ACR Appropriateness Criteria® hematuria -child [online publication]. Reston: American College of Radiology (ACR); 2012. 9 p. Guideline Summary NGC-9666.

Es una guía de práctica clínica en la que se detallan las pruebas radiológicas que se recomiendan en hematuria en la infancia.