

Año 2.019

DEFINICION DE HEMATURIA

Clínicamente, la hematuria se define como la presencia de sangre en la orina. Cualquier presencia de sangre en la orina es anormal, por lo que en condiciones fisiológicas no se detectan ni hematíes ni hemoglobina (Hb) en la misma.

Para la definición de hematuria se ha propuesto como límite de detección la presencia de más de 3 hematíes (también llamados eritrocitos o glóbulos rojos) por campo de 400X en el examen microscópico del sedimento urinario en fresco.

CLASIFICACION DE HEMATURIA

1- Según la coloración de la orina, la hematuria se clasifica en:

- Hematuria microscópica o microhematuria se produce cuando existen más de 3 hematíes por campo en el sedimento urinario, pero en una cuantía insuficiente como para modificar la coloración normal de la orina. Las pequeñas cantidades de sangre necesitan ser detectadas con la tira reactiva o con el examen de la orina al microscopio óptico.
- Hematuria macroscópica o macrohematuria se produce cuando existe una presencia masiva de hematíes en la orina, por lo que la orina se observa rojiza, lo que implica que existen más de 5.000 hematíes/mm³ o >500.000 hematíes/minuto. La hematuria macroscópica es siempre patológica.

2- Según su origen la hematuria se puede clasificar como:

- Glomerular: cuando por causa patológica los hematíes son capaces de extravasarse de los capilares glomerulares, atravesando la barrera de filtración glomerular (BFG) hasta llegar al espacio urinario. Como consecuencia, los hematíes que aparecen en orina han perdido su compleja ultraestructura, por lo que se denominan hematíes dismórficos, dado que poseen tamaño variable y un perímetro irregular. La variedad de hematíe dismórfico más típico de hematuria glomerular es el acantocito, caracterizado por tener unas espículas de longitud y posición irregular. Así mismo, son frecuentes los cilindros hemáticos, producto de la cristalización de la proteína de Tamm-Horsfall que aglutina los hematíes extravasados. Los hematíes dismórficos son considerados como patognomónicos de hematuria glomerular.
- No glomerular o urológica: debida al sangrado del tejido renal, ureteral, vesical o uretral. Suele ser visible de forma macroscópica, y por ello el color de la orina es rojizo y pudiendo presentar coágulos.

ORIGEN	GLOMERULAR	NO GLOMERULAR
Coloración	Pardo o marrón	Roja, rosada
Coágulos	Uniforme	Puede ser no uniforme
Índice eritrocitario	Ausentes	Presentes
Hematies dismórficos	<1	≥1
Cilindros	>80%	<20%
Proteinuria	Hemáticos	Ausentes
Acantocitos	Frecuente y variable	Infrecuente y leve
	>5%	<5%

	INTRARRENAL	EXTRARRENAL
Lesión Renal	Vasculopatía	
Tumor	Poliarteritis nodosa	Tumor
Quiste renal	Síndrome del cascanueces	Litiasis
Traumatismo	Trombosis de la vena renal	Hematuria exvacuo
	Trombosis de la arteria renal	Aciduria
		Infecciones
		▪ Tuberculosis
		▪ Schistosoma haematobium

CLASIFICACION DE LA HEMATURIA SEGÚN SU ORIGEN- Causas de Hematuria no glomerular
CLAUDIA YUSTE- TESIS DOCTORAL: DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA GLOMERULAR- Octubre 2.015

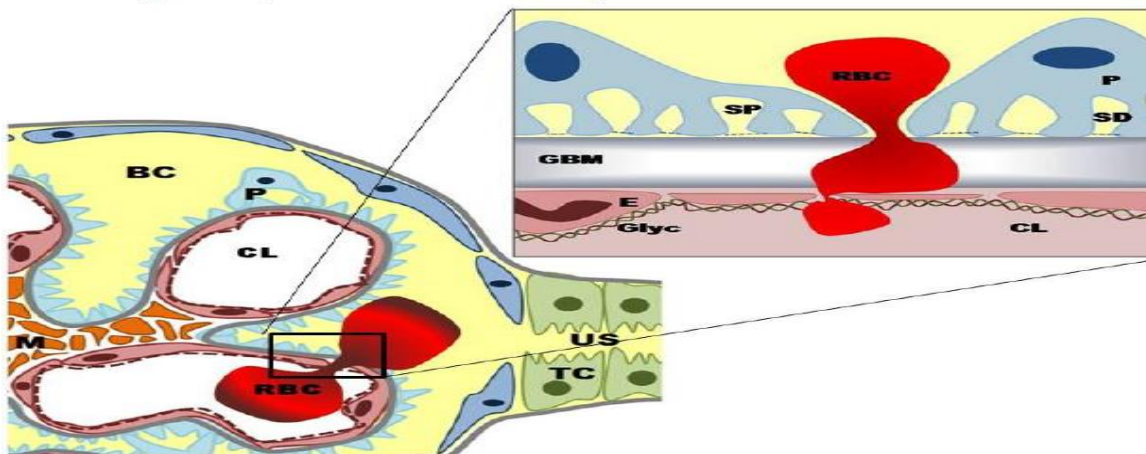
PATOGENESIS DE LA HEMATURIA GLOMERULAR

En condiciones fisiológicas, el endotelio glomerular con sus fenestraciones (50-100 nm) actúa como un filtro selectivo, manteniendo los hematíes (6,2–8,2 μm) dentro de los capilares glomerulares.

Las estructuras que los hematíes deben atravesar desde el compartimento sanguíneo hasta llegar al espacio urinario, posee cinco componentes principales:

- una compleja red de glicosaminoglicanos que cubre tanto la célula endotelial como sus fenestraciones,
- célula endotelial propiamente dicha,
- membrana basal glomerular,
- podocitos o células epiteliales viscerales con sus procesos podocitarios interdigitantes y las uniones altamente especializadas entre los mismos
- espacio subpodocitario, un área delimitada entre el cuerpo celular del podocito y el proceso podocitario interdigitante

Figura 1. Estructura de la barrera de filtración glomerular. La figura muestra la extravasación del hematíe y con ello produciendo hematuria. Imagen tomada de Yuste C et al. WJN 2015³⁰.



CL, luz del capilar glomerular; BC, cápsula de Bowman; E, célula endotelial; GBM, membrana basal glomerular; Gly, Glicosaminoglicanos; M, mesangio; P, podocito; RBC, red blood cell (hematíes); SD, slit diafragmático; SP, espacio subpodocitario; TC, célula tubular; US, espacio urinario.

CLAUDIA YUSTE- TESIS DOCTORAL: DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA GLOMERULAR- Octubre 2.015

El mecanismo concreto que hace que los hematíes atraviesen las fenestraciones de las células endoteliales y posteriormente toda la BFG es incierto. Sin embargo se han propuesto mecanismos y lesiones histológicas que podrían estar implicados.

MECANISMOS POSIBLEMENTE IMPLICADOS EN LA HEMATURIA

1- Mecanismo inflamatorio: Los leucocitos que infiltran el glomérulo en las glomerulonefritis primarias y otras enfermedades autoinmunes podrían liberar metaloproteinasas líticas y especies de oxígeno reactivo que a su vez dañarían la GBM haciéndola más frágil y sensible a las agresiones. De este modo, los inmunocomplejos producidos en la glomerulonefritis postinfecciosa o endocapilar podrían inducir una respuesta inflamatoria severa que induciría la quimiotaxis de los neutrófilos y ésta, a su vez, hiperplasia endocapilar y hematuria.

2- Mecanismo no inflamatorio: el cual sería el principal mecanismo presente en enfermedades como el síndrome de Alport o la enfermedad de membrana basal fina, en las cuales el grosor de la MBG está reducido a un tercio del normal. En la enfermedad de membrana basal fina (TBMN), las alteraciones del colágeno tipo IV hacen que la MBG sea más compacta pero más frágil debido a la deficiencia en moléculas distintas al colágeno, lo que justificaría la presencia de hematuria aislada persistente. Por su parte el síndrome de Alport se debe a mutaciones en los genes del colágeno IV, que conducen a la persistencia anómala de cadenas colágenas fetales (cadenas $\alpha1/\alpha2$). El colágeno fetal tipo IV es más sensible a la acción de las proteasas, produciendo una MBG inestable que podría permitir la extravasación de los hematíes.

3- Mecanismo mediado por complemento: parece que una activación exacerbada de la vía alterna del complemento podría ser la causante de los brotes de hematuria macroscópica en la Glomerulonefritis Mesangial de IgA (IgAN), las vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), la recién descrita glomerulonefritis C3 (C3GN) y la glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN). En todas estas enfermedades han sido descritos brotes de hematuria macroscópica después de infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal. Por ello, se ha sugerido que los pacientes susceptibles podrían presentar una predisposición para la activación del complemento, la cual en condiciones fisiológicas estaría controlada por mecanismos de inhibidores redundantes. Esta hipótesis explicaría porque no todos los individuos genéticamente vulnerables desarrollan la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes susceptibles, una agresión sobreañadida, como una infección podría activar la vía alternativa del complemento produciendo depósitos de complemento a nivel glomerular.

CARACTERÍSTICAS DE LOS HEMATÍES TRAS CRUZAR LA BARRERA DE FILTRACIÓN

Independientemente de la causa por la que se produzca hematuria, los hematíes se deforman al atravesar la compleja BFG. Además, las diferencias en la osmolaridad entre la sangre y la orina podrían también contribuir en los cambios morfológicos que experimentan los hematíes. Finalmente, tras las alteraciones sufridas en su citoesqueleto los hematíes son incapaces de mantener su ultraestructura, por lo que presentan contorno y forma irregular que los define como dismórficos.

Los hematíes dismórficos más específicos de hematuria glomerular son los acantocitos o G1 cells, que se caracterizan por presentar proyecciones protoplasmáticas en diferentes formas y tamaños, lo que les confiere una morfología espiculada, deben presentar dos o más proyecciones. Por ello, se considera la presencia de acantocitos en la orina como indicador de hematuria glomerular y una acantocituria de ≥ 5 hematíes/campo tiene alta especificidad.

Los hematíes urinarios de origen glomerular son de pequeño tamaño con un volumen corpuscular medio (VCM) inferior (≤ 60 fl). En contraposición los hematíes no glomerulares tienen un volumen corpuscular medio igual o superior al normal. Por ello la relación del volumen corpuscular medio de los hematíes urinarios y los hematíes sanguíneos, llamado Índice eritrocitario (IE) es capaz de diagnosticar el origen de la hematuria.

Si $IE < 1$ la hematuria es glomerular, y si $IE \geq 1$ se trata de una hematuria no glomerular. Estos índices son simples y se pueden automatizar, eliminando la subjetividad descriptiva del observador.

Pero en cambio se trata de un método poco específico y menos sensible que el examen manual con microscopía óptica. Las alteraciones específicas glomerulares (**Dismorfia**) se describieron empíricamente y se definieron varias formas de presentación de los hematíes, como: *Anulares, Polidiverticulares, Vacíos, Espiculares y Mixtos* (combinaciones de los

anteriores). Pertenecen al grupo de **Isomorfia** los hematíes *Normales* y las alteraciones inespecíficas tales como los hematíes : *Estrella*, *Gigantes*, *Fantasma* y *Septados*. Los hematíes *Monodiverticulares* se encuentran casi siempre en los casos de **dismorfia** junto con las otras alteraciones mencionadas. Sin embargo, el hecho de que una centrifugación a velocidad excesivamente elevada puede producir artificialmente hematíes monodiverticulares debe poner en aviso al investigador de que su especificidad es baja y por tanto no deben ser considerados como dismórficos cuando se hallan en solitario. Adquieren valor en caso de encontrarlos junto con otras alteraciones morfológicas específicas de origen glomerular.

Resumiendo en más del 95% de los casos de **dismorfia** pueden observarse de forma concomitante varios tipos de alteraciones, en ese caso si el 80 % de los hematíes presentes en el sedimento urinario presentan esta morfología, se define que la hematuria es de origen glomerular. Así también, si sólo contamos acantocitos, basta que su recuento sea mayor o igual al 5% dada su alta correlación con Hematuria glomerular.

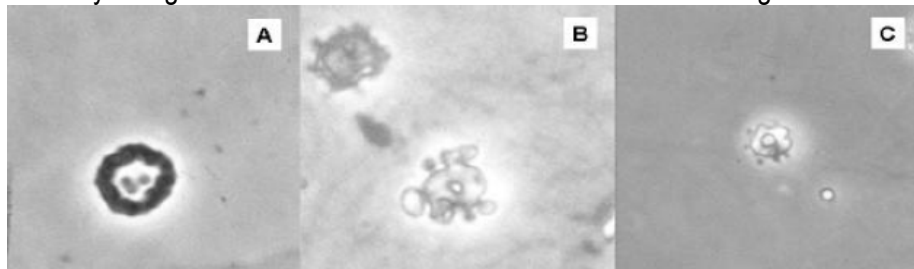


Foto 1
(oc x7, obj x40, contraste de fases)

A – Hematie anular. Se trata de hematíes con un acusado plegamiento del citoplasma central que en proyección vertical aparecen como un anillo en el que ambos bordes, exterior e interior, se hallan perfectamente definidos. En el círculo interior puede observarse restos del citoplasma fuertemente plegados.

B – Hematie polidiverticular. Cuando la lesión en la membrana citoplasmica es difusa, se debilita en diferentes puntos y se producen numerosas prolongaciones diverticulares fáciles de observar.

C – Hematie espiculado. Muestra gran similitud con el anterior, del que se diferencia porque las excrecencias citoplasmicas son más pequeñas y numerosas. Es posible que la unión de varias espículas produzca un divertículo y en realidad se trate de un precursor de un polidiverticular.

FERNANDO DALET- “El sedimento urinario: ¿Qué hay de nuevo en algo tan viejo?”- Rev. Diagnóstico in vitro.

FIGURA 2 : TIPOS DE ALTERACIONES Y SU SIGNIFICADO ACTUAL

ISOMORFIA		DISMORFIA	
NORMALES		ANULARES	
ESTRELLADOS		VACIOS	
FANTASMAS		POLIDIVERTICULARES	
SEPTADOS		ESPICULADOS	
MONODIVERTICULARES		MIXTOS DE LOS ANTERIORES	

FERNANDO DALET- “El sedimento urinario: ¿Qué hay de nuevo en algo tan viejo?”- Rev. Diagnóstico in vitro.

Bqca. Marcela V. Tourn

Otro dato de hematuria glomerular es la presencia de cilindros hemáticos. En estados de oliguria (volumen urinario inferior a 500 ml /día), se produce la precipitación de una mucoproteína de alto peso molecular, la proteína de Tamm- Horsfall, dentro de los túbulos renales. Esta proteína cristaliza en los túbulos renales, adoptando la forma de estructura cilíndrica del túbulo que la contiene. Cuando a la oliguria se suma la hematuria glomerular, los hematíes dismórficos se quedan agregados a los cilindros, formando los denominados cilindros hemáticos patognomónicos de hematuria glomerular.

MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA HEMATURIA

La hematuria se puede determinar en orina fresca o centrifugada, y se debe confirmar en al menos tres muestras de orina consecutivas y separadas entre ellas de dos a cuatro semanas.

Para el estudio de la orina se recomienda coger la segunda micción de la mañana, ya que el almacenamiento vesical prolongado de la primera orina determina la disolución o transformación de algunos de sus componentes. Los métodos de detección y cuantificación de la hematuria son los que exponemos a continuación:

A. Examen macroscópico:

Se basa en la exploración de las características de la orina mediante su observación a simple vista, sin ayuda de métodos adicionales. El examen macroscópico puede, de una forma grosera, estimar la concentración de hematíes en la orina, según su coloración. El color normal de la orina es amarillo, por lo que las orinas rojas o marrones indican que existen grandes concentraciones de hematíes en ellas. Así mismo, el examen macroscópico de la orina nos ayuda a conocer el origen de la hematuria, dado que cuando la presencia de hematíes procede de las vías urinarias su color es rojo, pudiendo contener coágulos, mientras que la hematuria de origen glomerular es de color pardo-oscuro debido a la transformación de la hemoglobina, y no presenta coágulos.

B. Tira reactiva de la orina. Métodos químicos:

La tira reactiva es un método barato, sencillo, eficaz y sensible para determinar la hematuria. La tira reactiva es una buena prueba para el *screening* de la hematuria, pero su positividad siempre ha de ser confirmada mediante examen del sedimento urinario con microscopía. La tira reactiva, además, ofrece otras determinaciones como proteínas, nitritos, esterasas leucocitarias, glucosa y cuerpos cetónicos que también pueden ayudar a orientar el diagnóstico.

Para la determinación de la hematuria la tira reactiva se basa químicamente en la detección de la actividad peroxidasa de la hemoglobina. La tira se muestra positiva mediante un cambio de la coloración en presencia de Hb o mioglobina en la orina. La sensibilidad de este método se sitúa entre 91-100% con una especificidad del 65-99%. La tira reactiva es capaz de detectar las concentraciones de Hb o mioglobina superiores a 0,2 mg/dl, lo que es equivalente a la presencia de 5-10 hematíes intactos por mm³, que a su vez corresponde a 2-5 hematíes por campo (400x). Las principales limitaciones de la tira reactiva son intrínsecas a su mecanismo de determinación, puesto que detecta Hb en orina (es decir hemoglobinuria), pero no hematíes (hematuria). La hematuria es una de las causas de hemoglobinuria, pero no la única por lo que todas las causas de hemoglobinuria no hematórica suponen un falso positivo en la tira reactiva. El otro falso positivo frecuente de la tira reactiva deriva de su incapacidad de diferenciar entre la hemoglobinuria y la mioglobinuria, es decir la tira reactiva aparece como positiva para hematuria cuando en la orina existe mioglobina. Otros errores comunes de la tira son los falsos positivos para hematuria observados en orinas infectadas, y falsos negativos en orinas con altas concentraciones de ácido ascórbico. Se denomina pseudohematuria a positividad de la tira reactiva en la orina, sin que exista la presencia de hematíes en el sedimento urinario, así como las orinas colúricas que pueden ser confundidas macroscópicamente con hematuria verdadera.

C. Examen microscópico:

El examen microscópico es el mejor método para la cuantificación y detección de la hematuria glomerular. Aunque se trata de un método sencillo es una técnica laboriosa que supone un importante consumo de tiempo, dado que se debe aplicar de

forma sistemática y rigurosa para poder detectar pequeñas cantidades de hematíes y de cilindros hemáticos. Por otro lado, presenta una gran variabilidad interobservador y su interpretación requiere de experiencia.

El estudio óptimo de la hematuria, se realiza con orina recién emitida (para evitar la lisis de los hematíes), evitando utilizar aquella orina recogida mediante cateterismo vesical o tras ejercicio físico intenso. Aunque se puede analizar el sedimento centrifugado, para el estudio de la hematuria es preferible estudiar el sedimento en fresco. Así mismo, la muestra no debe permanecer a temperatura ambiente más de 1 hora, para evitar su contaminación.

El estudio microscópico permite también, determinar la existencia de otros elementos como los leucocitos, cristales, cilindros, o contaminantes. La presencia de cilindros hemáticos siempre es indicativa de hematuria glomerular, aunque su ausencia no la descarta.

La microscopia por contraste de fase (MCF) es el método más recomendado para el estudio del dismorfismo eritrocitario, pero la utilización de microscopio óptico (MO) convencional también es posible y ha sido validado en por varios trabajos que comparan ambos métodos, obteniendo una muy buena concordancia, sensibilidad de 100% y especificidad de 95.8%.

D. Métodos estandarizados

Para intentar aumentar precisión en la determinación de la hematuria Fairley et al., promovieron la utilización de método estandarizados de recuento de hematíes. La “cámara Fuchs- Rosenthal” fue el primero de ellos, siendo capaz de contabilizar los hematíes por unidad en orina no centrifugada⁸. Este método evita la pérdida de hematíes, que pueden romperse en el tubo durante el centrifugado o al decantar el sobrenadante del sedimento. Sin embargo es poco específico a la hora de determinar el origen de la hematuria.

Posteriormente apareció el “UF-100”, un citrómetro de flujo utilizado para analizar las partículas y las células en la orina (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany). El “UF-100” que presenta una buena sensibilidad para detectar hematuria glomerular (99%) pero con una inaceptable baja especificidad (42%) comparado con el examen microscópico⁹. Además la “UF- 100” es incapaz de detectar acantocitos.

imágenes y reconocimiento de auto-partículas, como el “Iris iQ200” (IRIS International, Inc, Chatsworth, CA, USA) que es capaz de cuantificar adecuadamente los hematíes, pero no los dismórficos, presentando muchas interferencias con levaduras en orina.

Por todo ello, se considera que estos métodos estandarizados no son adecuados para la determinación de la hematuria glomerular.

E. Errores en la cuantificación de la hematuria

En la actualidad no existen métodos de detección adecuados para detectar y cuantificar la hematuria, para reconocer su origen (glomerular vs. no glomerular), ni tampoco detectar hematíes dismórficos (hematuria glomerular).

Por otro lado, la definición de la hematuria continúa siendo ambigua y necesita precisarse. Normalmente, se define hematuria como más de 3 hematíes por campo de 400x, pero en ocasiones esta se documenta como hematíes por mililitro. Más allá, el examen con microscopio óptico, considerado como gold-standard, es un método muy inexacto, con mucha variabilidad interobservador y poca especificidad para detectar un escaso número de hematíes o cilindros. La cuantificación de la hematuria se muestra especialmente deficiente cuando la comparamos con otros marcadores urinarios, como la proteinuria o la albuminuria para los que existen métodos precisos capaces de detectar incluso pequeñas modificaciones.

Lo expuesto hace más importante la estandarización de este tipo de análisis, ya que se busca brindar un diagnóstico diferencial entre patologías renales glomerulares y patologías de causas urológicas, donde la etapa preanalítica es definitoria de la calidad del resultado junto con la experiencia del observador.

Así a modo de ejemplo en el trabajo “CONCORDANCIA ENTRE EL HALLAZGO DE HEMATÍES DISMÓRFICOS Y EL DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA EN PACIENTES CON GLOMERULOPATÍAS”, citado en la bibliografía, narra su metodología y nos serviría de guía para la Investigación de eritrocitos dismórficos en orina.

Para el estudio de la dismorfia eritrocitaria, se les dieron a los pacientes las siguientes indicaciones:

- ▣ No realizar ejercicios el día previo al estudio, para evitar inducir hematuria por esfuerzo físico.
- ▣ Orinar temprano por la mañana en su domicilio y desechar esa orina, beber un vaso de agua, retener de 2 a 3 horas la orina en vejiga y tomar la muestra en el laboratorio.
- ▣ Asepsia de la zona genital. A las mujeres se les indicó usar tampón vaginal.
- ▣ No tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) 48 hs antes del estudio.

Se utilizaron como criterios de exclusión:

- 1) Orinas con pH ≥ 7 , determinado con tira reactiva.
- 2) Orinas con proteinuria \geq a una cruz (+).
- 3) Orinas con densidades < 1005 y > 1025 .
- 4) Orinas compatibles con infecciones urinarias.
- 5) Mujeres en periodo menstrual ± 5 días.
- 6) Orinas procedentes de bolsas recolectoras.

Procedimiento analítico:

Las muestras se procesaron dentro de los primeros 60 minutos de recolectadas. Se midió la Densidad con densímetro. Se determinó la presencia de hemoglobina con tiras reactivas.

Se centrifugaron 10 ml de cada muestra durante 5' a 1000 rpm; descartándose el sobrenadante, aproximadamente 9,5 ml y resuspendiendo el sedimento en los 0,5 ml restantes. Se colocaron aproximadamente 20 ul entre porta y cubre para observar al MO.

El sedimento urinario se realizó utilizando objetivo 40x y ocular 10x.

Para la determinación de la dismorfia eritrocitaria, mediante MO se utilizó el objetivo 40x y ocular 15x, bajando el condensador al máximo para aumentar el contraste.

Los hematíes observados fueron clasificados según sus características morfológicas en NG (isomórficos, estrellados, septados, gigantes, fantasmas) y G (vacíos, anulares, espiculados, polidiverticulados y acantocitos).

CITAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- CLAUDIA YUSTE- TESIS DOCTORAL: DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA GLOMERULAR- Octubre 2.015
- 2- FERNANDO DALET- "-El sedimento urinario: ¿Qué hay de nuevo en algo tan viejo?"- Rev. Diagnóstico in vitro.
- 3- JOSÉ LUIS CATALÁ LÓPEZ Y MARIAN FÁBREGAS BROUARD "La acantocituria es más eficaz en diferenciar la hematuria glomerular de la no-glomerular que los hematíes dismórficos. *Arch. Esp. Urol.*, 55, 2 (164-166), 2002
- 4- SALGADO, SUSANA; RODRIGUEZ ARANCIVA, MARÍA DEL VALLE; CASTRO, MARA; IZURIETA, MARÍA SOLEDAD; BARRÓN, MARÍA BELÉN; NOVOA, PABLO. "CONCORDANCIA ENTRE EL HALLAZGO DE HEMATÍES DISMÓRFICOS Y EL DIAGNÓSTICO POR BIOPSIA EN PACIENTES CON GLOMERULOPATÍAS"
Laboratorio de Enfermedades Renales, Servicio de Nefrología y Medio Interno. Sanatorio Allende. Córdoba. Argentina.