

11209



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION, SALVADOR ZUBIRAN  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL

ESTUDIO DE LA MICROHEMATURIA PERSISTENTE EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL INSTITUTO DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION, SALVADOR ZUBIRAN

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A:

DR. IVAN RODRIGO ZENDEJAS RUIZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. JOSEFINA ALBERU GOMEZ

TITULAR DEL CURSO:

DR. HECTOR OROZCO ZEPEDA





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## FIRMAS

ALUMNO



---

Dr. Iván Rodrigo Zendejas Ruiz

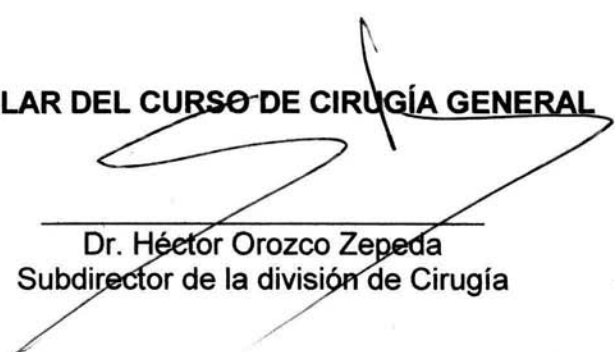
TUTOR DE TESIS



---


Dra. Josefina Alberú Gómez  
Jefe del Departamento de Trasplantes

TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL



---

Dr. Héctor Orozco Zepeda  
Subdirector de la división de Cirugía



---

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez  
Subdirector General de Enseñanza



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios quien me ha dado tantos retos y satisfacciones en la vida, así como, la humildad para aceptar mis limitaciones.**

**A Gabriela, mi paciente compañera, que ha sabido apoyarme y orientarme en todos mis pasos, y que es el calor de mi corazón desde hace tantos años.**

**A mis hijas, Georgina y Ximena que son el aliento en cada día de mi vida y orgullo constante como padre.**

**A mis padres, Ivonne y Octavio quienes me han brindado su amor incondicional y una educación que ha logrado llevarme hasta este momento.**

**A mi hermano, Arturo quien ha sido mi mejor amigo.**

**A mis maestros por la paciencia y el empeño que tuvieron para que pueda obtener los conocimientos y destrezas necesarias.**

## ÍNDICE

Resumen.....	5
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
Definiciones.....	6
Epidemiología.....	6
Estudio de la microhematuria.....	6
Etiologías.....	11
Hematuria y proteinuria.....	17
Hematuria en receptores de trasplante renal.....	20
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>23</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>25</b>
Diseño del estudio.....	25
Población.....	25
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión.....	25
Variables.....	25
Definición de variables.....	27
Aspectos éticos.....	28
Factibilidad.....	28
Recolección de datos.....	28
Análisis de la información.....	28
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>35</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>36</b>

## **RESUMEN**

### **Introducción:**

La microhematuria persistente en pacientes receptores de injerto renal es un hallazgo frecuente y cuyo significado clínico, así como, repercusiones en la función a largo plazo del injerto está aún en discusión. Tradicionalmente se ha estudiado a estos pacientes de la misma manera como se estudia a los pacientes sanos con microhematuria persistente, predominando los estudios urológicos diagnósticos. Sin embargo, en los receptores de trasplante renal este hallazgo es potencialmente un reflejo de la función renal del injerto y puede revelar ciertos cambios inflamatorios de índole autoinmune cuya relevancia clínica está aún por definirse.

### **Planteamiento del problema:**

Recientemente en el seguimiento de los receptores renales se ha hecho hincapié en la documentación histológica de todos los posibles eventos de rechazo y alteraciones menores en los exámenes de orina. Esto ha generado una nueva expectativa en el estudio de la microhematuria persistente. Algunos estudios recientes (24,33) han valorado por medio de biopsia del injerto la correlación con la microhematuria persistente, encontrando entidades diagnósticas como glomerulonefritis recurrente o *de novo*, rechazo agudo y crónico, entre otros. Con esto se hace necesario una evaluación más invasiva de la microhematuria persistente y su correlación histopatológica con el injerto, así como, la relevancia de estos hallazgos con la sobrevida del injerto y del paciente.

### **Justificación:**

La realización de un estudio de escrutinio para conocer la prevalencia y posibles etiologías de la microhematuria persistente en nuestra población, así como, la correlación con los hallazgos histopatológicos de biopsias tomadas posteriores a la fecha de la hematuria nos orientará a establecer un algoritmo diagnóstico en estos pacientes con un énfasis en la realización de biopsia del injerto en los pacientes cuya valoración inicial sea negativa y de esta manera disminuir los costos de estudios innecesarios, así como, el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de los eventos de rechazo, en caso de presentarse.

### **Objetivos:**

Conocer la prevalencia de la microhematuria persistente en la población de pacientes receptores renales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán. Determinar las posibles etiologías más frecuentes de la microhematuria persistente en base a los estudios de gabinete, laboratorio y su correlación con los hallazgos histopatológicos. Conocer la relación de microhematuria persistente con la función renal a largo plazo.

### **Material y métodos:**

Se revisarán los expedientes clínicos disponibles de los pacientes receptores de trasplante renal desde el 1ro de enero de 1988 al 31 de diciembre del 2003 con una base de datos diseñada previamente. El

criterio de microhematuria persistente se tomará como el hallazgo de sangre positiva en tres exámenes generales de orina consecutivos, con intervalos de al menos 1 mes. Se tomarán en cuenta otras variables como las características generales del receptor, haplotipos compartidos, causa de insuficiencia renal, fecha de trasplante, fecha de hematuria, fecha de último seguimiento, fecha de defunción, fecha de reingreso a una terapia dialítica, estudios de laboratorio y gabinete como: hematuria y proteinuria pretrasplante, leucocituria, proteinuria, BAAR en orina, urocultivos, creatinina sérica inicial y final, USG del injerto y USG de los riñones nativos, USG pélvico, placa simple de abdomen, cistoscopia, cistografía, citológicos de orina y biopsias del injerto posteriores a la fecha de diagnóstico de microhematuria persistente. El análisis se hará por medio de estadística descriptiva utilizando media, desviación estándar y porcentaje.

### **Resultados:**

Durante el periodo de estudio se realizaron 468 trasplantes renales, de los cuales se lograron revisar 406 expedientes, el resto de los mismo no estaban disponibles o se encontraban incompletos en seguimiento. Se identificaron 144 pacientes que reunían los criterios de microhematuria persistente, es decir, una prevalencia de 35.5%. Presentaban una media de presentación de microhematuria persistente de 27.4 meses con DE 33.7. De estos pacientes se identificaron dos grupos principales con posibles etiologías diferentes, el primero de ellos con un diagnóstico de microhematuria durante el primer año postrasplante (inicio temprano), y el segundo de ellos con un diagnóstico posterior (inicio tardío). El grupo de inicio temprano de hematuria lo formaban 63 pacientes, los cuales tuvieron un seguimiento de se tuvo un seguimiento de 44 meses. En el 46% se documentó la presencia de rechazo agudo o crónico por biopsia y sólo un 6% requirió reingreso a un programa de terapia dialítica en 37.8 meses con una DE de 13.5 meses. En este grupo de pacientes las posibles etiologías más frecuentes fueron rechazo agudo y crónico, toxicidad por inhibidores de calcineurina y la presencia de un catéter doble JJ. En el grupo de inicio tardío de microhematuria persistente se encontraron 81 pacientes, de las cuales se diagnóstico rechazo en el 43%, sin embargo, el 37% requirió reingreso a un programa de terapia dialítica. En estos pacientes se tuvo un seguimiento de 63 meses. Las principales posibles etiologías fueron rechazo crónico y nefritis tubulointersticial, sin embargo, en este grupo de pacientes se encontraron hubo más pacientes en los cuales no se encontró una causa adjudicable de la microhematuria persistente.

**Conclusiones:** Los hallazgos mostrados indican que la microhematuria persistente tienen una prevalencia mayor en nuestra población que de lo reportado en la literatura. La realización de una biopsia del injerto permitió documentar más patologías renales que explicarán la posible etiología de la microhematuria persistente. No se encontró en este estudio retrospectivo una correlación clara entre la presencia de microhematuria persistente y los eventos de rechazo documentados histológicamente. Es necesario la realización de un estudio comparativo de este grupo de pacientes con aquellos pacientes en los cuales no se encontró la hematuria, ya que esto ayudará a conocer la relación de la hematuria con la sobrevida del injerto.

## **INTRODUCCIÓN:**

### **1. Definiciones:**

La microhematuria es la presencia de glóbulos rojos en la orina y se define cuando se observan 4 ó más glóbulos rojos por campo en el análisis microscópico del sedimento urinario con un objetivo de 40X.<sup>15</sup> Esta definición de hematuria no se aplica a pacientes con cateterismo vesical o a mujeres durante su periodo menstrual. La hematuria debe considerarse como un signo inequívoco de enfermedad renal o de las vías urinarias.<sup>15</sup> La hematuria también se puede definir como la detección de sangre en el examen con tira reactiva.<sup>36</sup>

### **2. Epidemiología:**

En un estudio poblacional realizado por la Clínica Mayo se encontró una incidencia del 13% de hematuria asintomática en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas en la ciudad de Rochester, Minesota. Se refiere en dicho estudio que las recomendaciones anteriores de realizar cistoscopia y urografía excretora en todos los pacientes con hematuria se basaban en pacientes referidos a hospitales de tercer nivel, sin embargo en el estudio realizado se encontró una enfermedad urológica importante sólo en el 2.3% de los pacientes. El carcinoma de células renales se presentó en el 0.5% con una predilección por los grupos de mayor edad. Se encontró una tendencia a presentar una enfermedad importante en aquellos con grados más altos de hematuria. Las conclusiones fueron que la evaluación urológica completa en todos los pacientes no debe ser rutinaria y se deben evaluar otros factores de riesgo.<sup>27</sup>

### **3. Estudio de la microhematuria:**

#### **a. Detección de la hematuria:**

Los glóbulos rojos se pueden identificar fácilmente en el microscopio por su color (amarillo o rojo) y forma (bicóncavos en soluciones isotónicas y esferas edematizadas en soluciones hipotónicas). Las esporas de *Candida* en la orina pueden simular glóbulos rojos, pero son usualmente más grandes y pueden ser distinguidas por sus formas de micela o yemas.<sup>1</sup>

- **Inspección:**

Se requieren de 5ml de sangre por litro de orina para su detección, la orina aparece de un color oscuro, o coloreada de rojo o rosado (hematuria macroscópica). No obstante esta coloración puede confundirse con la pigmenturia. En el estudio de la hematuria microscópica la inspección tiene poco valor.<sup>15</sup>

- **Cintas reactivas:**

Para el examen de orina rutinario se utiliza una tira reactiva. La hemoglobina cataliza la reacción del indicador por peróxido de oxígeno y cambia el color de la tira. La tira detecta hemoglobina libre, mioglobina y glóbulos rojos. Los falsos positivos se pueden presentar con el hipoclorito; por el contrario, grandes cantidades de vitamina C pueden dar falsos negativos. El ejercicio moderado poco antes de la prueba exacerba la



hematuria asociada a daño glomerular.<sup>1</sup> Otras drogas que causan falsos positivos son el ácido ascórbico, las sulfonamidas, el sorbitol férrico, el metronidazol y la nitrofurantoina.<sup>22</sup> Las tiras tienen una sensibilidad del 90%. Su principal inconveniente es que no diferencian entre hematuria y pigmenturia (hemoglobinuria o mioglobinuria), aunque la hematuria suele presentar una reacción punteada.

- **Estudio microscópico del sedimento:**

La detección y cuantificación de los glóbulos rojos se logra mejor con un análisis de microscopia de una orina fresca, siendo ideal la primera de la mañana. Diez mililitros de la muestra de orina se centrifuga por 10 minutos a 2000-3000 rpm, se decantan 9.5ml y el sedimento se suspende en los 0.5 ml restantes. El sedimento urinario debe examinarse en las primeras dos horas después de la toma de muestra para evitar la lisis de los glóbulos rojos, sobretodo en el caso de orina alcalina. Debido a lo anterior algunos recomiendan agregar 10 mg de timerosal por cada 10 ml de muestra, lo cual permite preservar los elementos formados y las alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos hasta por 72 horas. Se examina el sedimento con microscopio de luz y con contraste de fase en un objetivo de 10X y 40X.<sup>15</sup> Si existe hematuria macroscópica, la orina no debe centrifugarse. Aproximadamente el 3% de todos los individuos sanos excretan más de 3 eritrocitos por campo, aunque este valor se considera anormal, tiene un mayor valor predictivo la presencia de varios exámenes de orina repetidos con eritrocituria.<sup>1</sup> En personas normales el límite alto de eritrocitos en una muestra de chorro medio de orina es de 1-2 por campo con técnicas semicuantitativas y hasta de 8,000/ml usando cámara de conteo o hasta de 60,000/ml después de ejercicio intenso. La cuantificación de la hematuria (urocito) es de utilidad en el seguimiento de una hematuria macroscópica importante. Por el contrario, en el caso de microhematuria es de poco valor clínico. El conteo de Addis es una técnica para cuantificar la hematuria por unidad de tiempo (normal <500,000/día ó 347/min.), pero la facilidad de hemólisis de los hematíes en orina le resta valor a esta determinación.<sup>15</sup>

**b. Estudios de laboratorio adicionales:**

Los exámenes de laboratorio iniciales deben ser keratina sérica y depuración de creatinina de 24 horas. Cuando existe proteinuria mayor de 2+ en tira reactiva que acompaña a la hematuria, se debe medir la proteinuria en orina de 24 horas.<sup>16</sup>

Debido a que la hematuria de origen glomerular tiene múltiples etiologías se deben realizar varios estudios adicionales. La cistoscopia evalúa, mediante la visión directa, la pared vesical, los orificios ureterales y del neoureter. Se pueden tomar muestras selectivas de orina de cada uno de los uréteres para determinar el riñón afectado e igualmente se puede realizar una pielografía ascendente con fines diagnósticos.<sup>20</sup>

Las biopsias renales son muy informativas si el estudio de la microhematuria si lo realiza un experto bajo microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.<sup>1</sup> La biopsia del injerto es el mejor métodos para diagnosticar las alteraciones patológicas que se producen durante la evolución de los pacientes con trasplantes, sin embargo, no es universalmente aceptada como prueba de estudio en pacientes con microhematuria aislada. El perfeccionamiento de las técnicas para realizarla con la ayuda de la guía ultrasonográfica han hecho de este procedimiento diagnóstico un examen complementario seguro con escasas complicaciones.<sup>29-30</sup>

La importancia de la hematuria asintomática es tal, que en potenciales donadores vivos renales se ha tomado por algunos centros como criterio de exclusión, ya que una valoración extensa con biopsia demostró una nefritis hereditaria en el 83%, enfermedad por depósitos de C3 aislada en el 10% y nefropatía por IgA e IgM en el 3%, respectivamente. Estas condiciones son de naturaleza progresiva por lo que no deben considerarse como donadores.<sup>25</sup>

### **c. Localización de la hematuria:**

La hematuria puede significar enfermedad nefrológica o urológica. La cantidad de hematuria no indica la localización de la lesión. La enfermedad renal generalmente se indica por la presencia concomitante de cilindros, así como, de proteinuria importante. La sangre normalmente transporta proteínas, pero aún con cantidades grandes de sangrado no se obtienen proteínas en orina mayores de 100-300mg/dl ó 2+ a 3+ en tira reactiva; esto se observa frecuentemente en pacientes con daño glomerular. Debido a esto, la hematuria asociada a proteinuria siempre se debe asumir como de origen glomerular o intersticial.<sup>1</sup> La evaluación morfológica de los eritrocitos con microscopio de contraste de fases y con microscopio electrónico puede orientar a la localización del origen de la hematuria. Los eritrocitos que se originan del glomérulo y probablemente del intersticio están comúnmente desfigurados (dismórficos), ser de varios tamaños y muestran un amplio rango de alteraciones morfológicas, así como, un contenido variable de hemoglobina. La presencia de cilindros eritrocitarios es patognomónica de sangrado glomerular.<sup>6</sup> En contraste la hematuria que se origina de una localización no glomerular usualmente se asocia a dos tipos morfológicos: circulares sin daño (isomórficos) y los glóbulos rojos fantasmas que pierden su hemoglobina. Debido a que las células dismórficas son más pequeñas que las isomórficas, los contadores Coulter de análisis pueden ser utilizados como métodos automáticos para detectar y cuantificar los eritrocitos urinarios dismórficos.<sup>1</sup> Todos los eritrocitos encontrados en la orina de pacientes normales son dismórficos, indicando un posible origen glomerular. Siempre se debe excluir la contaminación de la muestra con sangre menstrual.

### **b. Evaluación de la hematuria:**

- **Investigación clínica inicial de las posibles causas:**

Se debe realizar una historia clínica y examen físico. En el caso de hemorragia franca debe considerarse realizar de manera inicial una cistoscopia. En el caso de hemorragia

ureteral bilateral, pueden descartarse tumores del tracto urinario o malformaciones vasculares. En caso contrario, las causas unilaterales de hematuria son litiasis, tumores, malformaciones vasculares, necrosis papilar, embolia o trombosis unilateral de vasos renales y pielonefritis aguda. La cronología de la hematuria puede ayudar, si ésta ocurre al principio de la micción suele ser de origen uretral. En cambio cuando la hematuria es "terminal" la causa es habitualmente vesical.

- **Confirmación de la hematuria:**

En el caso de orinas oscuras-hematuria microscópica, el primer paso debe ser la inspección y centrifugación de la orina, con lo cual se tienen las siguientes opciones:

- **Sedimento de color claro y sobrenadante rojo o marrón:** si la tira reactiva marca positividad para sangre, esto indicará la presencia de hemoglobina o mioglobina, que se confirmará posteriormente.
- **Sobrenadante claro y sedimento color rojo o marrón:** esto indica la presencia de hematíes que debe ser confirmada al menos en tres determinaciones.

- **Temporalidad de la hematuria, persistente o transitoria:**

Entre los 15 y 40 años de edad la hematuria es transitoria en el 40% de los casos. A partir de los 50 años, esto sólo ocurre en un 10%. La fiebre, infecciones, traumatismos y el ejercicio son potenciales causas de hematuria transitoria, la cual es una condición benigna en estudios a largo plazo que se diagnostica por exclusión, y por tanto no se deben realizar procedimientos diagnósticos muy sofisticados.

- **Historia natural de la hematuria aislada:**

En pacientes no trasplantados es común no se encuentra la causa que la justifique. La hematuria persistente aislada se puede englobar en patologías como la nefropatía por IgA y la enfermedad de membranas basales delgadas. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que la progresión hacia insuficiencia renal crónica es rara, si bien es más frecuente el desarrollo de hipertensión arterial. Con estos argumentos pareciera que no está justificada la realización de una biopsia renal en estos pacientes sanos, no obstante debe individualizarse cada caso. Especialmente en pacientes trasplantados renales existe el potencial riesgo de rechazo o una glomerulopatía recurrente o *de novo*.

Un estudio retrospectivo de 341 niños con hematuria persistente/recurrente o aislada mostró seguimientos hasta 15 años. El 47.8% de los pacientes estaban libres de síntomas, en el 18.4% la hematuria persistió aislada y en el 13.8% se combinó con proteinuria de más de 250mg/día. La asociación con proteinuria se incrementaba

progresivamente con el tiempo. Se les realizó biopsia renal a unos cuantos de los pacientes con proteinuria. La incidencia de falla renal fue de 1.7% para una depuración de creatinina de 10-50ml/min., y 0.3% para una depuración de creatinina menor de 10ml/min. La mortalidad global fue de 0.58%. La mayor parte de los pacientes que desarrollaron elevación de azoados severa tenían hematuria microscópica persistente al principio del seguimiento. La prevalencia de hipertensión fue del 1.2%, todos los cuales presentaban glomerulonefritis crónica. La hematuria se asoció a hipercalciuria en el 19.9%. En 14.3% de todos los pacientes se desarrolló urolitiasis entre 2-15 años de seguimiento.<sup>23</sup>

#### **4. Etiologías:**

##### **a. Hematuria glomerular:**

Los pacientes con hematuria de origen glomerular presentan algún tipo de glomerulonefritis, de los cuales el 21% tienen hematuria glomerular que no se acompaña de proteinuria ni cilindros hemáticos. La evaluación de la hematuria requiere de una historia clínica completa. Las características de la hematuria de origen glomerular y de algunas nefritis intersticiales son:

- Cilindros hemáticos
- Presencia de más del 20% de hematíes dismórficos con una sensibilidad y especificidad del 60-90%.
- Acantocituria mayor al 5%, los acantocitos son hematíes redondeados con proyecciones citoplásmicas. Tienen una especificidad del 98% y una sensibilidad del 84%.
- Demostración de leucocitos o células epiteliales en el interior de cilindros, lo que sugiere etiología glomerular o intersticial.
- Presencia de tres tipos de dismorfismos eritrocitarios. Sensibilidad y especificidad del 90%.<sup>15</sup>

##### **I. Nefropatía por IgA (Enfermedad de Berger):**

La presentación típica es una hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias superiores o ejercicio. Es más frecuente en hombres. Puede presentar dolor lumbar y cólico renal secundario a coágulos en el tracto urinario. La hematuria puede persistir por días hasta semanas, o puede ceder rápidamente. Entre los ataques, es constante el hallazgo de hematuria microscópica en algunos pacientes. La presencia de cilindros eritrocitarios confirma el origen glomerular de la hematuria, en caso de ausencia de los mismos se debe realizar una evaluación urológica. Un paciente joven con nefropatía por IgA en general tiene buen pronóstico, manteniéndose la función renal normal en la mayoría. La insuficiencia renal se desarrolla en el 25% de los pacientes siendo los indicadores de mal pronóstico la edad avanzada, proteinuria importante y

consistente, hipertensión y alteraciones de la función renal en su presentación. Los hallazgos patológicos son limitados a unos glomérulos o a segmentos lobulares. Los cambios son generalmente proliferativos con depósitos de IgA, IgG y  $\kappa_1$ c-globulina; aunque la presencia de IgA no es patognomónica en la enfermedad. En la fisiopatología se han implicado antígenos virales. El diagnóstico diferencial debe establecerse con púrpura de Schönlein-Henóch, lupus eritematoso generalizado, angitis por hipersensibilidad, endocarditis bacteriana, granulomatosis de Wegener y síndrome de Goodpasture; por lo que son necesarios estudios complementarios. El diagnóstico debe ser validado por biopsia renal con inmunofluorescencia. No hay evidencia de mejoría con terapia alguna conocida.<sup>1</sup>

## **II. Hematuria benigna idiopática:**

Es un síndrome que consiste en hematuria microscópica o visible recurrente o persistente, tensión arterial, creatinina sérica y depuración de creatinina normales, así como, una excreción de proteínas en orina de 24 horas no mayor de 1g. La biopsia renal muestra celularidad glomerular local focal. La etiología se considera multifactorial. En un seguimiento a 10 años no se observó progresión de la enfermedad.

### **b. Hematuria no glomerular:**

Se asocia con enfermedades sistémicas, renovasculares y tubulointersticiales. Puede ser inducida por medicamentos o ejercicio, lo cual es más frecuente en personas jóvenes con el hallazgo de hematuria microscópica o visible. Puede haber historia familiar de tendencia a sangrados que sugiere una discrasia hematológica, así como, una historia familiar de nefrolitiasis o enfermedad renal quística. La necrosis papilar debe ser sospechada en pacientes diabéticos, en adictos a analgésicos y en personas de raza blanca debido a anemia de células falciformes.<sup>1</sup>

### **I. Nefropatía de células falciformes:**

Se presenta en el 8% de las personas de raza negra. Es la causa de la hematuria en un tercio de los pacientes de raza negra. La mayoría de los síntomas se deben a la presencia de la hemoglobina S. Las alteraciones renales principales son hematuria, poliuria, falla renal y complicaciones trombóticas que den origen a un síndrome nefrótico o preapismo.<sup>3,4</sup> Se debe realizar cistoscopia y urografía excretora para localizar el sitio de sangrado, usualmente del lado izquierdo, y para descartar otras entidades.<sup>5</sup> El tratamiento consiste en reposo e hidratación, adicionalmente se ha utilizado agua destilada intravenosa, bicarbonato de sodio, manitol, ácido e-aminocaproico y diuréticos de asa. Si existe hematuria importante que no cede a manejo médico se realiza una arteriografía con embolización, si falla se hace una pieloscopia con nefrectomía total o segmentaria. Los episodios recurrentes de hematuria se pueden disminuir con la administración regular

de furosemide. La necrosis papilar es una complicación común de la nefropatía por células falciformes. La pérdida de la capacidad de concentración es la lesión funcional renal más característica en individuos con el gen de hemoglobina S.<sup>1</sup>

## **II. Trombosis y embolismo de la arteria renal:**

La oclusión completa de una arteria renal principal o una de sus ramas conlleva aun infarto en cuña con necrosis coagulativa y daño parenquimatoso extenso. Las causas más comunes son embolismo asociado a estenosis mitral y fibrilación auricular, válvulas cardíacas artificiales, endocarditis bacteriana subaguda y trombos murales asociados a infarto agudo al miocardio. El origen no cardíaco más común del embolismo es una placa ateromatosa aórtica rota, la cual puede ser espontánea o por manipulación en arteriografías.<sup>1</sup>

La trombosis de una arteria renal principal es poco común, ocurre en trauma contuso abdominal, después de manipulación de la aorta durante angiografía o cirugía, o arterioplastía renal. Puede ocurrir trombosis espontánea asociada a arterioesclerosis o aneurismas disecantes de la aorta o con enfermedades vasculares inflamatorias como poliarteritis. Las manifestaciones clínicas son muy variadas e incluyen dolor lumbar o abdominal alto súbito, intenso y persistente, náusea, vómito y fiebre. Los hallazgos de laboratorio son hematuria visible o microscópica acompañada con proteinuria leve. Puede haber leucocitosis y elevación de enzimas de escape como transaminasa glutámico-oxaloacética y deshidrogenasa láctica. El diagnóstico se obtiene con urografía excretora que muestra ausencia de visualización de una parte o de todo el riñón afectado. Para confirmar el diagnóstico se requiere de un gamagrama o arteriografía renal selectiva. El diagnóstico temprano (primeras horas) puede ser manejado exitosamente con trombectomía o embolectomía quirúrgica. La recanalización transluminal o disolución con fibrinolíticos intrarteriales puede mejorar significativamente la función renal. El tratamiento de la enfermedad embólica de origen cardíaco, en general no es quirúrgico.

## **III. Trombosis de vena renal:**

Puede ocurrir a nivel intralobular o arcuata. En adultos generalmente es unilateral y está asociada con el síndrome nefrótico o invasión a las venas renales por tumor o enfermedad retroperitoneal. El síndrome nefrótico es un estado hipercoagulable, y los eventos tromboticos ocurren en varios vasos. La fisiopatología es un aumento de los factores de la coagulación y disminución en la antitrombina III. El cuadro clínico depende del grado de obstrucción y el tiempo de presentación. Es común encontrar la hematuria microscópica o visible debido a infarto renal focal acompañada de proteinuria y disminución de la función renal. La trombosis progresiva de la vena ocurre con mayor frecuencia en adultos y puede presentarse con dolor en flanco, hematuria y fiebre, o

puede manifestar un síndrome nefrótico; es rara la falla renal. Los pacientes con trombosis renal aguda o de larga evolución pueden estar asintomáticos. El diagnóstico se hace con urografía excretora o ultrasonografía en el momento agudo que muestra un riñón agrandado e hipoeoico con un trombo en la vena renal. Otros auxiliares diagnósticos son la tomografía axial computada o la resonancia magnética nuclear, aunque el estándar de oro es la venografía renal. El tratamiento consiste en iniciar anticoagulación tan pronto como se diagnostica, no se aconseja la trombectomía quirúrgica.<sup>1</sup>

#### **IV. Fístula arterio-venosa:**

Tienen una incidencia igual en ambos sexos. La biopsia renal percutánea con aguja es la causa del 40% de las fístulas adquiridas especialmente en pacientes con nefrosclerosis e hipertensión arterial. Las manifestaciones clínicas dependen de su tamaño y localización. A pesar de que frecuentemente son silentes, las fístulas pueden estar asociadas con hematuria, falla cardíaca de alto gasto e hipertensión. Casi un 70% de los pacientes presentan un soplo constante abdominal o en flanco. Para el diagnóstico se utiliza la urografía excretora pero puede ser normal en el 50% de los pacientes. El gammagrama renal es no invasivo y es de ayuda para su diagnóstico, aunque no detecta fístulas intraparenquimatosas pequeñas, como las ocasionadas por biopsias renales. El Doppler color es de gran utilidad en la detección de fístulas arteriovenosas de riñones trasplantados, sin embargo, el estándar de oro es la angiografía contrastada. El tratamiento depende mucho de las manifestaciones clínicas del paciente. El 95% de las fístulas post-biopsia curan espontáneamente en 1 a 18 meses. La intervención quirúrgica se indica en pacientes que tienen fístulas sintomáticas no debidas a biopsias renales. Otras indicaciones son hematuria persistente microscópica o visible, falla cardíaca de alto gasto e hipertensión. Los procedimientos quirúrgicos incluyen la nefrectomía parcial o total, la ligadura o reparación vascular extra-renal o intra-renal y la embolización directa arteriográfica transcáter con coágulos autólogos, gelfoam, balones o bucrilato; aunque sus complicaciones con embolismo distal, hipertensión secundaria, infarto renal y refistulización.<sup>1</sup>

#### **V. Anormalidades estructurales renales:**

Entre estas se encuentra obstrucción de la unión ureteropélvica, el reflujo vesicoureteral, litiasis y tumores renales o vesicales, divertículos vesicales, fístula arteriovenosa y cuerpos extraños.<sup>22</sup>

#### **c. Diagnóstico diferencial de la hematuria persistente:**

La presencia de proteinuria 1+ o mayor en el examen con tira reactiva cuando se evalúa la hematuria, sugiere fuertemente una glomerulonefritis o enfermedad renal intrínseca como

causa de la hematuria que debe ser investigada hasta la biopsia renal. En caso de encontrar estos hallazgos se debe hacer un examen microscópico, en contraste de fases, minucioso del sedimento urinario buscando eritrocitos dismórficos que confirmen el origen glomerular de la hematuria.<sup>22</sup>

- **Sin proteinuria**
  - IVU
  - Hipercalciuria
  - Enfermedad de membranas basales delgadas
  - Enfermedad o rasgo de células falciformes
  - Enfermedad quística renal
  - Nefrolitiasis
  - Anomalías anatómicas renales
  
- **Con proteinuria**
  - IVU
  - GN aguda post-estreptocócica
  - Nefropatía por IgA
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
  - GN membranoproliferativa
  - Nefritis lúpica
  - Síndrome de Alport
  - Síndrome hemolítico-urémico
  - Otras formas de glomerulonefritis



Presentación	Estudios	Diagnóstico
<b>Glomerular</b> Eritrocitos dismórficos y/o cilindros eritrocitarios; ± proteinuria ¿Infección? ¿Infección de vías respiratorias o cutánea reciente? ¿Enfermedad multisistémica? ¿Rash, artritis? ¿Hemoptisis? ¿Tendencia al sangrado?  ¿Hereditario? Glomerular  ¿Otras glomerulopatías?	Título de AEL Nivel de C3 sérico  C3, C4 y AAN Anemia microcítica Anticuerpos anti-doble cadena de DNA  EGO en familiares ¿Sordera? audiograma  Creatinina sérica Depuración de creatinina  Proteína urinaria cuantitativa  ANA C3 y C4 Hb y Hto Niveles de inmunoglobulinas Crioglobulinas Biopsia renal, rectal y de piel Pruebas negativas	GN postestreptocócica  Nefritis por lupus eritematoso generalizado Síndrome de Goodpasture Púrpura de Schönlein-Henóch Desórdenes paraproteinémicos (mieloma)  Hematuria familiar Enfermedad de membranas basales delgadas Hipercalciuria con historia familiar de nefrolitiasis Nefritis familiar (Alport) Enfermedad de cambios mínimos Nefropatía por IgA con glomeruloesclerosis focal (enfermedad de Berger) Glomerulopatía membranosa Glomerulonefritis proliferativa  Síndrome hemolítico-urémico  Glomerulonefritis temprana Hematuria idiopática benigna
<b>No glomerular:</b> Enfermedad tubulointersticial, renovascular o sistémica Eritrocitos circulares; no cilindros de eritrocitos; ± proteinuria ¿Ejercicio? ¿Carrera prolongada? ¿Coagulopatía sistémica? ¿Droga causal de hematuria? ¿Anticoagulante? ¿Historia familiar de trastorno de coagulación?  ¿Urolitiasis familiar?  ¿Hematuria visible? Hereditaria ¿Parenquimatosa?  ¿Necrosis papilar? ¿Raza negra? ¿Abuso de analgésicos? ¿Diabetes mellitus? ¿Infección? ¿Anormalidad en tracto urinario? ¿Hipertensión maligna? ¿Vascular? ¿Fibrilación auricular? ¿IAM reciente? ¿Catéter umbilical? ¿Trauma? ¿Deshidratación?  ¿Soplo? ¿Biopsia renal?	Suspendir medicamento Niveles de plaquetas TP y TPT Tiempo de sangrado  Calcio urinario Ácido úrico urinario  UE Ultrasonido renal  Buscar células falciformes UE  Cultivo, PPD UE; cistoscopia Ultrasonido renal  UE; ultrasonido renal Gamagrama renal Arteriografía renal  UE; ultrasonido renal TAC Arteriografía renal	Hematuria del corredor  Hematuria por fármacos Trombocitopenia Hemofilia Coagulopatía intravascular diseminada Púrpura trombocitopénica trombótica Hipercalciuria Hiperuricosuria  Riñón esponjoso medular Riñón poliquistico Necrosis papilar debido a: Enfermedad de células falciformes o rasgo Nefropatía por analgésicos  Infección de vías urinarias, tuberculosis Tumor, nefropatía por obstrucción o reflujo Nefropatía hipertensiva maligna  Embolismo y/o trombosis de arteria renal  Trombosis de la vena renal Fístula arteriovenosa

Abreviaciones: AEL, antiestreptolisinas; GN, glomerulonefritis; C3 y C4, complemento; AAN, anticuerpos antinucleares; TAC, tomografía axial computada; Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; UE, urografía excretora; PPD, proteína purificada derivativa; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo de tromboplastina; EGO, examen general de orina; IAM, infarto agudo al miocardio.

## 5. Hematuria y proteinuria:

La proteinuria puede ser la primera indicación de una enfermedad glomerular, vascular y tubulointersticial, o una presentación temprana de una saturación de proteínas en la orina como en el mieloma múltiples.<sup>1</sup>

### a. Proteínas en la orina normal:

Los adultos sanos excretan aproximadamente 80 a 150mg de proteínas al día. La excreción de proteínas hasta de 300mg en 24horas ocurre de manera transitoria después de un ejercicio extenuante y generalmente se encuentra en adolescentes entre las edades de 10 a 18 años. La concentración de proteínas en una muestra de orina aleatoria varía inversamente con el flujo de orina. La concentración de proteínas en orina generalmente no excede 10-20mg/dl. La composición normal de proteínas en orina es de una 30-40 por ciento de albúmina sérica, 30 por ciento de globulinas y un 40 por ciento de proteínas tisulares.<sup>1</sup>

### b. Detección de proteinuria:

Existen dos métodos principales para la detección de proteínas; el turbidimétrico (precipitación de proteínas) y el colorimétrico (tira reactiva). Ambos métodos detectan concentraciones tan bajas como 10mg/dl y reaccionan con todas las clases de proteínas. El método turbidimétrico ha sido substituido por el colorimétrico que es más sencillo. La tira reactiva contiene azul tetrabromofenol que reacciona con la albúmina y es relativamente insensible a las globulinas y a la proteína de Bence-Jones. Existen falsos-positivos y falsos-negativos con ambas técnicas. Las causas principales de falsos positivos son: una orina muy concentrada, orina altamente alcalina ( $\text{pH} > 8$ ), contaminación con clorhexidina o cloruro de benzalconio y una contaminación con proteínas plasmáticas en el caso de hematuria visible. Sin embargo, se requiere un sangrado masivo para alcanzar niveles de proteínas en 100-300mg/dl (2+ a 3+) y valores mayores de 1g/24horas observadas en pacientes con enfermedad glomerular. Grados menores de hematuria microscópica o macroscópica acompañados por una proteinuria severa ( $> 300\text{mg/dl}$  ó 3+) siempre debe asumirse una causa intersticial o glomerular.<sup>1</sup>

Los falsos-positivos con las reacciones turbidimétricas pueden ser causadas por la presencia de material de contraste en orina, altas concentraciones de penicilina o análogos de cefalosporinas, sulfonamidas o tolbutamida. Los falsos negativos pueden ocurrir con una orina diluida o una orina alcalina altamente amortiguada, por lo que debe titularse hasta pH de 5 a 6.<sup>1</sup>

### c. Fisiopatología de la proteinuria:

Las proteínas pueden entrar a la orina por filtración o una reabsorción tubular disminuida. Las proteínas plasmáticas con bajo peso molecular, catiónicas y con alta deformabilidad pueden causar proteinuria. La proteinuria glomerular es el tipo más común de proteinuria. La

probabilidad de enfermedad glomerular es alta si la excreción de proteínas excede 1-2g/día, y la proteinuria en exceso de 3-5g/día (proteinuria en rangos nefróticos) invariablemente indica enfermedad glomerular. Las proteínas que se excretan son albúmina, transferrina e inmunoglobulina G).

La proteinuria tubular se define como la aparición en la orina de proteínas filtradas normalmente. Usualmente la mayoría de las proteínas filtradas son de bajo peso molecular (<40,000 daltones), como la  $\alpha$ 1-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina, cadenas ligeras de inmunoglobulinas, proteína unidora de zinc, proteína unidora de retinol, cistatina C, la  $\alpha$ 2-macroglobulina y la lisozima, y se reabsorben en los túbulos proximales.<sup>18</sup> La  $\alpha$ 2-macroglobulina es un marcador bien establecido de proteinuria post-renal, tiene un peso de 720 kDa y se filtra escasamente por el riñón, su relación con la albúmina es menor o igual a 0.02, pero en hemorragia post-renal la relación es equivalente a aquella encontrada en el plasma.<sup>19</sup> En la proteinuria tubular se excretan menos de 2-3g/día de proteínas de bajo peso molecular que predominan sobre la albúmina. Los ejemplos son el síndrome de Fanconi, la intoxicación con cadmio, plomo y mercurio.<sup>1</sup>

La proteinuria por sobresaturación ocurre en ausencia de daño glomerular o tubular, y puede variar de 100mg a 10g/día. Los ejemplos incluyen el mieloma múltiple, leucemia monocítica y mielomonocítica, hemoglobinuria y mioglobinuria. Se ha documentado la presencia de este tipo de proteinuria y falla renal aguda.<sup>1</sup>

#### **d. Evaluación de la proteinuria:**

Los pacientes con proteinuria de 1+ o mayor en tira reactiva deben repetir la prueba, y si es posible utilizar el método turbidimétrico. La proteinuria puede ser transitoria, intermitente o persistente. La proteinuria transitoria desaparece algunos días después de la prueba inicial, no requiere de mayor evaluación, sin embargo, si la prueba repetida resulta positiva se debe determinar una excreción urinaria de proteínas de 24 horas. La proteinuria intermitente puede estar asociada a cambios posturales, la cual eventualmente desaparece en la mitad de los casos. Si la función renal es normal no está indicada mayor evaluación o manejo, pero se debe repetir el análisis en 1 ó 2 años. La probabilidad de enfermedad renal es alta si la determinación excede 1-2g/día, si hay hipertensión, diabetes mellitus, gota, elevación de creatinina sérica, edema u otras anomalías en el sedimento urinario como hematuria o cilindros.

#### **e. Proteinuria persistente:**

Se describe como un aumento en la excreción urinaria de proteínas arriba de lo normal en todas las muestras de mediciones repetidas, independientemente de la posición del paciente. Las principales causas de proteinuria y hematuria son los diferentes tipos de glomerulonefritis.

<b>Causas de proteinuria persistente</b>
<b>Enfermedad glomerular primaria</b> Enfermedad de cambios mínimos Glomeruloesclerosis focal Glomerulopatía membranosa Glomerulonefritis proliferativa
<b>Enfermedad infecciosa</b> Glomerulonefritis postestreptocócicas Endocarditis infecciosa Sífilis
<b>Químicos y medicamentos*</b> Penicilamina Mercurio Oro Heroína Probenecid
<b>Enfermedad neoplásica y paraproteinemia</b> Mieloma múltiple* Linfoma y leucemia Carcinoma
<b>Enfermedades multisistémicas y del tejido conectivo</b> Lupus eritematoso generalizado Artritis reumatoide Amiloidosis* Esclerodermia Poliarteritis Granulomatosis de Wegener Crioglobulinemia Síndrome de Goodpasture Sarcoidosis* Vasculitides
<b>Enfermedad metabólica</b> Diabetes mellitus*
<b>Enfermedades heredo-familiares</b> Síndrome de Alport Enfermedad de Fabry* Enfermedad de células falciformes
<b>Misceláneos</b> Nefrosclerosis arteriolar* Asociada al embarazo* Trombosis de la vena renal Nefropatía por reflujo Nefropatía por analgésicos

\*Principales causas de proteinuria sin hematuria

**f. Evaluación de la hematuria y proteinuria en pacientes con trasplante renal:**

El daño por preservación-reperusión resulta en una proteinuria masiva, un indicador de daño glomerular, durante las primeras 24hrs post-trasplante renal de donador vivo.<sup>16</sup>

Para una adecuada evaluación de las muestras urinarias, es necesario excluir la presencia de hematuria o proteinuria post-renal.<sup>17</sup> En general, la combinación de hematuria y proteinuria sugieren un peor pronóstico para la función renal que cualquiera de ellas aisladas.<sup>36</sup>

## 6. Hematuria en receptores de trasplante renal:

La presencia de una sonda urinaria en los primeros días post-trasplante renal puede resultar en hematuria, con altos niveles de  $\alpha$ 2-macroglobulina, causando una alteración importante en el nivel de proteínas urinarias. Es necesario esperar hasta retirar dicha sonda y a la desaparición de la hematuria para poder evaluar correctamente la presencia de proteinuria glomerular o tubular.<sup>18</sup>

En la literatura hay pocos reportes del seguimiento de la hematuria en pacientes trasplantados renales. Con el advenimiento de la técnica de trasplante simultáneo de páncreas-riñón con drenaje vesical ha surgido la presencia de hematuria en algunos pacientes y la necesidad de su evaluación. Esta técnica se asocia a mayores complicaciones urológicas que otras, siendo las más frecuente la hematuria.<sup>9,10</sup> A pesar de que la hematuria no es una complicación urológica mayor,<sup>8</sup> en un cierto número de pacientes se asocia con otros factores que determinan un peor pronóstico y morbilidad con la técnica de drenaje vesical. En un estudio de Ricart MJ *et al* se realizó una evaluación de la hematuria en este tipo de pacientes. Se clasificó a la hematuria de acuerdo a la frecuencia, como única o recurrente (episodios repetidos a intervalos de 4 semanas o mayores); de acuerdo a su intensidad, en leve con y sin coágulos y sin requerimientos transfusionales, y severa cuando el hematocrito disminuía al menos 5% o requería transfusiones; de acuerdo al tiempo, se clasificó en temprana (primeras 4 semanas posttrasplante) y tardía, más de 4 semanas. Encontraron que la incidencia de hematuria en su estudio fue del 25%. Había una relación significativa entre la recurrencia de la hematuria y la presencia de patología urinaria con una  $p=0.0021$ . La infección estaba presente en todos los episodios de hematuria, independientemente de la severidad. El 45% de los episodios se presentaron de manera temprana, siendo el tiempo promedio de presentación a las 20 semanas. Encontraron una asociación fuerte entre la hematuria temprana y el rechazo al trasplante con una  $p=0.012$ .<sup>11</sup> Otro de los estudios publicados se refiere a la presencia de hematuria macroscópica después de trasplante combinado de páncreas-riñón con la técnica de pancreático-cistostomía cuya etiología por biopsias fué duodenitis por citomegalovirus y sangrado de vasos localizados en la línea de sutura.<sup>20</sup>

Por otro lado, se han reportado casos de hipercalcemia asociada a hematuria aislada en pacientes pediátricos receptores de trasplante renal. En este estudio los eventos se resuelven espontáneamente sin tratamiento específico. La conclusión a la que se llegó es que se debe considerar a la hipercalcemia en la valoración de todo paciente con hematuria aislada post-trasplante renal.<sup>7</sup> La hipercalcemia idiopática se diagnostica con una relación calcio urinario:creatinina urinaria  $>0.21$  y una excreción urinaria de calcio de 24hrs  $>4\text{mg/kg}$ . En el diagnóstico diferencial se deben incluir el hiperparatiroidismo, la inmovilización prolongada, la intoxicación por vitamina D y el uso de diuréticos de asa como el furosemide.<sup>22</sup>

En el seguimiento de los pacientes trasplantados renales se ha reportado una alta incidencia de cáncer urinario, especialmente de carcinoma de células transicionales. La incidencia de neoplasias genitourinarias después de trasplante renal oscila del 0.64 al 1.67%.<sup>12-13</sup> En una serie reciente de Yu-Lin Kao *et al* se reportó como el hallazgo clínico más importante la presencia de hematuria y piuria asintomáticas, con una incidencia del 3.5%. El cáncer de células transicionales en estos pacientes

presentaba múltiples focos con invasión en la mayoría de ellos. Los factores de riesgo para carcinoma de células transicionales establecidos en dicho estudio fueron la falla inmunológica, la exposición crónica a analgésicos y algunas hierbas nefrotóxicas chinas.<sup>14</sup>

Un estudio retrospectivo de 1978 evaluó a 127 receptores renales con una incidencia de hematuria macro/microscópica del 12%. Las causas de la hematuria encontradas en dicho estudio fueron similares a aquellas de la población general con predominio de las condiciones inflamatorias. No se encontraron neoplasias urológicas. La hematuria predijo el rechazo en tres pacientes únicamente. Su conclusión fue que la evaluación completa de la hematuria reveló patología del tracto urinario en todos los casos sin afecciones renales.<sup>24</sup>

Existe un estudio en la literatura, publicado recientemente, que hace una descripción de una serie de 640 receptores de trasplante renal en quienes se evaluó la presencia de hematuria. Definen a la hematuria persistente como un mínimo de 1+ en el examen de orina con tira reactiva en no menos del 75% de las muestras tomadas en las consultas desde el inicio del estudio, o desde que se empezaron a realizar de manera rutinaria en el seguimiento de receptores renales, durante un periodo de al menos 4 semanas. Con estos criterios encontraron a 85 pacientes que reunían los criterios, es decir, una prevalencia del 13.3%. La creatinina sérica promedio fue mayor en pacientes con hematuria persistente, pero la edad, el género y el tiempo transcurrido desde el trasplante no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La explicación potencial en 21 de los 85 pacientes fue la presencia de infección urinaria crónica; presencia de catéteres JJ sin infección crónica; autocateterismo regular o intermitente; sangrado menstrual persistente; anticoagulación oral; litiasis del injerto y carcinoma de células renales del injerto. En 10 de los pacientes se confirmó una enfermedad glomerular recurrente o *de novo* con biopsia del injerto. Los pacientes que presentaban falla renal por nefropatía por IgA, tuvieron una prevalencia de hematuria persistente del 31.7% comparada con el 12% en el resto de los pacientes, estableciendo un riesgo relativo del 2.6, con IC 95% de 1.6-4.3). Es interesante el hallazgo de que después de 29 meses de seguimiento, 20% de los pacientes con hematuria habían progresado a falla del injerto o muerte comparados con el 13.2% del grupo no afectado ( $p=0.029$ ). Sin embargo, a pesar de la asociación con falla renal temprana, la hematuria no predijo este punto final independientemente de la función renal.<sup>21</sup>

Otras causas de hematuria persistente en receptores de trasplante renal ha sido reportada como hemorragia de una remanente ureteral de los riñones nativos.<sup>26</sup>

Las glomerulopatías primarias o secundarias que llevaron a los riñones nativos de terminal en insuficiencia renal pueden recurrir o presentarse *de novo* en el injerto renal. La nefropatía por IgA puede recidivar en el injerto renal hasta en un 50%.<sup>28</sup> La recidiva de la glomerulonefritis membranosa es del 20-30% y su hallazgo clínico más frecuente es una proteinuria en rangos nefróticos.<sup>32</sup> Las glomerulopatías *de novo* en el injerto renal se presentan con una frecuencia del 3-8%, siendo la membranosa y la mesangiocapilar las más frecuentes.<sup>31</sup>

Las alteraciones urinarias menores detectadas en el examen general de orina son un reflejo de la función del injerto renal. Un estudio prospectivo reciente evaluó dichas alteraciones definiéndolas como la persistencia de microhematuria, la proteinuria ligera (0.3-0.7mg/min) y la microhematuria

más proteinuria ligera por más de tres meses consecutivos. Se utilizó el método de conteo de Addis de 2 horas para evaluar las muestras urinarias. Los criterios utilizados fueron: para hematuria microscópica, más de 1,000 cél x min; para leucocituria, más de 1,000 cél x min; para proteinuria, más de 0.3 mg x min; y para hematuria/proteinuria, menos de 0.7 mg x min. En aquellos pacientes que presentaban dichas alteraciones en ausencia de una afección que las justificarán, sin infección urinaria, con ultrasonido de riñones nativos normal, uréteres, neuréter y vejiga normales por cistoscopia, función renal estable dada por creatinina <200mmol/L y con variaciones de la misma menores al 25% durante el seguimiento, se les realizó biopsia renal percutánea. Se realizaron un total de 18 biopsias con los hallazgos de 1 normal, 5 con nefropatía crónica del injerto (27.3%), 4 con nefropatía por IgA (22.5%), 1 con nefropatía membranosa (5.5%) y 1 con nefritis por púrpura de Henoch-Schönlein (5.5). Se comprobó que estas afecciones glomerulares eran recidivas de las enfermedades de base. En 1 enfermo se detectó una glomeruloesclerosis focal y segmentaria *de novo*. Dos pacientes presentaron rechazo agudo I-A y 3 toxicidad por inhibidores de calcineurina.<sup>28</sup> En este estudio llama la atención que el hallazgo más frecuente de hematuria persistente sin proteinuria fue nefropatía por IgA, cuando esta hematuria se acompañaba de proteinuria lo más frecuente era la nefropatía crónica del injerto y la toxicidad por inhibidores de calcineurina como la ciclosporina A. Cuando se presentaba proteinuria aislada la causa más común fue alguna de las glomerulonefritis primarias descritas. Otros autores han utilizado la biopsia renal percutánea como auxiliar diagnóstico precoz en pacientes trasplantados renales con alteraciones mínimas en el examen de orina.<sup>31-32</sup>

Un trabajo reciente evaluó el significado de la microhematuria en pacientes trasplantados renales utilizando un algoritmo predeterminado. Estudio 1,300 receptores de trasplante renal durante un periodo de 10 años utilizando radiografías simple de abdomen, ultrasonograma y cistoscopia de manera secuencial. La biopsia renal se tomó en los pacientes en los cuales el resultado de estos estudios había sido negativo. La hematuria microscópica se presentó en 245 pacientes, 99 de los cuales fue transitoria y desapareció espontáneamente a los 3 meses. En 136 se presentó hematuria persistente siendo las etiologías urolitiasis en 16, sangrado mucoso benigno de vejiga en 5, cáncer de vejiga en 5 y cáncer de los riñones nativos en 5. Se realizaron un total de 108 biopsias con los resultados de rechazo crónico en 31, nefropatía por IgA en 18, toxicidad por ciclosporina en 15, rechazo agudo en 7, glomeruloesclerosis focal y segmentaria en 5, otras glomerulonefritis en 3, atrofia tubular y fibrosis intersticial en 19 pacientes. No se logró diagnóstico patológico en 10 pacientes y se encontraron hallazgos combinados en 17 pacientes. El estudio concluyó que en presencia de un ultrasonograma renal y cistoscopia negativos se debe realizar una biopsia del injerto para identificar las causas de hematuria intra y extrainjerto.<sup>33</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El seguimiento actual de los pacientes receptores de trasplante renal incluye la evaluación periódica de parámetros clínicos y bioquímicos que permiten conocer en cada etapa de la evolución postrasplante el comportamiento de la función renal, el desarrollo de posibles complicaciones secundarias a disfunción del injerto cualquiera que sea su causa, así como las complicaciones inherentes al empleo crónico de medicamentos inmunosupresores.

Una de las alteraciones frecuentemente detectadas durante el seguimiento postrasplante es la hematuria microscópica persistente. Tradicionalmente estos pacientes se han estudiado en base al protocolo de evaluación de hematuria en pacientes no trasplantados, sin embargo, en ellos se deben tener en cuenta otras consideraciones. El diagnóstico diferencial es difícil pero imperativo para los pacientes para conocer la relación entre hematuria persistente y la supervivencia del injerto.

La información disponible en la literatura en relación a la relevancia de hematuria persistente postrasplante renal, su etiología, el abordaje diagnóstico óptimo a seguir en esta población de pacientes y el impacto de la misma acorde a la causa subyacente que la origina, es limitada.

Es necesario establecer un protocolo de estudio en estos pacientes para optimizar el uso de recursos de la Institución, realizar los estudios más adecuados que permitan identificar el origen de la misma y tratarla en consecuencia.

## **JUSTIFICACIÓN:**

A pesar de la cantidad de exámenes de orina que se realizan en pacientes receptores de trasplante renal durante su seguimiento y a la frecuencia con que se presenta la hematuria hay un número limitado de series publicadas describiendo la prevalencia y posibles causas de esta complicación en población adulta receptora de trasplante renal.

El uso de inmunosupresores más potentes ha elevado la supervivencia de los injertos pero, igualmente, ha hecho más difícil la identificación sintomática de los episodios de rechazo agudo y crónico, además de presentar un efecto nefrotóxico. El problema fundamental para el grupo médico a cargo del cuidado de estos pacientes radica en detectar todas las afecciones del injerto renal lo más precozmente posible pues esto lleva implícito la eficacia del tratamiento, al evitar la muerte de un número importante de nefronas lo cual pudiera desencadenar después un mecanismo de lesión, progresivo e irreversible. Es por ello que todos los esfuerzos actuales en este campo de la medicina van dirigidos a la identificación temprana de los primeros indicios de disfunción del injerto renal, y cobran una importancia cardinal las alteraciones de la orina, una fuente insuperable de información de los cambios intra-injerto.

De los resultados que se obtengan en este estudio podremos determinar:

- a) Si existe correlación entre la microhematuria persistente y la detección temprana de patología en el injerto renal.
- b) Si existe correlación entre la microhematuria persistente, la patología que la origina y la supervivencia del injerto a largo plazo.
- c) Si el estudio exhaustivo de la microhematuria persistente aumenta la detección de la patología que la origina.



## **OBJETIVOS:**

### **Primarios:**

- Documentar la incidencia y prevalencia de microhematuria persistente en pacientes receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán durante el periodo de estudio.
- Determinar las etiologías de la microhematuria persistente en pacientes receptores de trasplante renal.
- Conocer la relación de la microhematuria persistente y la evolución de la función renal

### **Secundarios:**

- Hacer un análisis del costo de toda la gama de estudios que se realizan en el protocolo de estudio de los pacientes receptores de trasplante renal con microhematuria persistente.
- Establecer cuales son los estudios o procedimientos diagnósticos más adecuados en estos pacientes.
- Determinar si el estudio exhaustivo de la microhematuria microscópica ayuda a encontrar más diagnósticos etiológicos

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **1. Diseño del estudio**

Estudio observacional de una cohorte retrolectiva.

### **2. Población:**

Se incluyeron a todos los pacientes receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1988 al 31 de diciembre del 2003.

### **3. Criterios de inclusión:**

- a. Pacientes de ambos géneros con trasplante renal realizado en el INCMNSZ en el periodo comprendido del 1ro de enero de 1983 al 31 de diciembre del 2003.
- b. Presencia después de 6 meses del trasplante renal de al menos tres exámenes generales de orina consecutivos con el hallazgo de sangre 1+ en muestras tomadas con al menos 1 mes de diferencia entre ellas.

### **4. Criterios de exclusión:**

- a. Pacientes con el hallazgo de sangre positiva en un examen general de orina aislado o intermitente que no reúnan los criterios de inclusión.
- b. Pacientes con seguimiento en el INCMNSZ que hubieran recibido el trasplante renal fuera del INCMNSZ.
- c. Pacientes cuyo seguimiento postrasplante renal sea menor de 1 año.
- d. Pacientes con expediente clínico incompleto.
- e. Pacientes de los cuales no está disponible su expediente clínico como en el caso de las defunciones.

## 5. Variables

### a) Principales:

Variables	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	Escala	Unidad de medición
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Sexo que aparece en el expediente del paciente	Nominal	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la defunción	Años de vida del paciente registrados al momento del trasplante renal en el expediente	Númerica	Años
Tipo de trasplante renal	El origen del órgano trasplantado	Relación de parentesco del receptor y el donador renal o en su caso de donador cadavérico	Nominal	Cadavérico / Vivo relacionado / Vivo no relacionado
Haplotipos	Antígenos de histocompatibilidad que son expresados en la superficie de las células	Número de antígenos clase I y II que comparten receptor y donador	Númerica continua	0,1,2
Fecha de la hematuria	Día, mes y año en que sucedió dicho evento	Día, mes y año en que se llevó a cabo el trasplante renal	Númerica	Día, mes y año
Hematuria temprana	Hematuria en los primeros meses post-trasplante renal	Presencia de hematuria durante los primeros 6 meses posttrasplante renal	Nominal dicotómica	Si, no
Creatinina de egreso	Valor numérico de creatinina sérica	Valor de creatinina sérica al egreso hospitalario del trasplante renal	Númerica	mg/dl
Creatinina final	Valor numérico de creatinina sérica	Valor de creatinina sérica en su último seguimiento	Númerica	mg/dl
BAAR	Prueba de búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes	Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en muestras de orina	Nominal	Hallazgos
Urocultivo	Es el desarrollo de microorganismo en muestra de orina	Resultado bacteriológico de una muestra de orina	Nominal	Hallazgos
Ultrasonograma del injerto renal	Estudio sonografico para valorar vascular y de parénquima renal	Cualquier USG del injerto después de la fecha de diagnóstico de hematuria	Nominal	Hallazgos
Ultrasonograma de riñones nativos	Estudio sonografico para valorar vascular y de parénquima renal	Cualquier USG de los riñones nativos después de la fecha de diagnóstico de hematuria.	Nominal	Hallazgos
Placa simple de abdomen	Estudio radiográfico simple de cavidad abdominal	Radiografías abdominal tomada después de la fecha de hematuria	Nominal	Hallazgos
Cistografía retrógrada	Estudio radiográfico contrastado por vía uretral para valorar vejiga	Estudio contrastado transuretral posterior a la fecha de hematuria	Nominal	Hallazgos
Cistoscopia	Es el estudio bajo visión directa de vías urinarias bajas	Es la inspección directa bajo sedación de vejiga y meatos urinarios	Nominal	Hallazgos
Citológicos	Análisis microscópico de un líquido centrifugado	Es el análisis de orina centrifugado después de la fecha de hematuria	Nominal	Hallazgos
Biopsia de injerto renal	Tejido preservado para análisis histopatológico	Es el resultado histopatológico de una muestra de tejido renal del injerto	Nominal	Diagnóstico patológico
Seguimiento	Días, meses o años de revisión médica después del evento en estudio	Meses transcurridos desde la fecha de diagnóstico de hematuria hasta la última consulta registrada en el expediente	Númerica	Meses
Sobrevida del injerto	Número de meses que un órgano o tejido extraño funciona en un huésped	Número de meses que el aloinjerto renal funciona en el receptor	Númerica	Meses
Hematuria pre-trasplante	Presencia de sangre positiva en examen de orina	Sangre positiva en al menos dos exámenes de orina previos al trasplante renal	Nominal dicotómica	Si, no
Causa de insuficiencia renal crónica terminal	Patologías renales que conllevan a insuficiencia renal terminal	Posible etiología registrada en el expediente como causante de insuficiencia renal	Nominal	Causas de insuficiencia renal

**b) Secundarias:**

- Rechazo al injerto
  1. Agudo
  2. Crónico
- Lesiones glomerulares
  1. Primarias
  2. Secundarias
- Patología tubulointerstial
- Otras patologías

**c) Frecuencia de las mediciones:**

- a. Se tomarán en cuenta todos los exámenes de orina realizados al paciente durante su seguimiento, tomando como fecha inicial aquella en la cual los pacientes reunieron los criterios diagnósticos establecidos. En el seguimiento convencional se evalúa una examen general de orina cada 3 meses.
- b. La duración del seguimiento será determinada por la última visita a la consulta externa, urgencias o referencia telefónica del paciente manifestada en el expediente clínico.

**6. Definición de variables:**

- a. **Microhematuria:** Es la presencia de glóbulos rojos en la orina y se define cuando se observan 4 ó más glóbulos rojos por campo en el análisis microscópico del sedimento urinario con objetivo 40X.<sup>15</sup> Otro método de medición es con tira reactiva siendo positivo más de 1+.
- b. **Microhematuria pre-trasplante renal:** Al menos dos exámenes generales de orina con sangre 1+ ó mayor antes de recibir el trasplante renal.
- c. **Microhematuria temprana:** Examen general de orina con sangre al menos 1+ en los primeros seis meses después del trasplante renal.
- d. **Microhematuria persistente:** El hallazgo en tres exámenes generales de orina consecutivos con hallazgo sangre 1+ ó mayor después del trasplante renal con una diferencia de al menos 1 mes cada uno de ellos. Alternativamente se considerará criterio de microhematuria persistente la presencia de más del 70% de los exámenes generales de orina postrasplante renal con hallazgo de sangre positiva al menos 1+.
- e. **Microhematuria aislada:** Una determinación única de sangre positiva en un examen general de orina postrasplante renal de causa variable que se resolvió espontánea o medicamente.
- f. **Microhematuria intermitente:** La presencia de varios exámenes generales de orina con sangre positiva pero que no reúnen los criterios diagnósticos establecidos para microhematuria persistente.

- g. **Biopsia renal:** Hallazgos histopatológicos en una muestra de tejido del injerto renal tomada de manera percutánea desde .1 año antes de la fecha de diagnóstico de microhematuria persistente hasta la fecha de su último seguimiento.
- h. **Rechazo:** La presencia en un estudio histopatológico con hallazgos sugestivos de rechazo agudo o crónico de acuerdo a criterio del Patólogo que interpreta la biopsia.
- i. **Desenlace:** La persistencia, resolución o recaída de la microhematuria en el último examen general de orina del seguimiento.

Se tomó el criterio de microhematuria persistente en base al análisis de orina con tira reactiva debido a la inconsistencia en la escala de medición de la hematuria en los 20 años previos tanto en nuestra Institución como a nivel mundial. A esto se agrega que no todas las muestras de orina de nuestros pacientes presentan lectura de sedimento. Por otro lado, la lisis de eritrocitos, que ocurre de manera normal en la orina conforme transcurre el tiempo y que se exagera con la alcalinidad, es otro factor muy importante en el momento de valorar el sedimento ya que pueden pasar varias horas antes de la lectura del la muestra en el laboratorio con lo cual disminuye la sensibilidad de la prueba. Este hecho queda superado con el uso de la detección con tira reactiva debido a que la hemoglobina liberada por los eritrocitos lisados es posible de medir. Otra ventaja de la lectura con tira reactiva es la rapidez de la misma y su reproducibilidad.

Sabemos que uno de los inconvenientes de la medición de hematuria en base a tira reactiva son los falsos positivos, sin embargo, la repetitividad de la prueba a lo largo de una periodo de 3 meses como criterio diagnóstico y la persistencia de la misma en algunos pacientes por varios meses e incluso años hace poco probable la presencia de un sesgo continuo en el análisis de orina.

## **7. Aspectos éticos**

En vista de las características retrospectivas del presente estudio y del hecho de que se respetó la confidencialidad de la información, éste no tuvo implicaciones éticas.

## **8. Factibilidad**

El estudio fue completamente factible en vista de que sólo contemplo la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

## **9. Recolección de datos**

La información obtenida de los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron recolectados en una base de datos diseñada para este fin (ver anexo A).

## **10. Análisis de la información**

Los datos obtenidos se sometieron a estadística descriptiva, utilizando media  $\pm$  desviación estándar (DE) y/o mediana con límite máximo y mínimo.

## RESULTADOS

Al revisar los registros del departamento de trasplantes del Instituto se detectaron un total de 467 pacientes trasplantados renales del 1° de enero de 1988 al 31 de diciembre del 2003. De estos pacientes no fue posible localizar 61 expedientes, o éstos se encontraban incompletos para su revisión sistemática. Se revisaron un total de 406 expedientes de los cuales 144 cumplieron los criterios establecidos para hematuria microscópica persistente, el resto fueron excluidos de este análisis. Con esto se obtuvo una prevalencia en el grupo de estudio de 35.5%.

La edad promedio de los pacientes al momento del trasplante renal era de 31.7 años con una desviación estándar de 11.4 años. Los pacientes en estudio presentaban las siguientes características: 59 del género femenino y 85 del masculino. Con respecto a los antígenos de histocompatibilidad 66 pacientes compartían un antígeno con sus donadores, 52 pacientes no compartían antígenos con sus donadores y 26 pacientes compartían 2 antígenos. El origen del injerto renal fue de donador vivo relacionado en 103 pacientes, donador cadavérico en 33 pacientes y donador vivo emocionalmente relacionado en 8 pacientes.

La cifra diagnóstica en tira reactiva para microhematuria persistente fue de 1+ en 92 pacientes, 2+ en 11 pacientes, 3+ en 2 pacientes y 4+ en 20 pacientes. La media de presentación de la microhematuria fue de 27.4 meses con una desviación estándar de 33.67 meses. Del análisis de los datos se lograron identificar dos grupos de pacientes con microhematuria; el primero de ellos constituido por aquellos pacientes que habían cumplido los criterios de microhematuria persistente en el 1er año y aquellos que cumplieron los criterios posteriormente.

### **Grupo 1, microhematuria persistente de inicio temprano:**

Este grupo lo componen 63(44%) pacientes del total de 144. Estos pacientes tenían el antecedente de hematuria pretrasplante en 21(34%), ausencia de hematuria pretrasplante en 29(47%) y desconocida en 12(19%). El seguimiento promedio de estos pacientes fue de 44 meses con una desviación estándar de 28.04 meses.

En 28(46%) de los 63 pacientes se documentó el hallazgo de rechazo agudo o crónico por medio del estudio histopatológico de la biopsia. Comparando las fechas de diagnóstico de microhematuria y la fecha de documentación de rechazo no se logró identificar una relación temporal entre ambas variables. En 4(6%) pacientes del grupo de inicio temprano se documentó, durante su seguimiento, una elevación de cifras de creatinina sérica en niveles de requerimiento de terapia dialítica. El tiempo promedio para requerir apoyo dialítico fue de 37.8 meses con una desviación estándar de 13.5 meses. Las causas fueron en 3 de ellos rechazo crónico y en uno la presencia de glomerulonefritis esclerosante focal y segmentaria recurrente en el injerto.

En este grupo de pacientes se encontró la presencia de un catéter doble "J" en 19 pacientes como posible causa de microhematuria durante los primeros meses postrasplante renal. El número total de biopsias realizadas después del diagnóstico de microhematuria persistente en este grupo fue de 76. El análisis de los hallazgos clínicos, histopatológicos, de laboratorio y gabinete definieron múltiples posibles etiologías de la microhematuria persistente, como se resume en los siguientes cuadros.

	Hallazgo	Número	Porcentaje
<b>Urocultivo</b>	Negativo	916	88.9
	E. Coli	52	5.0
	E. Faecalis	21	2.0
	C. albicans	15	1.5
	S. Epidermidis	7	0.7
	P. mirabilis	2	0.2
	S. agalactiae	5	0.5
	E. Faecium	1	0.1
	E. Cloacae	2	0.2
	K. pneumoniae	1	0.1
	S. Grupo B	1	0.1
	S. Intermedius	3	0.3
	S. Aureus	1	0.1
	S. Saprophyticus	1	0.1
	Morganella morganii	1	0.1
Citrobacter koseri	1	0.1	
<b>TOTAL</b>	1030	114	11.07

<b>USG Pélvico</b>	Hallazgo		<b>Estudios positivos</b>
	Normal		12
	Miomatosis uterina		10
	Quiste ovario		5
	Endometritis		1
	Enf. pélvica inflamatoria		1
	Neoformación en cérvix		1
	<b>TOTAL de estudios</b>	30	18

<b>BAAR en orina</b>		<b>Prevalencia</b>
Positiva, presuntiva de M. Tuberculosis	1	0.49
<b>TOTAL</b>	206	1

Citológico de orina	Hallazgos	Estudios positivos	Porcentaje
	Negativo		0.00
	Candida	1.0	0.34
	CMV	1.0	0.34
	Cambios inflam	9.0	3.07
	Cistitis aguda	1.0	0.34
	Regeneración atípica	1.0	0.34
	Cistitis crónica con metaplasia escamosa	1.0	0.34
	Cistitis quística	1.0	0.34
	Hiperplasia papiliforme de urotelio	1.0	0.34
	Infección por poliomavirus	2.0	0.68
	Ca de cel trans	4.0	1.37
	<b>TOTAL</b>	<b>293</b>	<b>7.51</b>

La posible etiología de la microhematuria persistente se define en el siguiente cuadro. Algunos de los pacientes presentaban más de una posible etiología.

POSIBLE DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO	PACIENTES
Rechazo crónico	22 (35%)
Presencia de un catéter doble "J"	7 (11%)
Toxicidad por inhibidores de calcineurina	6 (10%)
Infección de vías urinarias	5 (8%)
Nefritis tubulointerstitial	5 (8%)
Rechazo agudo	5 (8%)
Enfermedad linfoproliferativa del trasplante	2 (3%)
Síndrome de Alport	1 (1%)
Nefropatía por IgA	1 (1%)
Litiasis renoureteral	1 (1%)
Carcinoma de células transicionales	1 (1%)
Estenosis de arteria renal	1 (1%)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	1 (1%)
Glomerulonefritis membrano-proliferativa extacapilar pauci-inmune recurrente	1 (1%)
Patologías combinadas	8 (12%)
Causa no adjudicable	13 (20%)

### Grupo 2, microhematuria persistente de inicio tardío:

Está constituido por los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de microhematuria persistente después del primer año de seguimiento, los cuales representaron un total de 81(56%) pacientes de los 144 iniciales. La media de seguimiento en este grupo fue de 63.8 meses con una desviación estándar de 37.8 meses. La presencia de hematuria pretrasplante se documentó en 18 pacientes de este grupo, 22 tenían el antecedente negativo y en 41 pacientes no fue posible obtener los datos a través de la revisión del expediente.

El número de biopsias del injerto renal que se realizaron después del diagnóstico de microhematuria persistente fue de 42, de las cuales se documentó rechazo histopatológico agudo y crónico en 35(43%) de ellas. La comparación entre las fechas de diagnóstico de microhematuria



persistente y de rechazo agudo o crónico no logró encontrar una relación clara entre ambas variables del estudio.

Durante el seguimiento del grupo tardío de presentación, 30(37%) pacientes ameritaron ingreso a un programa de diálisis, o reunieron criterios dialíticos en base al nivel de creatinina sérica encontrado en su último seguimiento registrado en el expediente.

Con las biopsias realizadas y la evaluación clínica se lograron definir las siguientes posibles etiologías.

<b>POSIBLE DIAGNOSTICO ETIOLÓGICO</b>	<b>PACIENTES</b>
Rechazo crónico	20 (24%)
Nefritis tubulo-intersticial	10 (12%)
Presencia de catéter doble "J"	5 (6%)
Toxicidad por inhibidores de calcineurina	4 (5%)
Rechazo agudo	4 (5%)
Litiasis renoureteral	4 (5%)
Infección de vías urinarias	4 (5%)
Nefropatía por IgA	3 (4%)
Carcinoma de células transicionales	2 (2%)
Enfermedad linfoproliferativa del trasplante	1 (1%)
Tuberculosis	2 (2%)
Lupus eritematosos generalizado	1 (1%)
Síndrome de Alport	1 (1%)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria <i>de novo</i>	1 (1%)
Infartos extensos	1 (1%)
Infección por poliovirus BK	1 (1%)
Prostatitis	1 (1%)
Cistitis aguda	1 (1%)
Cistitis quística	1 (1%)
Fístula arteriovenosa	1 (1%)
Cateterismo vesical recurrente	1 (1%)
Patología combinada	16 (19%)
Causa no adjudicable	31 (38%)

## DISCUSIÓN:

Los hallazgos encontrados indican que la prevalencia de microhematuria persistente en nuestra población de receptores de injerto renal (35.5%) es mayor que la reportada en la literatura (10-25%). Al respecto hay que señalar que el criterio estricto de microhematuria es en base a un análisis microscópico y que la medición con tira reactiva solo es aproximada y con posibilidad de tener falsos positivos. Sin embargo, como se señala previamente, la repetitividad de la prueba por varios meses disminuye las posibilidades de un falso positivo constante, además de que los criterios de laboratorio y la forma de reportar los exámenes generales de orina ha cambiado notablemente en los últimos años a nivel mundial y en nuestra Institución. Con el análisis en tira reactiva se trata de homogeneizar los resultados.

Llama la atención que se pudieron documentar más eventos de rechazo agudo y crónico en el grupo de microhematuria persistente de inicio temprano que en el grupo tardío. Lo anterior puede estar supeditado a la tendencia actual de una mayor documentación histológica de pequeñas variaciones en la función renal a fin de establecer un diagnóstico preciso y concordantemente modificar la terapia inmunosupresora en los receptores de injerto renal cuando procede.

Se encontró una mayor prevalencia de requerimientos de terapia dialítica a largo plazo en el grupo con microhematuria persistente de inicio tardío pero hay que aclarar que este grupo fue el que presentó un mayor seguimiento (64 meses), lo cual puede reflejar únicamente la lesión renal progresiva que se presenta comúnmente en los receptores de injerto renal, para lo cual se planea un estudio comparativo prospectivo.

Es importante mencionar que como parte de la evaluación de todo paciente receptor de injerto renal con microhematuria persistente tradicionalmente se han realizado BAAR en orina seriados, urocultivos, USG doppler del injerto, USG de los riñones nativos, placa simple de abdomen para descartar litiasis, cistoscopias, cistografías y exámenes citológicos de orina seriados para descartar neoplasias. Sin embargo, la realización de una biopsia renal percutánea por la presencia de microhematuria persistente no se realiza de rutina. Hay pocos estudios en la literatura que evalúen la realización de biopsia en estos casos, pero todos concuerdan en que debe ser parte complementaria de la evaluación. Incluso se sugiere únicamente la realización de cistoscopias y ultrasonograma del injerto, y que en caso de resultar negativos deben complementarse con una biopsia del injerto renal.<sup>24,33</sup>

El hecho de que no se haya logrado establecer una relación temporal de la fecha de diagnóstico de la microhematuria persistente y las fechas de diagnóstico de rechazo agudo o crónico por biopsia, no descarta que el injerto renal esté sufriendo un proceso inflamatorio activo en el momento de presentación de la microhematuria; la única forma de poder establecer causalidad sería mediante biopsias seriadas del injerto una vez que se documenta microhematuria persistente.

Conocemos las limitaciones de un estudio descriptivo y retrospectivo, sin embargo, ésta es una evaluación primaria de la hematuria en pacientes receptores de injerto renal y sienta las bases para un análisis comparativo de cohorte con los pacientes que no tuvieron microhematuria persistente, de manera que se puede valorar claramente la relación de la hematuria con la presencia de rechazo agudo o crónico, la sobrevida del injerto y la sobrevida del paciente.

## CONCLUSIONES:

- La prevalencia de microhematuria persistente en pacientes receptores de trasplante renal fue del 35.5%.
- La etiología de la microhematuria persistente en pacientes receptores de trasplante renal es múltiple siendo las posibles patologías glomerulares e intersticiales las más importantes.
- El rechazo crónico es el hallazgo histopatológico más frecuente que se encuentra en biopsias de pacientes trasplantados renales con microhematuria persistente.
- En ocasiones se encuentra más de una etiología como explicación de la microhematuria persistente.
- La realización de una biopsia del injerto renal permitió documentar patologías renales que explicaran la posible etiología de la microhematuria persistente.
- No se encontró una relación temporal clara entre la presencia de microhematuria persistente y el hallazgo histopatológico de rechazo agudo o crónico.
- Es necesario un estudio de cohorte que compare el seguimiento de pacientes con microhematuria persistente y pacientes sin ella para determinar la relación de la misma con la sobrevida del injerto.

## REFERENCIAS.

- 1.- Cambell's Urology. Patrick C. Walsh. 6a ed. 1992. WB Saunders Company. Pp: 2065-74.
- 2.- The Kidney. 1991, WB Saunders Company, 4ta ed. Barry M. Brenner. Pp: 948
- 3.- Springate J. Hematuria and Hipercalcemia following renal transplantation. *Transplantation*. 1986 may;41(5):664-5.
- 4.- Stratta RJ. *Transplant Proc* 24:788, 1992.
- 5.- Sollinger HW. *Ann Surg* 218:561, 1993.
- 6.- Taylor RJ. *Urol Clin North Am* 21:343, 1994.
- 7.- Ricart MJ. Hematuria in Pancreas-Kidney Transplantation. 1996. *Transplant Proc Vol* 28, No 6: 3330-1.
- 8.- Blohme I. Malignant disease in renal transplant patients. *Transplantation*. 1985. 39:23-5.
- 9.- Sheil AGR. Cancer after transplantation. *World J Surg* 1986;10:389-96.
- 10.- Yu-Lin Kao. Transitional Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients. 2003. 27:912-6.
- 11.- Walter JK.
- 12.- Artz MA Time course of proteinuria after living-donor kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76:421-34.
- 13.- European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. *Scan J Clin Lab Invest* 2000;60(suppl 231):53-61.
- 14.- Gai M. Importance of timing in the evaluation of hematuria and proteinuria after living-donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2004; 77(4):638-9.
- 15.- Guder WG. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(12):935-9.
- 16.- Reisman JD. Gross hematuria following combined kidney-pancreas transplantation with pancreaticocystostomy. *J Urol* 1992;147:1095-6.
- 17.- McDonald KJ. Persistent dipstick hematuria following renal transplantation. *Clin Transplant* 2004;18(3):321.
- 18.- <http://www.medical-library.org/journal3a/hematuria.htm>
- 19.- Turi S. Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated hematuria: a Hungarian multicentre study. *Pediatr Nephrol* 1989;3(3):235-9.
- 20.-Previte SR. Hematuria in renal transplant recipients. *Ann Surg* 1978;187(2):219-22.
- 21.- Sobh MA. Study of asymptomatic microscopic hematuria in potential living related kidney donors. *Nephron* 1993;65(2):190-5.
- 22.- Dumler F. Gross hematuria caused by ureteral remnant hemorrhage in a renal transplant recipient. *South Med J* 1981;74(1):81-2.
- 23.- Mohr DN. Asymptomatic microhematuria and urologic disease. A population-based study. *JAMA* 1986;256(2):224-9.
- 24.- Borroto-Diaz G. Alteraciones urinarias menores como indicadores de afecciones en el injerto renal. *Rev Cubana Med* 2003 May;42(3):desc.
- 25.- Racusen LC. Solez K. Pathology of kidney transplant. *Kidney Int* 1998;57:1234-7.
- 26.- Kimek L. Jeong H. Usefulness ultrasound guided percutaneous needle biopsy in renal allograft. *J Korean Transp. Soc* 1993;7(1):83-6.
- 27.- Kim YS, Jeong HJ. Is kidney graft biopsy indicated in recipients with newly developed microscopic hematuria. *Clin Transplantation* 1998;12:104-8.
- 28.- Kim HC, Park KA. Analysis of 3002 percutaneous renal allograft biopsy. *Korean J Nephrol* 1995;14(3):303.
- 29.- Solez K. International standarization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1998;54:411-22.
- 30.- Habib R, Broyer M. Clinical significance of allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 2000;68:1068-72.
- 31.- Cosyns JP, Couchoud P. Recurrence of membranous nephropathy after renal transplantation: probability outcome and risk factors. *Clin Nephrol* 1998;50:144-53.
- 32.- Fauci AS. Harrison's, principles of internal medicine. 14 ed. McGraw-Hill. 1998. Pag:261.
- 33.- Kim S. The significance of post-transplant microscopic hematuria in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004;78(2):249-50.

**ANEXO.****BASE DE DATOS DE MICROHEMATURIA PERSISTENTE EN PACIENTES RECEPTORES DE INJERTO RENAL**

NOMBRE \_\_\_\_\_ FECHA DE REGISTRO \_\_\_\_\_  
 REGISTRO \_\_\_\_\_ CASO \_\_\_\_\_  
 EDAD: \_\_\_\_\_ GENERO: \_\_\_\_\_ HLA: \_\_\_\_\_ TIPO: \_\_\_\_\_

**VALORACIÓN:** UROLOGÍA TRASPLANTES NEFROLOGÍA INFECTOLOGIA HEMATOLOGIA

**ANTECEDENTES:**

Fecha de TR: / /

Causa de IRCT: \_\_\_\_\_

Proce invas o sonda Foley SI NO

Hematuria en el donador SI NO

Hematuria pre-trasplante SI NO

Proteinuria pre-trasplante SI NO

Presencia de catéter JJ SI NO

FECHA DE RETIRO / /

**DIAGNOSTICO INICIAL:** (3 EGO 1+ consecutivos y veces por año)

6m \_\_\_\_\_ 7m \_\_\_\_\_ 8m \_\_\_\_\_ 9m \_\_\_\_\_ 10m \_\_\_\_\_ 11m \_\_\_\_\_ 12m \_\_\_\_\_

2a \_\_\_\_\_ 3a \_\_\_\_\_ 4a \_\_\_\_\_ 5a \_\_\_\_\_ 6a \_\_\_\_\_ 7a \_\_\_\_\_ 8a \_\_\_\_\_

9a \_\_\_\_\_ 10a \_\_\_\_\_ 11a \_\_\_\_\_ 12a \_\_\_\_\_ 13a \_\_\_\_\_ 14a \_\_\_\_\_ 15a \_\_\_\_\_

FECHA DX HEMATURIA: / /

SÍNTOMAS SI NO

**LABORATORIO:**

Cr sérica: egreso \_\_\_\_\_ hemturia \_\_\_\_\_ final \_\_\_\_\_

EGO (otros hallazgos) \_\_\_\_\_

BAAR EN ORINA: SI NO

Numero de estudios: \_\_\_\_\_ Hallazgos: \_\_\_\_\_

UROCULTIVO: SI NO

Numero de estudios: \_\_\_\_\_ Hallazgos: \_\_\_\_\_

**GABINETE:**

USG injerto: / / SI NO

USG nativos: / / SI NO

USG pélvico: / / SI NO

Cistografía o pielografía ascendente: / / SI NO

Cistoscopia: / / SI NO

PSA: / / SI NO

**PATOLOGÍA:**

CITOLOGICO: SI NO

Numero de estudios: \_\_\_\_\_ Hallazgos: \_\_\_\_\_

