

HEMATURIA

Dr. Jaime José Torres Saltarín
Médico Internista Nefrólogo
Dr. Joan Rodrigo Álvarez González
Residente de Urgencias Universidad de Caldas

Introducción:

La hematuria se define como la presencia de glóbulos rojos en la orina. Es una causa frecuente de consulta, el manejo y enfoque inicial son determinantes para la evolución y curación del proceso original. Se clasifica en macroscópica y microscópica. Puede aparecer una sola vez o ser recurrente, su causa puede ir desde una infección urinaria hasta un tumor; por lo tanto, nunca puede ignorarse. En los ancianos en el 35% de los casos es de origen tumoral. (1)

Definición:

Es la presencia de más de tres hematíes por campo, observado con objetivo de 40X (campo de alto poder (CAP)) en un sedimento urinario obtenido de orina fresca y centrifugada. Es un marcador de enfermedad renal o de las vías urinarias. (1)

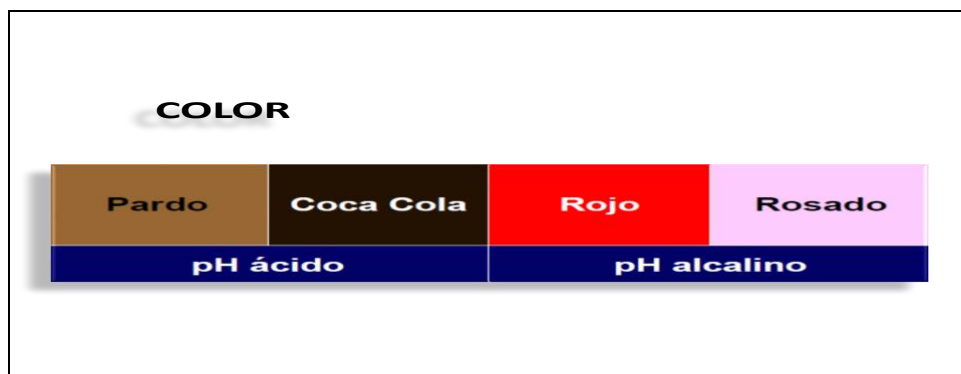
Epidemiología

La prevalencia de microhematuria aislada en programas de cribado de adultos sanos oscila entre el 0,18 y el 16,1%. (2) Esta prevalencia varía según edad, género, sexo, frecuencia de las pruebas, el umbral para definir microhematuria y las presencias de factores de riesgo. (3) Pacientes con tabaquismo por más de 10 años, o exposición ambiental al humo de cigarrillo son factores de riesgo para cáncer de vejiga y aun así solo el 12.8% de esos pacientes son derivados para evaluación urológica. (4) Se reporta hematuria microscópica asintomática en 2.5 a 13% en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas. (5) La prevalencia de hematuria microscópica en diabéticos con proteinuria varía entre 11 a 78%. (6).

Examen de orina:

Es el punto de partida para el estudio del paciente con hematuria. Es un método sencillo, económico y rápido. El examen de orina consta del uroanálisis, examen fisicoquímico que se hace a través de tiras reactivas y el estudio del sedimento urinario.

En el examen fisicoquímico que se realiza con la observación de la orina, y tira reactiva, se identifica el color de la orina el cual va a depender del pH, densidad, presencia o ausencia de proteinuria, glucosuria, hemoglobinuria, leucocituria nitritos y pigmentos



En el uroanálisis la tirilla detecta el grupo Heme de los eritrocitos lisados en la superficie de la misma, y la mioglobina, los cuales contienen actividad semejante a la peroxidasa, liberando

oxígeno del peróxido (H_2O_2) que se encuentra en la tirilla, oxidando el cromógeno tetrametilbenzidine cambiando el color (a verde) de la tirilla. La presencia de hemoglobina es mostrada en la tirilla como un punteado verde.

Sedimento Urinario: permite identificar los elementos formes de la orina, entre ellos se detectan los glóbulos rojos con su aspecto típico bicóncavo, y algunas características que ayudan a identificar su origen.

Tipos de Hematuria

Hematuria microscópica

Se define como mayor o igual a 3 glóbulos rojos por campo de alto poder (CAP). (3)

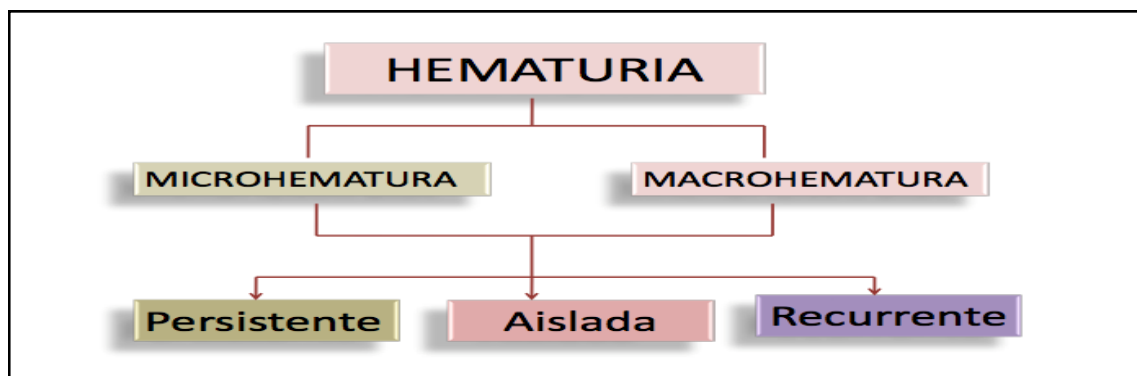
Fue descrita por François Rayer y Eugene Vigla en 1837. Afecta el 4-16 % de los adultos y 20% de las personas mayores de 50 años. Son orinas de color normal y la presencia de sangre se detecta mediante tiras reactivas o con el examen del sedimento urinario. Es un hallazgo de laboratorio.

Hematuria macroscópica:

Se define como la apreciación a simple vista de orinas coloreadas que pueden estar acompañadas o no de coágulos. Se requiere tan solo 0.5 ml de sangre por cada 100 ml de orina para ser evidente. También se define como la presencia de más de 100 glóbulos rojos por CAP.

(1)

Las hematurias pueden ser persistentes, asiladas o recurrentes.



Causas de Hematuria

Es desconocida en 61 a 77% de los casos. Se encuentra neoplasia genitourinaria de forma variable según sexo y edad, encontrándose en mujeres mayores de 40 años un 2.8% mientras que en hombres también mayores de dicha edad puede encontrarse de 3.4 a 8.3%. (7). El 10 a 40% de los pacientes que tienen un solo episodio de hematuria macroscópica tienen neoplasia maligna subyacente. (1) Las causas benignas incluyen procedimiento reciente del tracto urinario, hiperplasia prostática benigna, cálculos urinarios, hemorragia prostática, infección del tracto urinario y enfermedad glomerular. (1,5) El 5% de los pacientes que tienen hematuria microscópica asintomática tienen un tumor maligno subyacente y en el 0.7% se encuentra cáncer de vejiga en menores de 40 años. (8)

Los factores de riesgo para malignidad son: Hombre mayor de 35 años, antecedente de tabaquismo más de 10 años y exposiciones químicas. (1,5)

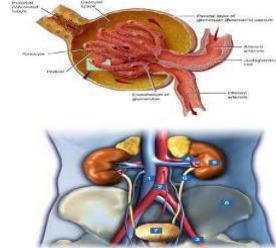
Causas de hematuria según localización anatómica.

El estudio de la morfología de los glóbulos rojos puede ser útil para identificar el origen de la hematuria: glomerular o no glomerular. (9)

Una vez confirmada la hematuria se debe determinar su origen:

1. Glomerular

2. No glomerular



CLASIFICACION ETIOLOGICA

Hematurias glomerulares

- **Familiares** (Alport, Hematuria familiar benigna hereditaria)
- **Adquirida** (Glomerulonefritis aguda, IgA, membranoproliferativa y membranosa)
- **Sistémicas** (LES, HS, HU)
- **Infecciones** (postestreptococcica, endocarditis bacteriana, nefritis por shunt)

Hematurias no glomerulares

- **Congénitas** (poliquistosis renal, enf metabólicas)
- **Adquiridas** (medicamentos nefrotóxicos, contraste)
- **Vías urinarias** (cistitis hemorrágica, pielonefritis, litiasis, hipercalcemia, anomalías vasculares, tumores, obstrucción y trauma, otras: Idiopáticas)
- **Coagulopatía**
- **Hematuria de esfuerzo**

Hematuria Glomerular:

En el sedimento urinario la hematuria glomerular evidencia glóbulos rojos que han sufrido cambios en su tamaño, contenido de hemoglobina o en su membrana adquiriendo características específicas.

Los hematíes son dismórficos, y se modifican por acciones mecánicas, osmóticas y enzimáticas, luego de atravesar los glomérulos y túbulos renales. La microscopía por contraste de fase es el método más confiable para el estudio del dimorfismo glomerular.

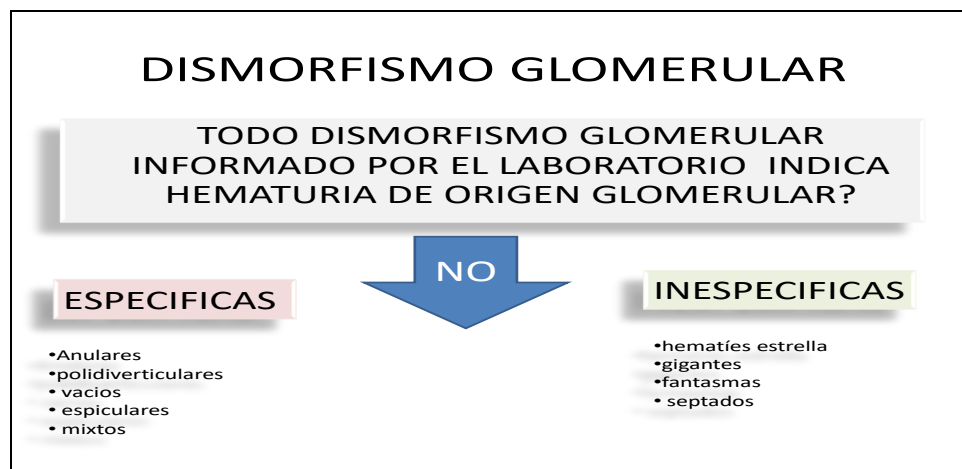
La técnica de estudio para hematuria con microscopio de contraste de fase es la siguiente ver cuadro.

HEMATURIA

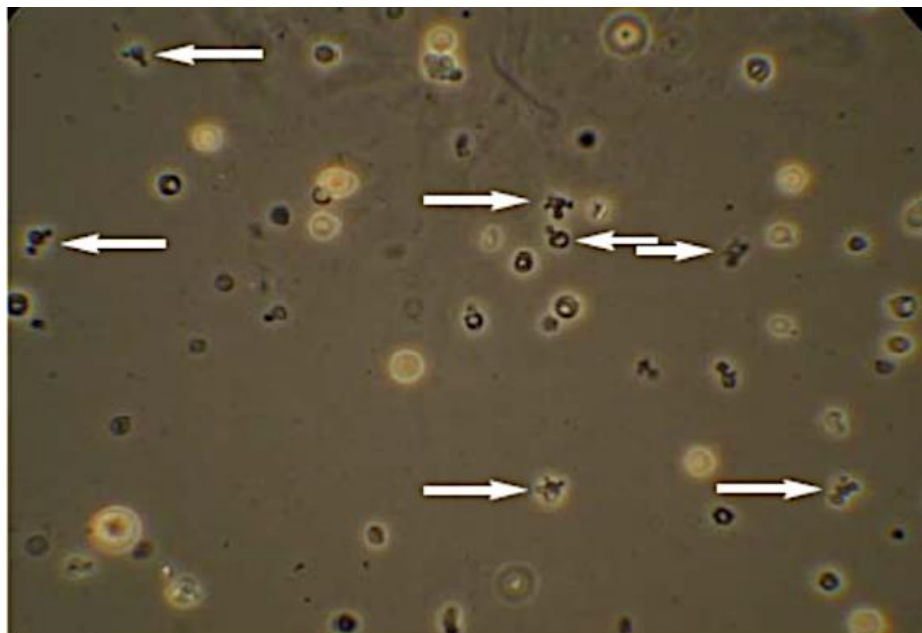
Técnica con microscopia de contraste de fase:

- Muestra: orina de no más de **2 hs en vejiga**.
- Centrifugar 10 ml de orina fresca homogeneizada a **1500 rpm 3'.**
- Descartar sobrenadante y observar entre cubre y porta (imprescindible monocapa) **antes de los 60'** de emitida la orina.
- Investigar entre 10 y 20 campos a gran aumento, N° de hematíes por campo y **% de dismórficos específicos.**
 - Densidad: 1010 – 1020 pH: <7
- Es un método para **diagnóstico diferencial**
 - Altamente específico; sencillo; rápido; no invasivo

Es importante tener en cuenta que no todo dimorfismo glomerular informado por el laboratorio es indicativo de lesión glomerular. Hay dismorfia específica e inespecífica, por ejemplo.



En condiciones normales, las fenestraciones endoteliales (50–100 nm) impiden el paso de los glóbulos rojos (diámetro 6–8 μm). Hay enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que alteran dicha función. (2) Hay diversidad de criterios para definir el valor límite del valor porcentual de dimorfismo eritrocitario indicativo de lesión glomerular. Un porcentaje mayor del 20% es el más aceptado en la mayoría de los estudios, pero en la literatura este valor puede variar entre el 10-80%, con una sensibilidad del 21-95% y especificidad del 75-100%. Los acantocitos son aquellos hematíes que presentan más de una dismorfia específica en sí mismo, cuando están presentes en un porcentaje mayor del 5% dan diagnóstico preciso de lesión glomerular, con sensibilidad 52% y especificidad del 98%.



Acantocitos en forma de anillo (células G1) con protuberancias.

Los acantocitos son típicos del daño glomerular en la glomerulonefritis o vasculitis. Microscopía de fase contrastada con aumento 640 X.

La presencia de tres tipos de dimorfismo aporta sensibilidad y especificidad del 90%. La presencia de cilindros hemáticos son indicativos de lesión glomerular.



Morfología de eritrocitos en pacientes con hematuria glomerular.
Sedimento urinario que muestra cilindro eritrocitario y algunos Eritrocitos. Los Cilindros eritrocitarios son diagnósticos de glomerulonefritis o vasculitis.

Tomado y adaptado de The Investigation of Hematuria, por Bolenz C, Schröppel. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 801–7

El volumen corpuscular medio menor de 74 fentolitros indican hematuria glomerular con una sensibilidad del 76% y especificidad del 74%. (9)

Las principales causas de hematuria glomerular son la nefropatía por Inmunoglobulina A por daño inmunomediado a los capilares glomerulares; enfermedad por membrana basal delgada por defectos no inflamatorios de la pared capilar glomerular y el síndrome de Alport. (2,9)

La nefropatía por IgA se caracteriza por hematuria microscópica aislada persistente con episodios macroscópicos ocasionales asociados a infección de vías respiratorias superiores o gastrointestinales. La prevalencia de hematuria por nefropatía por IgA se ha estimado en 90% de los pacientes con enfermedad renal crónica. (2) La microhematuria leve aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica a 10 años en contraste se determina que cerca al 20% de los pacientes que tienen nefropatía por IgA desarrollan enfermedad renal crónica dentro de los 20 años posteriores al diagnóstico, lo que determina el resultado renal en estos pacientes. (10)

En la enfermedad por membrana basal delgada se presenta microhematuria que se observa durante la infancia, sin embargo, puede ser intermitente y no detectarse hasta la edad adulta; también se observan episodios de hematuria macroscópica asociado a infección respiratoria superior. (11) Las anomalías de colágeno tipo IV conducen a una membrana basal glomerular un poco más compacta, y que es más frágil debido a la falta de moléculas no colágenas, lo que explica la hematuria persistente. (2) Se considera que un paciente con hematuria sumado a alteraciones en agudeza auditiva o lesiones hace poco probable que el diagnóstico sea enfermedad de membrana basal delgada, sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no descarta síndrome de Alport especialmente en paciente joven. (11)

Pacientes con síndrome de Alport llegan a tener enfermedad renal terminal. Por lo general se diagnostica en la primera o segunda década de la vida y se asocia con microhematuria persistente aislada con episodios ocasionales de macrohematuria y baja proteinuria. (12)

En la glomerulonefritis primaria o las enfermedades autoinmunes, los leucocitos infiltrantes pueden liberar metaloproteinasas y especies reactivas de oxígeno, lo que conduce a una membrana basal glomerular más frágil y más susceptible de romperse. (2)

Los complejos inmunes producidos en la glomerulonefritis posinfecciosa también pueden inducir una respuesta inflamatoria severa, lo que resulta en quimiotaxis de neutrófilos e hiper celularidad endocapilar produciendo hematuria. (2)

Hematuria glomerular y enfermedad renal crónica.

La hematuria microscópica persistente tiene papel patogénico en la promoción de progresión de enfermedad renal, encontrándose mayor riesgo de enfermedad renal crónica en etapa terminal en adolescentes y adultos jóvenes. El daño renal inducido por la hematuria se ha relacionado con efectos oxidantes, citotóxicos e inflamatorios inducidos por el grupo Heme. Hallazgos del registro israelí en población de 16 a 25 años seguidos por 22 años demuestran que la presencia de microhematuria aislada aumentó el riesgo de enfermedad renal terminal (0.7 vs. 0.04%, HR: 18.5). La hematuria glomerular antes de la donación aumentó el riesgo de progresión de la enfermedad renal posterior a realizarse. Los autores de este estudio también encontraron que la incidencia de hematuria aumentó después de la heminefrectomía y que la hematuria posterior a la donación se asoció con una disminución progresiva de la función renal en los donantes. (2)

Evidencia de estudios en enfermedades glomerulares y hematuria con Enfermedad renal

Nefropatía por IgA

Casi el 20% de los pacientes con nefropatía por IgA desarrollan enfermedad renal en etapa terminal dentro de los 20 años después del diagnóstico. (10,13) La hipertrigliceridemia y la hiperuricemia, hipertensión y proteinuria son factores de riesgo para progresión de nefropatía por IgA y la microhematuria leve aumentó el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal después de 10 años de seguimiento. (10)

Síndrome de Alport

En pacientes con síndrome de alport ligado al cromosoma X, es una de las glomerulopatías más graves donde los hombres homocigotos y mujeres heterocigotos presentan inicialmente un adelgazamiento uniforme de la membrana basal glomerular, pero que en hombres progresa rápidamente con la edad a un cuadro severo acompañado a proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal alcanzando un estado terminal entre la adolescencia y a la tercera década de la vida. (12) Observándose una mayor disminución de la función renal en hombres que en mujeres; sin embargo, no se han reportado diferencias de género en la forma autosómica recesiva. Por lo tanto, antes de los 40 años de edad, el 90% de los hombres tienen enfermedad renal terminal en comparación con solo el 12% de las mujeres. (2) El 82% desarrollan hipoacusia neurosensorial y el 44% anomalías oculares. (14)

La tasa de progresión a enfermedad renal terminal está influenciada por la naturaleza de las mutaciones COL4A. El patrón autosómico recesivo es más agresivo que la forma ligada al cromosoma X. (15)

Enfermedad de la membrana basal delgada

Los hombres presentan un peor resultado renal que las mujeres. Factor determinante en progresión de enfermedad renal es la presencia de microhematuria con proteinuria de los cuales el 90% desarrollan enfermedad renal crónica. Pacientes portadores de mutación CFHR5 mayores de 50 años el 20% desarrollaron enfermedad renal terminal, siendo más frecuente en hombres con una relación de 3.5:1. (16) Estudios han demostrado que el 26% de todos los pacientes con enfermedad de membrana basal delgada progresan a enfermedad renal crónica y este porcentaje aumenta al 48% en pacientes de más de 50 años. (17-19).

La lesión renal aguda asociada a hematuria macroscópica

La hematuria macroscópica grave promueve la lesión renal aguda. En pacientes con nefropatía por IgA la incidencia de lesión renal aguda en episodios de hematuria macroscópica es de alrededor del 40%. El deterioro de la función renal se asocia a la duración de los episodios de hematuria macroscópica. (20) La lesión tubular aguda es el principal mecanismo responsable de la lesión renal aguda y los hallazgos más frecuentes en la biopsia son la necrosis tubular aguda y la presencia de cilindros de eritrocitos en la luz tubular. En nefropatía por IgA con lesión renal aguda asociada a hematuria macroscópica el 25% pueden no recuperar la creatinina basal después de resolver la lesión renal aguda, los factores de riesgo asociados con la recuperación incompleta de la función renal son la duración de los episodios de hematuria, la edad > 55 años, el sexo masculino, la gravedad histológica de la necrosis tubular aguda y los niveles basales de creatinina sérica. (2)

Hematuria y enfermedad renal no diabética en diabéticos

Algunos estudios han sugerido que la enfermedad renal no diabética es común en diabéticos. Cambios patológicos de nefropatía diabética son generalmente irreversibles mientras que algunas de no diabéticas son tratables, por lo tanto, es importante distinguir la nefropatía no diabética en pacientes diabéticos con proteinuria. Los pacientes con hematuria tienen 1.85 veces más riesgo de presentar enfermedad renal no diabética. (6)

La hematuria tiene bajo poder diagnóstico para diagnóstico de enfermedad renal no diabética en DM 2. Los Glóbulos rojos dismórficos en el sedimento urinario pueden ser superiores a la microhematuria para el diagnóstico de enfermedad renal no diabética en diabetes tipo 2 y enfermedad renal. Las características clínicas y de laboratorio que proponen indicar nefropatía no diabética en pacientes diabéticos son corta duración de la diabetes, ausencia de retinopatía diabética, aumento brusco de creatinina o proteinuria sérica, empeoramiento de función renal, insuficiencia renal en diabetes sin macroalbuminuria. (21,22)

La hematuria microscópica en pacientes con diabetes apunta a enfermedad renal no diabética. Los diabéticos con enfermedad renal no diabética tienen probabilidad de 1.49 veces mayor de tener hematuria en comparación de pacientes con nefropatía diabética. La hematuria con eritrocitos dismórficos puede ser más útiles para indicar enfermedad renal no diabética en pacientes diabéticos tipo 2 que la micro hematuria. (6) En pacientes diabéticos la hematuria se asocia a mayor riesgo para enfermedad renal terminal. (23)

Hematuria no Glomerular

En pacientes con microhematuria no glomerular asintomática el 80% tienen microhematuria constitucional idiopática que no tiene importancia clínica. (9) Dentro de las causas está el consumo de anticoagulantes y antitrombóticos. Es más probable presentar hematuria con Warfarina que con rivaroxabán y dabigatran, pero este último tiene más probabilidad de causar una hematuria mayor en comparación con warfarina. Los antiplaquetarios tienen 76 veces menor probabilidad de causar hematuria que los anticoagulantes. En un estudio las probabilidades de hematuria con aspirina fueron 6,7 veces mayores que con clopidogrel y 3,5 veces mayores que con ticagrelor. El clopidogrel tiene 1.2 veces más riesgo de causar hematuria mayor en comparación con el ácido acetilsalicílico. (24)

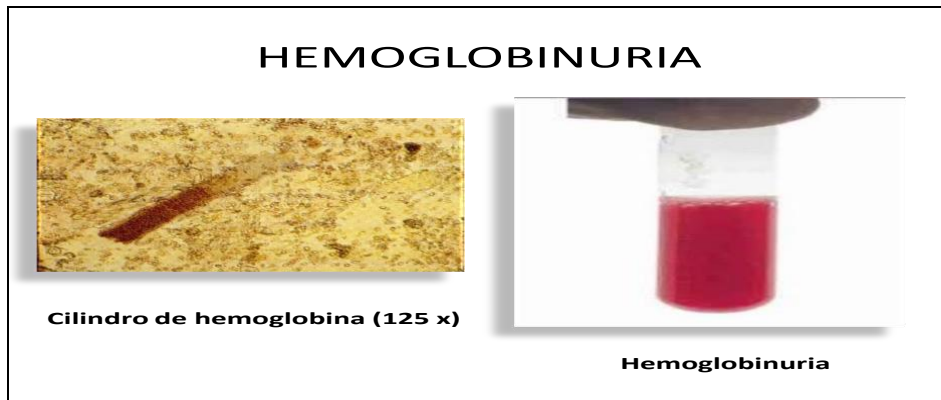
Malignidad Urológica

Hematuria macroscópica es común en malignidad. Se debe realizar cistoscopia para descartar patología de mucosa uretral y vesical. (25)

Pacientes con hematuria microscópica la realización de prueba de orina no invasiva CxBladder tiene alta sensibilidad y especificidad para probabilidad de cáncer siendo aplicada en dos modalidades denominadas triaje y detectar. Esta ha demostrado reducción de procedimientos invasivos en 55% y aumento de procedimientos necesarios en 52%. Esto puede generar la simplificación de algoritmos clínicos en pacientes con hematuria microscópica asintomática para diagnóstico de carcinoma urotelial. (26)

Diagnóstico diferencial de la Hematuria:

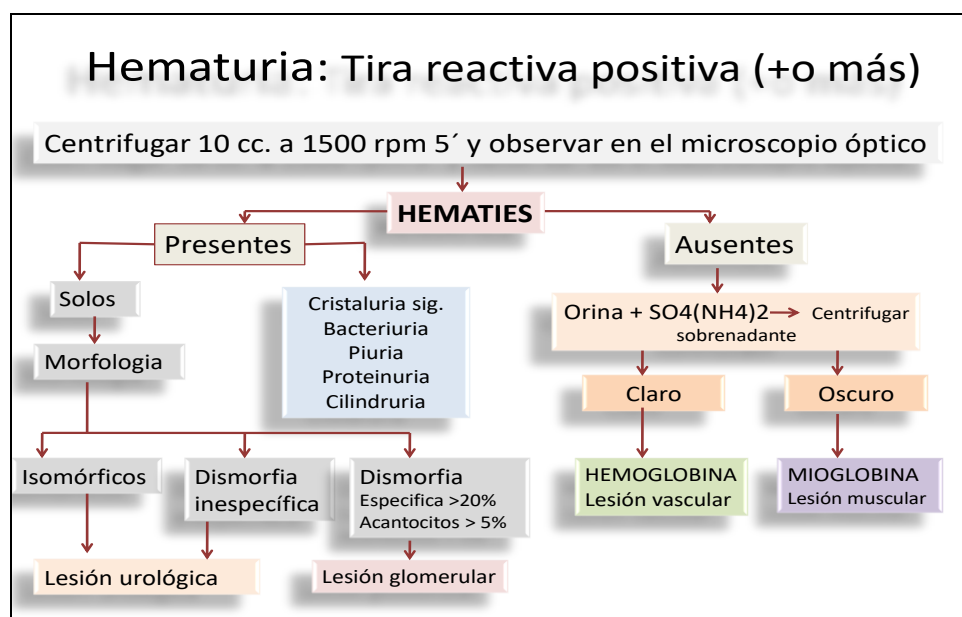
Hemoglobinuria: Se asocia a hemólisis intravascular. Hay un descenso de haptoglobina produciendo orinas rosadas.



Mioglobinuria: Se observa en el esfuerzo físico, estatus convulsivo o lesiones musculares.



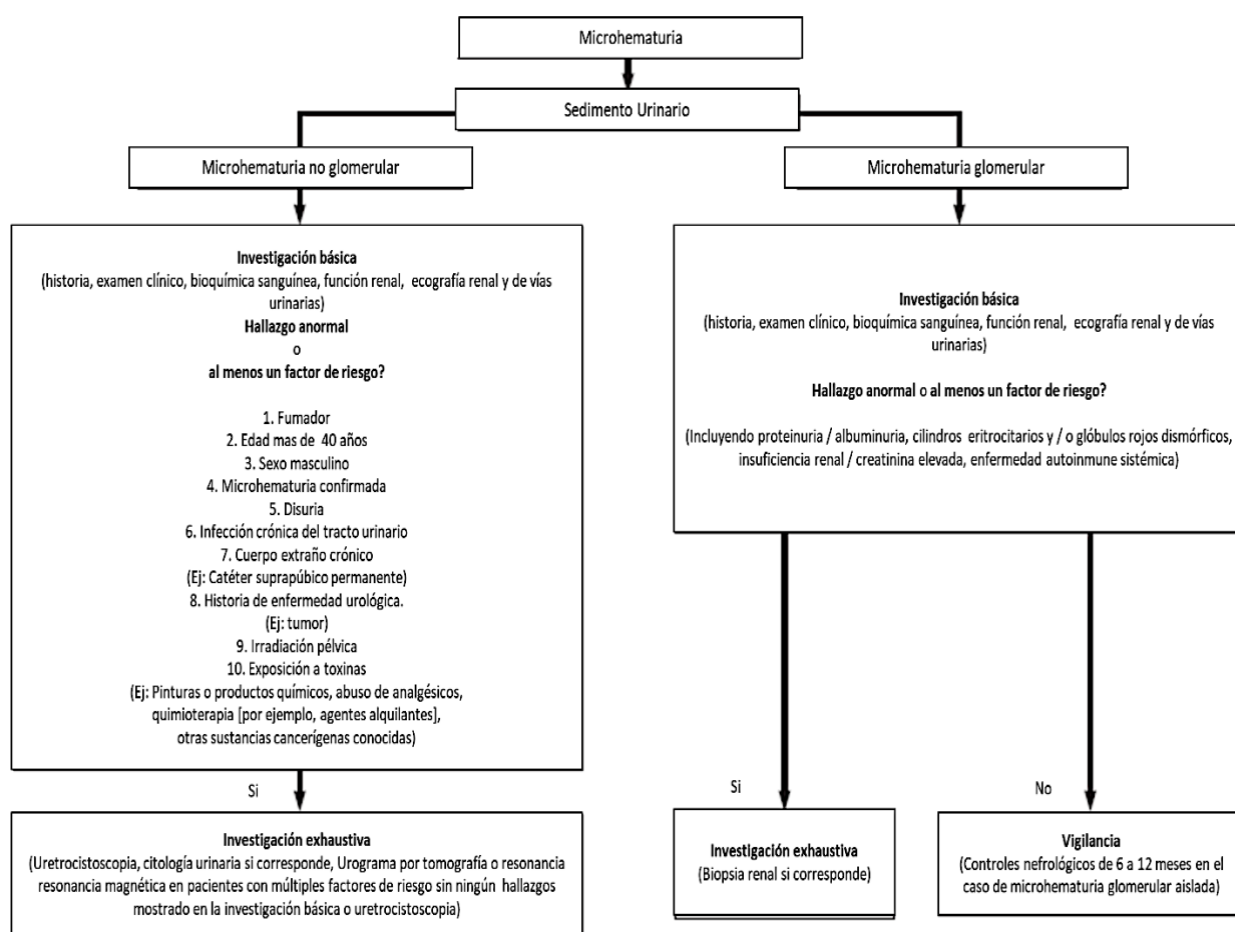
Diagrama de estudio de hematuria.



Resultado falso negativo de la tira reactiva puede ser por ingesta de altas dosis de vitamina C. (9)

Evaluación del paciente con hematuria

Primero se realiza historia clínica para descartar causas de fácil diagnóstico como infección del tracto urinario, menstruación, actividad deportiva extenuante o intervenciones urológicas previas. Si la historia no revela datos positivos, se buscan indicadores de causa glomerular como albuminuria, sedimento con evaluación de morfología de glóbulos rojos y función renal. (9) Si no se encuentra se deben buscar causas postrenales y se evalúan factores de riesgo para malignidad tales como mujeres mayores de 40 años con 25 o más glóbulos rojos por campo de alto poder, y hombres de más de 50 años con antecedentes de hematuria macroscópica, exposición a toxinas o tabaquismo. (5,9)



Tomado y adaptado de The Investigation of Hematuria, por Bolenz C, Schröppel. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: 801–7

Historia clínica en presencia de hematuria

Anamnesis para descartar trauma, contusiones, deportista

Examen Físico: Presión arterial, masas renales, tacto rectal buscando crecimiento prostático, puño percusión cólico nefrítico infecciones

Antecedentes: Tumores, litiasis, instrumentación urológica, biopsia.

Antecedentes Familiares: Enfermedad poliquística renal, sordera familiar.

Diagnósticos y situaciones clínicas asociados a hematuria:

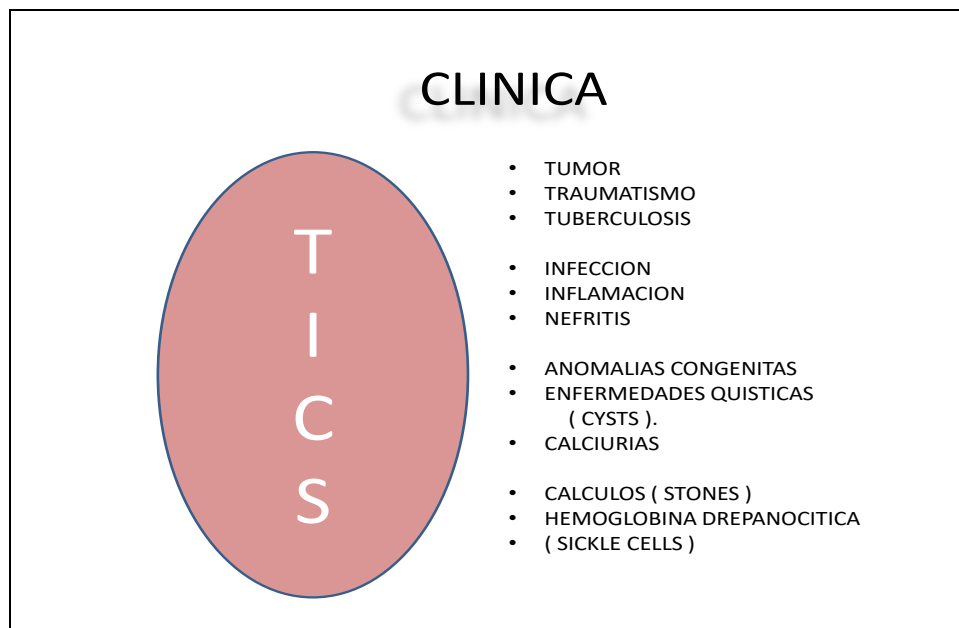
Ante una hematuria es importante tener en cuenta los síntomas por lo que consulta el paciente. Según la clínica se puede inferir la etiología.

Presentación clínica por etiología

Infección del tracto urinario	Urolitiasis	Malignidad	Próstata	Cistitis hemorrágica	Trauma
<ul style="list-style-type: none"> Disuria Hematuria Frecuencia / urgencia Incontinencia Vaciado incompleto postmiccional Orina, orina turbia Dolor suprapúbico 	<ul style="list-style-type: none"> Síntomas de infección del tracto urinario. Dolor en flanco Fiebre 	<ul style="list-style-type: none"> A menudo sin dolor Síntomas irritativos urinarios (frecuencia, urgencia, disuria) 	<ul style="list-style-type: none"> Próstata aumentada de tamaño al tacto rectal Retención de coágulos Frecuencia/ urgencia miccional, disminución del calibre del chorro urinario, nicturia) 	<ul style="list-style-type: none"> Sangrado vesical persistente Urgencia Frecuencia Dolor vesical 	<ul style="list-style-type: none"> Hematuria Sangre en meato uretral Correlación clínica Incapacidad para evacuar

Tomado y adaptado de Diagnosis and management of hematuria. Surg Clin N Am 96 (2016) 503–515.

Tener en cuenta la siguiente mnemotecnica



Es importante en el enfoque clínico de la hematuria preguntar acerca del momento de la aparición de la misma: Inicial, total o terminal.

PRUEBA DE LOS TRES VASOS:

HEMATURIA INICIAL

Es típico de lesiones localizadas distal al cuello vesical y uretra prostática. Expresan el desplazamiento de sangre sobre estas estructuras independientemente de las causas que la produzcan que son generalmente tumores, edema de cuello vesical y cuerpos extraños



HEMATURIA TOTAL

Lesiones ubicadas superior al cuello vesical. La sangre se diluye con la orina acumulada en la vejiga. La procedencia de la sangre puede ser de origen renal o vesical.



HEMATURIA TERMINAL

La sangre aparece al final de la micción. Expresa una patología del cuerpo vesical y se produce por la compresión del proceso originario al plegarse la pared vesical al terminar la micción. Causas procesos inflamatorios y tumores



Diagnóstico por imágenes

El tracto urinario superior se estudia utilizando técnicas de imagen.

Dado a su sensibilidad las modalidades preferidas son la urografía por TAC o por resonancia si TAC está contraindicada. Algunas pautas recomiendan ecografía como estudio primario.

Si no se encuentran alteraciones en tracto urinario superior se puede realizar uretrocistoscopia dependiendo del riesgo del paciente. (9)

La tomografía sin contraste (conocida como UROTAC) tiene un alto valor diagnóstico para descartar lesiones en tracto urinario superior en hematuria microscópica, demostrándose que la inyección de medio de contraste agrega poco al valor diagnóstico de malignidad en hematuria microscópica asintomática. (27)

Ziembra y col, realizaron una investigación retrospectiva de 468 pacientes sin antecedentes de neoplasias urinarias, que cursaban con hematuria y se les realizó urografía por tomografía computarizada con multicorte, cistoscopia y en 318 citología. Se diagnosticaron 50 neoplasias, para lo cual la tomografía tuvo una sensibilidad del 64%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 76% y valor predictivo negativo del 96%. (28)

Además, permite la visualización de lesiones diferentes al tracto urinario clínicamente significativas entre 6.8 a 12.5%, dentro de las más destacadas son nódulo pulmonar indeterminado, linfadenopatía, diverticulitis, pancreatitis, colitis, ileitis, colecistitis, vólvulo, hematoma, aneurismas, quistes, lesiones hepáticas y engrosamiento endotelial. (5)

Definiciones y acciones recomendadas para investigar la microhematuria asintomática (aMH), según las recomendaciones de las directrices internacionales

Parámetro	Definición / acciones recomendadas
Microhematuria	≥ 3 glóbulos rojos por campo de alta potencia
Referencia de nefrología	Si la proteinuria, la albuminuria, el elenco de glóbulos rojos y / o los glóbulos rojos dismórficos se muestran por microscopía y / o insuficiencia renal / creatinina elevada presente
Umbral de edad	Investigar en pacientes > 40 años
Citología de la orina	Para todos los pacientes > 50 años con hallazgos negativos de ultrasonido y cistoscopia
Uretrocistoscopia	Edad > 40 años u otros factores de riesgo, pacientes con citología atípica o positiva
Imagen	De acuerdo con la recomendación de la guía, la urografía por TC si la investigación básica o la uretrocistoscopia no muestra una patología, o en pacientes con hallazgos positivos de ultrasonido. En opinión de los autores actuales, la urografía por TC solo está justificada en pacientes con múltiples factores de riesgo.
Monitoreo: ¿quién?	Pacientes > 40 años, (ex) fumadores, antecedentes de exposición a productos químicos
Monitoreo: ¿qué?	Análisis de orina, citología y medición de la presión arterial a los 6, 12, 24 y 36 meses después de una investigación inicial negativa

Adaptado de Bolenz C. The Investigation of Hematuria. Dtsch Arztebl Int 2018.

Hematuria y biopsia renal

Biopsia renal debe hacerse en un paciente con hematuria glomerular junto a otros factores de riesgo como proteinuria, insuficiencia renal o enfermedad autoinmune sistémica. (9)

Antes de realizarle una biopsia a un paciente con hematuria debemos tener en cuenta lo siguiente aspectos:

1. Agotar todos los procedimientos no invasivos para el diagnóstico de enfermedades renales
2. Considerar que la información obtenida por la biopsia dará un diagnóstico de certeza
3. El estudio debe ser realizado por patólogo experto e incluya microscopia de luz inmunofluorescencia y microscopia electrónica
4. El diagnóstico influirá en el pronóstico y tratamiento.

INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL

- Síndrome Nefrótico Idiopático
- Alteraciones urinarias asintomáticas:
Hematuria microhematuria o ambas
- **Hematuria macroscópica recidivante**
- **Síndrome Nefrítico**
- IRA de causa no clara
- IRC de etiología no clara

La hematuria aislada de origen glomerular que no se acompaña de proteinuria hipertensión ni disminución del filtrado glomerular no tiene indicación de biopsia renal. Se hacen dos excepciones: consejo genético y estudio del donante vivo. El síndrome nefrítico cuando aparece en adultos también tiene indicación de biopsia, pues hay entidades de diferente pronóstico y tratamiento.

En cuanto a la hematuria macroscópica recidivante se biopsia si se acompaña de proteinuria mayor de 1 gramo.

HEMATURIA INEXPLICADA

- En ocasiones a pesar de estudios radiográficos, angiográficos y patológicos son normales. Hematuria esencial o idiopática
- Cistoscopia muestra hemorragia unilateral
- Fenómeno de Cascanueces Nutcracker Syndrome Compresión de la vena renal izquierda entre la aorta y la mesentérica superior
- Síndrome de dolor lumbar hematuria
- Cáncer vía urinaria

Tratamiento

Esta directamente dirigido al factor desencadenante. Puesto que puede generar dolor en flanco al moverse los coágulos en la vía urinaria los analgésicos son en ocasiones necesarios. La

hidratación es importante para evitar la formación de grandes coágulos que puedan obstruir la vía urinaria.

Infecciones de las vías urinarias

Pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis son causas tratables de hematuria.

Se recomienda solicitar urocultivo y antibiograma, e iniciar antibióticos de amplio espectro con posterior dirección según el resultado del antibiograma, o la epidemiología local.

Cistitis Hemorrágica

La cistitis hemorrágica se presenta con hematuria severa debido a sangrado difuso de la mucosa vesical. Los principales factores de riesgo asociados son antecedentes de radiación pélvica y uso de ciclofosfamida. Estos pacientes deben evaluarse integralmente para descartar otras causas de hematuria como malignidad activa. El tratamiento inicial es evacuación de coágulos mediante irrigación, coagulación por cistoscopia, transfusión de hemoderivados de requerirse. La instilación de ácido hialurónico puede realizarse con bajo riesgo de toxicidad. (29)

Tratamientos adicionales pueden incluir agentes intravesicales (alumbre, ácido aminocaproico, formalina), electrocauterización y oxígeno hiperbárico. En caso de continuar se puede hacer derivación urinaria como cistectomía o nefrostomía percutánea bilateral. (25)

Cistitis Hemorrágica por Ciclofosfamida

Pacientes sometidos a tratamiento con ciclofosfamida pueden presentar cistitis hemorrágica con retención de coágulos y obstrucción de la vía urinaria. En estos casos la administración de mercaptoetano sulfonato sódico (Mesna) puede proteger la vejiga al neutralizar el metabolito dañino acroleína. (25)

Cistitis hemorrágica por Radiación

La cistitis hemorrágica por radiación puede ocurrir después de radioterapia en neoplasias pélvicas, ginecológicas y próstata. También se ha reportado en tratamiento concomitante con ciclofosfamida. Se puede presentar hasta 26 años con promedio de 4 años después de la radioterapia. (30) La probabilidad de desarrollar cistitis hemorrágica esta relaciona con dosis, volumen de irradiación, presencia de diabetes mellitus, trastornos del tejido conjuntivo, consumo de anticoagulantes como warfarina, y antiagregación dual con asa y clopidogrel. La cistitis hemorrágica por radiación se debe a atrofia y fibrosis de mucosa y submucosa con desarrollo de vasos sanguíneos telangiectasicos dilatados frágiles que pueden sangrar. El manejo inicial es con irrigación vesical y remoción de los coágulos. Se administrar líquidos orales y endovenosos, y transfusiones de sangre si está indicado. La terapia anticoagulante y antiagregante se debe ajustar. (30, 45)

Otras alternativas terapéuticas para las hematurias macroscópicas infecciosas incluida cistitis hemorrágicas:

Agentes orales o parenterales:

Acido tranexámico: Es un agente antifibrinolítico que inhibe la disolución de los coágulos (fibrinolisis). Actúa inhibiendo la actividad proteolítica de los activadores de plasminógeno, los que son necesarios para convertir plasminógeno a plasmina, la cual en condiciones normales lisa la fibrina. Administrado de forma local disminuye sus efectos secundarios sistémicos. (31)

En un estudio se evaluó el control de hematuria indolora en un total de 50 pacientes, mayores de 40 años con sangrado de vías urinarias, remitidos al servicio de urgencia para colocación de sonda Foley y lavados vesicales. A todos los pacientes se les colocó una sonda de 3 vías, y fueron aleatorizados 25 para el grupo de ácido tranexámico y 25 para placebo. El grupo de ácido tranexámico utilizó irrigación vesical vía catéter de 3 vías con 500 mg diluidos en 100 cc de Solución salina normal vs. placebo que usó solo 100 cc de solución salina normal. Posterior a la

infusión se clampeo la sonda por 15 minutos, y luego se desclampeo, continuándose con lavados hasta que se logró un retorno claro. (31)

Se realizó seguimiento por 24 horas encontrando disminución del volumen de solución salina necesario para aclarar la orina, y reducción del estado microscópico hematúrico. Como resultados obtuvieron promedio de solución utilizada para irrigación con ácido tranexámico de $9,52 \pm 4,13$ litros vs Solución salina $12,00 \pm 4,22$ litros ($p= 0,04$), concluyendo que el ácido tranexámico disminuía la cantidad de solución necesitada para cistoirrigación. No se presentaron diferencias en la caída de la hemoglobina entre los grupos (31).

Polisulfato de pentosano sódico: Es un polisacárido sulfatado que se puede administrar vía sublingual resultando en excreción del 3 a 5 % en la orina reduciendo la lesión de células de transición por citotoxinas. Estudiado en pacientes con cistitis hemorrágica por radiación y ciclofosfamida. Se usaron dosis de 100 mg 3 veces al día con respuesta en 10 (71%) de 14 pacientes, un paciente requirió cistectomía después de 1 meses. No observo toxicidad sistémica. (32)

En contraste Sandhu y col, tomaron 60 pacientes con cistitis hemorrágica asociado a radioterapia para tratamiento de malignidad pélvica y 7 a ciclofosfamida. Usaron dosis de 100 mg dos veces al día con mediana de 180 días con intervalo entre 21 a 1745 días, con seguimiento de 450 días. Obtuvieron como resultado la ausencia de efectos secundarios, 20 (33%) pacientes murieron por otras causas, 21 (35%) redujeron dosis a 100 mg día, 10 (17%) interrumpieron tratamiento después de que cedió la hematuria. Por los resultados los autores recomiendan Polisulfato de pentosano sódico como método para controlar la cistitis hemorrágica asociada con radioterapia pélvica o la quimioterapia sistémica. (33)

Inmunoquina: Usado para cistitis hemorrágica por radiación. Es un fármaco a base de clorito que inhibe la inflamación de la submucosa. Veersan y colaboradores tomaron 30 pacientes con cistitis hemorrágica tratados con inmunoquina a dosis de 0.5 ml/kg diluida en 250 ml de dextrosa al 5% administrado en infusión endovenosa durante 2 horas por 5 días a la semana cada 3 semanas por 2 a 3 semanas combinado con terapia estándar. Pacientes fueron seguidos cada 3 semanas por 3 meses, luego cada 3 meses durante un año después cada 3 a 6 meses completando un total de seguimiento de 51 meses. Mejoraron 14 (88%) pacientes y 4 (28%) recayeron. No se observaron eventos adversos importantes. Se asoció a disminución de uso de antibióticos y antiespasmódico. (34)

Agentes tópicos

Formalina.

La formalina compuesta de 37 -40% de formaldehído y resto de agua, con múltiples usos como fijadores de células y tejidos antes de examen de microscopia de luz o electrónica (35), desinfectante, uso industrial, entre otras, también ha sido usado como tratamiento para hematuria por radiación. (30)

Dewan y colaboradores reportaron sobre 35 pacientes con hematuria, de los cuales 10 estaban con inestabilidad hemodinámica, después de radiación por cáncer de cerviz en quines había fracasado el tratamiento con hidratación, irrigación vesical y evacuación de coágulos, fueron tratados tópicamente con formalina al 1%, 2% y 4% bajo anestesia regional. La vejiga se irrigó con presión menor de 15 cm por 20 a 30 minutos seguido de irrigación salina por 12 a 48 horas, el 89% tuvieron respuesta completa después de 1 instalación. La hematuria recurrió en 7 (23%) de los pacientes después de 8 meses. No hubo diferencias entre las concentraciones. Hubo complicaciones menores en 19 (54%) pacientes incluyendo fiebre, disuria, dolor supra púbico, incontinencia, hidronefrosis unilateral, reflujo ureterovesical. El 14% requirió derivación urinaria, un paciente falleció por sangrado y toxicidad por formalina. (36) Complicaciones frecuentes de formalina son anuria, hidronefrosis bilateral, fistula vesico vaginal y sepsis. (30)

Lojanapiwat y cols reportaron 19 pacientes con hematuria refractaria a manejo convencional secundaria a radioterapia por cáncer de cérvix en Tailandia. De las 19 pacientes 11 fueron tratadas con instilación intravesical de formalina al 4% y 8 fueron tratados con formalina al 10% en los puntos de sangrado durante 15 minutos. En primer grupo cedió la hemorragia en un 82% y el segundo un 75%, con menor proporción de complicaciones en el segundo grupo. (37)

Oxígeno hiperbárico

Shao y colaboradores, en un periodo de 4 años Asignaron al azar 36 pacientes con cistitis hemorrágica por radiación a recibir instilación de ácido hialuronico 40 mg por 20 minutos por semana durante 1 mes y mensualmente por los siguientes 2 meses, al otro grupo oxígeno hiperbárico al 100% a 2.5 atmosferas durante 60 minutos, 7 días a la semana por 30 días. Complicaciones en ácido hialuronico fue infección del tracto urinario secundario a repetidas cateterizaciones vesicales. La tasa de respuesta en ácido hialuronico vs oxígeno hiperbárico: 6 meses: 88% vs 75%; 12 meses: 75% vs 50%; 18 meses: 50% vs 45%. (38)

Vilar y col, usaron Oxígeno al 10 % entre 2 y 2.5 atmosferas por 90 minutos, 5 días a la semana por 31.2 sesiones. La hematuria resolvió en 34 (89%) de los pacientes. En el último seguimiento la hematuria resolvió por completo en 36 (95%). Complicaciones descritas perforación timpánica, hemoptisis leve y vértigo. (30)

Procedimientos endoscópicos intravesicales

La cistitis hemorrágica puede generar sangrados importantes de difícil control. Ravi tomo 42 pacientes con cistitis hemorrágica intratable, inicio tratamiento con coagulación con láser con potencia menor de 30 Q y duración del pulso <= de 3 segundos, con anestesia local. Se logro en 39 (93%) pacientes recuperación completa después de 1 tratamiento y en 2 pacientes después de dos sesiones. No se reportaron complicaciones ni recurrencia del sangrado durante un periodo de seguimiento de 14 meses. (39)

Wines y Lynch, reportan una serie de casos de 7 pacientes con cistitis hemorrágica severa donde habían recibido tratamiento con transfusiones de sangre, cistoscopia, terapia intravesical e incluso uno había sido embolizado. Bajo anestesia general realizan terapia con argón a 1,5 l / min y la potencia eléctrica a 40-60 W. Se siguieron por 36 meses donde solo un paciente volvió a presentar hematuria, pero resolvió espontáneamente. (40)

Kaushik y col informaron 4 pacientes con cistitis hemorrágica refractaria que no habían respondido a la terapia conservadora ni a la electrocauterización cistoscopia estándar, fueron sometidos a fulguración con láser de diodo de 980 nm en la Universidad de Michigan. Los 4 pacientes tuvieron remision completa durante un promedio de 11 meses (rango, 3 a 17 meses). (41)

Retención de coágulos

Se trata con reanimación y el drenaje de la vejiga. Con hematuria severa se debe hacer cateterismo con catéter de gran diámetro (22 Fr) de 3 vías, posteriormente irrigación con solución salina normal usando jeringas para eliminar cualquier coagulo de la vejiga. Si aclara la orina se continua manejo con hidratación de lo contrario se usa irrigación vesical continua. Se debe tener precaución por el riesgo de perforación de la vejiga. Si persiste sangrado se debe realizar terapia intravesical, cistoscopia con fulguración o embolización. (25)

Urolitiasis

Este grupo de pacientes tienen alta incidencia de recurrencia. Raramente genera hematuria macroscópica.

El manejo quirúrgico con stent ureteral o colocación de nefrostomía percutánea, tienen indicaciones en dolor intratable, riñón único, cálculos ureterales bilaterales con obstrucción, obstrucción unilateral de alto grado, lesión renal, anatomía ureteral anormal y poca probabilidad de expulsión espontánea. Paciente con urolitiasis e infección urinaria que ha desencadenado choque séptico representan una urgencia urológica. Su tratamiento implica un procedimiento desobstructivo, el cual puede ser nefrostomía percutánea, la cual genera menor manipulación del tracto urinario. La tasa de expulsión espontánea es de 71% en cálculos ureterales distales, 22% en proximales. Manejo médico incluye líquidos endovenosos, manejo de dolor con opioides, y terapia con antagonista alfa-1 como tamsulosina. (25)

Hematuria prostática

Las causas más comunes son hiperplasia prostática benigna, trauma urológico iatrogénico, cáncer de próstata y radioterapia, siendo esta última la de mayor incidencia y gravedad, caracterizada por el edema mucoso agudo, telangiectasia y endarteritis obliterante. La evaluación diagnóstica inicial para pacientes con sospecha de hematuria prostática debe incluir cistoscopia, imágenes del tracto superior, urocultivo y citología urinaria para identificar definitivamente la fuente prostática de sangrado y excluir la malignidad como posible etiología. Los pasos iniciales en el tratamiento de la hematuria prostática implican la limitación de la actividad física, que sirve para disminuir la presión venosa pélvica y aumentar la ingesta de líquidos. La colocación del catéter de Foley es esencial, ya que facilita el inicio de la irrigación continua de la vejiga y puede taponar el sangrado prostático. (42)

Si la causa es hiperplasia prostática benigna se debe considerar un inhibidor de la 5 alfa reductasa como finasteride que disminuye el flujo sanguíneo por inhibición de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. (25,43) Se inicia a dosis de 5 mg una vez al día siendo su principal efecto secundario la disminución de la libido y disfunción sexual. Foley y colaboradores realizan un estudio con 57 pacientes con hematuria recurrente asociada a hiperplasia prostática donde comparan finasteride con terapia estándar, encontrando tasas de recurrencia de 15% vs 63% $p < 0.05$ a favor de finasteride. (46,47)

Paciente con causa maligna si está estable se realiza resección transuretral limitada a la próstata, radioterapia o privación de andrógenos para control de la hematuria. La privación de andrógenos disminuye la vascularización del tejido prostático y puede controlar el sangrado refractario de la próstata. El tratamiento endoscópico con abordajes transuretrales, como la fulguración transuretral, resección transuretral de próstata (RTUP) y la fotovaporización de la próstata, han sido la base del tratamiento quirúrgico. (42) El fracaso de las medidas endoscópicas puede requerir un abordaje quirúrgico abierto para el manejo definitivo. La embolización de la arteria prostática constituye una alternativa atractiva a las terapias quirúrgicas abiertas para hematuria refractaria de origen prostático. Ofrece ventajas sobre la terapia abierta en la medida en que es menos invasiva, menos mórbida y puede realizarse bajo anestesia local. Los principios básicos y la técnica para embolización de la arteria prostática en el contexto de la hematuria prostática siguen los de la embolización de otros órganos, con algunas diferencias clave. Primero, mientras que la embolización de otros órganos generalmente se realiza solo si se puede identificar una fuente distinta de hemorragia (es decir, extravasación de contraste, pseudoaneurisma), la embolización de la arteria prostática se realiza incluso sin evidencia de hemorragia activa. El objetivo de embolización de la arteria prostática es obtener una oclusión arterial completa, reduciendo así el flujo sanguíneo y dando como resultado el cese de la hematuria. En segundo lugar, está dirigida a los vasos prostáticos bilaterales, ocluyendo completamente el suministro de sangre al órgano. Ahora es una práctica estándar realizar una embolización bilateral debido a la posibilidad de recurrencia de vasos pélvicos colaterales contralaterales (1).

Urotrauma

La ruptura de vejiga intraperitoneal requiere manejo quirúrgico mientras que la ruptura extraperitoneal se puede manejar con cateterismo. La lesión uretral se puede tratar con sonda tipo Foley, o puede requerir derivación urinaria, reparación o colocación de stent uretral. Cuando hay trauma uretral posterior al paso de sonda se puede tratar con cambio de sonda aunque un 30% puede requerir irrigación continua, cistoscopia o cistotomía. (25)

Fístulas Ureteroarteriales

Es rara, pero puede ser mortal. Se sospecha por la presencia de hematuria macroscópica severa, dolor lumbar, hemoglobina en descenso y presencia de factores de riesgo como stents ureterales permanentes crónicos, antecedentes de irradiación pélvica, cirugía pélvica o vascular. Puede requerir tratamiento endovascular. (25)

Bibliografía

1. Peterson LM y Reed HS. Hematuria. Prim Care. 2019 Jun;46(2):265-273.
2. Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E y cols. Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. *Pediatr Nephrol*. 2016 Apr;31(4):523-33
3. Davis R, Jones JS, Barocas DA y cols. Diagnosis, Evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA Guideline. *J Urol*. 2012 Dec;188(6 Suppl):2473-81
4. Elias K, Svatek RS, Gupta S, MD. High-Risk Patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations. *Cancer*. 2010 Jun 15;116(12):2954-9.
5. Ziemba J, Guzzo TJ y Ramchandani P. Evaluation of the patient with asymptomatic microscopic hematuria. *Acad Radiol*. 2015 Aug;22(8):1034-7.
6. Jiang S, Wang Y, Zhang Z y cols. Accuracy of hematuria for predicting non-diabetic renal disease in patients with diabetes and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep;143:288-300.
7. Jung H, Gleason JM, Loo RK y cols. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. *J Urol*. 2011 May;185(5):1698-703.
8. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M y cols. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol*, 163: 524–527, 2000.
9. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A y cols. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 801–7.
10. Goto M, Wakai K, Kawamura T y cols. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3068-74.
11. Kashtan CE. Familial hematuria. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:1951–1958.
12. Deltas C, Pierides y Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* (2012) 27:1221–1231.
13. Syrjänen J, Mustonen J y Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2000) 15: 34-42.
14. Philippe JJ, Knebelmann, Giatras y cols. X-linked Alport Syndrome: Natural History in 195 Families and Genotype- Phenotype Correlations in Males. *J Am Soc Nephrol* 11: 649–657, 2000.

15. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Smith JLH y cols. Variations in the complement regulatory genes factor H (CFH) and factor H related 5 (CFHR5) are associated with membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease). *J Med Genet* 2006;43:582–589.
16. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP y cols. Familial C3 Glomerulopathy Associated with CFHR5 Mutations: Clinical Characteristics of 91 Patients in 16 Pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* (2011) 6: 1436–1446.
17. Temme J, Peters F, Lange K y cols. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney International* (2012) 81, 779–783.
18. Voskarides K, Damianou L, Neocleous V y cols. COL4A3/COL4A4 Mutations Producing Focal Segmental Glomerulosclerosis and Renal Failure in Thin Basement Membrane Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 18: 3004–3016, 2007.
19. Szeto CC, Lai FMM, Kwan BCH y cols. The width of the basement membrane does not influence clinical presentation or outcome of thin glomerular basement membrane disease with persistent hematuria. *Kidney International* (2010) 78, 1041–1046.
20. Praga M, Gutierrez V, Navas JJ y cols. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney International*, Vol. 28 (1985), pp. 69–74.
21. He F X, Xia X, Wu XF y cols. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* (2013) 56:457–466.
22. Olsen S y Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literatura. *Diabetologia* (1996) 39: 1638–1645.
23. You-Hsien H , Niu SW , Kuo IC y cols. Hematuria and renal outcomes in patients with diabetic chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2018 Sep;356(3):268-276.
24. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ y cols. Incidence of visible haematuria among antithrombotic agents: a systematic review of over 175,000 patients. *Urology*. 2018 Apr;114:27-32.
25. Avellino GJ, Bose S y Wang DS. Diagnosis and management of hematuria. *Surg Clin N Am* 96 (2016) 503–515.
26. Lough T, Luo Q, Luxmanan C y cols. Clinical utility of a non-invasive urine test for risk assessing patients with no obvious benign cause of hematuria: a physician patient real world data análisis. Lough et al. *BMC Urology* (2018) 18:18.
27. Janssen KM , Nieves-Robbins NM , Echelmeier TB y cols. Could Nonenhanced-Computer Tomography Suffice as the Imaging Study of Choice for the Screening of Asymptomatic Microscopic Hematuria?. *Urology*. 2018 Oct;120:36-41.
28. Sudakoff GS, Dunn DP, Guralnick ML y col. Multidetector Computerized Tomography Urography as the Primary Imaging Modality for Detecting Urinary Tract Neoplasms in Patients With Asymptomatic Hematuria. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):862-7.
29. Liem X, Saad F y Delouya G. A Practical Approach to the Management of Radiation-Induced Hemorrhagic Cystitis. *Drugs*. 2015 Sep;75(13):1471-82.
30. Mendenhall WM, Henderson RH, Costa JA y cols. Hemorrhagic Radiation Cystitis. *Am J Clin Oncol* 2015;38:331–336.
31. Moharamzadeh P, Ojaghihaghighi S, Amjadi M y cols. Effect of tranexamic acid on gross hematuria: A pilot randomized clinical trial study. *Am J Emerg Med* 2017;35: 1922–1925.
32. Hampson SJ, Woodhouse CR. Sodium pentosanpolysulphate in the management of haemorrhagic cystitis: experience with 14 patients. *Eur Urol*. 1994;25:40–42.
33. Sandhu SS, Goldstraw M y Woodhouse CR. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate.

34. Veerasarn V, Boonnuch W, Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis. *Gynecologic Oncology* 100 (2006) 179 – 184.
35. Chua J, Bozue JA, Klimko CP y cols. Formaldehyde and Glutaraldehyde Inactivation of Bacterial Tier 1 Select Agents in Tissues. *Emerg Infect Dis.* 2019 May;25(5):919-926.
36. Dewan AK, Madan G y Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. *Int J Gynecol Obstet*, 1993, 42: 131-135.
37. Lojanapiwat B, Sripralakrit S, Soonthornphan S y cols. Intravesicle Formalin Instillation with a Modified Technique for Controlling Haemorrhage Secondary to Radiation Cystitis. *Asian J Surg* 2002;25(3):232–5.
38. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ y col. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int.* 2012 Mar;109(5):691-4.
39. Ravi R. Endoscopic neodymium: yag laser treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Lasers Surg Med.* 1994;14(1):83-7.
40. Wines MP y Lynch WD. A new minimally invasive technique for treating radiation cystitis: the argon-beam coagulator. *BJU Int.* 2006 Sep;98(3):610-2.
41. Lojanapiwat B, Sripralakrit S, Soonthornphan S y col. Intravesicle Formalin Instillation with a Modified Technique for Controlling Haemorrhage Secondary to Radiation Cystitis. *Asian J Surg* 2002;25(3):232–5.
42. Pereira K, Halpern JA, McClure TD y cols. Role of prostate artery embolization in the management of refractory haematuria of prostatic origin. *BJU Int.* 2016 Sep;118(3):359-65.
43. Jiang Y, Long YF. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2010 Aug;16(8):726-9.
44. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW y cols. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):496-8.
45. Kaushik D, Teply BA, George P. Novel treatment strategy for refractory hemorrhagic cystitis following radiation treatment of genitourinary cancer. *Lasers Med Sci* (2012) 27:1099–1102.
46. Kaplan SA. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol.* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1660
47. Miller MI, Puchner PJ. Effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *Urology.* 1998 Feb;51(2):237-40.