

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Daño real inducido por la hematuria de origen glomerular

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Claudia Yuste Lozano

Directores

Juan Antonio Moreno Gutiérrez
Manuel Praga Terente

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**DAÑO RENAL INDUCIDO POR LA HEMATURIA
DE ORIGEN GLOMERULAR**

TESIS DOCTORAL

CLAUDIA YUSTE LOZANO

Madrid, 2015

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



DAÑO RENAL INDUCIDO POR LA HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

Claudia Yuste Lozano

Bajo la dirección de los doctores:

Dr. Juan Antonio Moreno Gutiérrez

Dr. Manuel Praga Terente

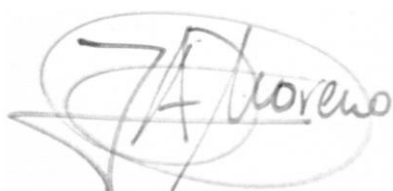
Madrid, 2015

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

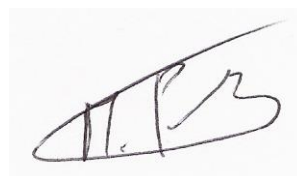
D. Juan Antonio Moreno Gutiérrez y D. Manuel Praga Terente, directores de la Tesis Doctoral presentada por Claudia Yuste Lozano informan:

Que Claudia Yuste ha realizado bajo su dirección y tutela la memoria que presenta para optar al grado de Doctor en Medicina, titulado: "DAÑO GLOMERULAR INDUCIDO POR LA HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR", considerando que el trabajo reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral. La hipótesis de trabajo es correcta, los objetivos están bien definidos y la metodología es la adecuada para alcanzar las conclusiones que se proponen, Por ello consideramos adecuada su presentación como Tesis Doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

En Madrid, Octubre del 2015



Dr. Juan Antonio Moreno



Dr. Manuel Praga

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	5
ÍNDICE DETALLADO.....	7
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN.....	16
ABSTRACT	20
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	24
1.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO.....	25
1.2. HEMATURIA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.	28
1.3. EL PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL EN EL DIAGNÓSTICO, PRÓNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RENAL	50
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	53
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	54
2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	56
2.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO	57
CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS	58
3.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	59
3.2. DETERMINACIÓN DE LA HEMATURIA.....	64
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
CAPÍTULO 4. RESULTADOS.....	66
4.1. PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS.....	67
4.2. LA HEMATURIA AUMENTA LA VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES PROTEINÚRICOS.....	89
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN	99
5.1. LA PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS.....	100

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

5.2. LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE ERCA EN PACIENTES PROTEINURICOS.....	105
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.....	108
6.1. CONCLUSIONES GENERALES	109
6.2. CONCLUSIONES DE “PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS”.....	110
6.3. CONCLUSIONES DE “LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE LA ERC AVANZADA EN PACIENTES PROTEINÚRICOS”	111
ANEXOS	112
7.1. ARTÍCULOS PUBLICADOS DIRECTAMENTE CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL.....	113
7.2. OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS	137
REFERENCIAS	149

ÍNDICE DETALLADO

ÍNDICE GENERAL	5
ÍNDICE DETALLADO.....	7
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	13
RESUMEN.....	16
ABSTRACT	20
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	24
1.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO.....	25
1.2. HEMATURIA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.....	28
1.2.1. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA HEMATURIA	31
A. Examen macroscópico:.....	31
B. Tira reactiva de la orina. Métodos químicos:.....	31
C. Examen microscópico:.....	33
D. Métodos estandarizados.....	34
E. Errores en la cuantificación de la hematuria	35
1.2.2. PREVALENCIA DE LA HEMATURIA.....	36
1.2.3. PATOGÉNESIS DE LA HEMATURIA GLOMERULAR	36
A. La barrera de filtración glomerular	37
B. ¿Cómo atraviesan los hematíes la BFG?	38
C. Características de los hematíes tras cruzar la barrera de filtración	41
1.2.4. MECANISMOS DE DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA	45
1.2.5. EVIDENCIAS DEL DAÑO RENAL PRODUCIDO POR LA HEMATURIA GLOMERULAR. PUNTO DE PARTIDA.....	47
A. Hematuria microscópica y la Enfermedad Renal Crónica	47
B. Hematuria macroscópica, el Fracaso Renal Agudo y su progresión a ERC	48
C. Recomendaciones para el manejo de la hematuria	48
1.3. EL PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL EN EL DIAGNÓSTICO, PRÓNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RENAL	50
1.3.1. INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL.....	50
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	53
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	54

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

2.2.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	56
2.3.	OBJETIVOS DEL TRABAJO	57
CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS		58
3.1.	SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	59
3.1.1.	PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS	59
3.1.2.	LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE LA ERC AVANZADA EN PACIENTES PROTEINÚRICOS	62
3.2.	DETERMINACIÓN DE LA HEMATURIA	64
3.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
CAPÍTULO 4. RESULTADOS		66
4.1.	PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS	67
A.	Características de los pacientes según el grado de hematuria	68
B.	Evolución de las biopsias renales durante 2 décadas	69
C.	Indicación de biopsia en función de la hematuria	71
D.	Prevalencia de la hematuria en función del género	72
E.	Hallazgos histopatológicos en función de la hematuria	74
4.1.1.	SUBANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA HEMATURIA Y EL FRACASO RENAL	81
4.1.2.	SUBANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN PACIENTES BIOPSIADOS MENORES DE 18 AÑOS	86
4.2.	LA HEMATURIA AUMENTA LA VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES PROTEINÚRICOS	89
CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN		99
5.1.	LA PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS	100
5.2.	LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE ERCA EN PACIENTES PROTEINURICOS	105
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES		108
6.1.	CONCLUSIONES GENERALES	109
6.2.	CONCLUSIONES DE “PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS”	110
6.3.	CONCLUSIONES DE “LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE LA ERC AVANZADA EN PACIENTES PROTEINÚRICOS”	111
ANEXOS		112

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

7.1. ARTÍCULOS PUBLICADOS DIRECTAMENTE CON LA PRESENTE TESIS	
DOCTORAL.....	113
7.1.1. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Arangoncillo I, Vega A, Abad S, Santos A, Macias N, Gutierrez E, Praga M, Egido J, Moreno JA. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. Plos One 2015; 10 (5): e0128575	114
7.1.2. Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Praga M, Moreno JA. The pathogenesis of glomerular haematuria. WJN 2015; 4: 185- 195	126
7.2. OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS	137
REFERENCIAS	149

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica mediante la K/DOQI del año 2002.....	26
Tabla 2. Características de la hematuria según su origen.....	29
Tabla 3. Causas de hematuria no glomerular.....	30
Tabla 4. Causas de Pseudoheaturia.	33
Tabla 5. Indicaciones de biopsia renal sugeridas en las guías “KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis”.	51
Tabla 6. Características clínicas en el momento de realizar la biopsia renal según el tipo de hematuria.....	68
Tabla 7. Evolución de las biopsias renales según el grado de hematuria.	70
Tabla 8. Relación entre los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal y el sedimento urinario.	74
Tabla 9. Esquema de los cinco diagnósticos histológicos más frecuentes según el grado de hematuria.....	75
Tabla 10. Los cinco primeros diagnósticos histológicos con mayor porcentaje observado de GH, mH y NH.	77
Tabla 11. Relación de las etiologías de la ERC en los pacientes con y sin hemoproteinuria.	89
Tabla 12. Características de los pacientes según la presencia de hemoproteinuria.	90
Tabla 13. Diferencias en los datos analíticos según la edad y la presencia de hematuria.	94
Tabla 14. Diferencias en los datos analíticos según los niveles de proteinuria y la presencia de hematuria.....	96
Tabla 15. Análisis univariante de los factores asociados con la velocidad de progresión de la ERC.	97
Tabla 16. Regresión lineal multivariante de los factores asociados con la velocidad de progresión de la ERC.	98

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la barrera de filtración glomerular. La figura muestra la extravasación del hematíe y con ello produciendo hematuria.....	38
Figura 2. Sedimento urinario en el que se muestra hematuria al examen de microscopía óptica (a un aumento 400x y con microscopía de fase).	41
Figura 3. Sedimento urinario que muestra la presencia de hematíes dismórficos en la orina....	42
Figura 4. Cilindros hemáticos observados en un sedimento urinario de finales del siglo XIX. ...	43
Figura 5. Cilindro hemático observado con microscopía óptica a un aumento de 400x y con contraste de fase. Imagen correspondiente a un paciente con fracaso renal agudo oligoanúrico con hematuria asociada.....	44
Figura 6. Efectos tóxicos inducidos por la hematuria en las células tubulares.....	46
Figura 7. Estudio de los pacientes del Registro Español de Glomerulonefritis.	67
Figura 8. Indicación para la realización de la biopsia renal según el sedimento urinario.	71
Figura 9. Presentación de la hematuria según la indicación de la biopsia renal.	72
Figura 10. Prevalencia de hematuria según el sexo y la edad.	73
Figura 11. Glomerulonefritis primarias según el grado de hematuria.....	76
Figura 12. Presentación de la hematuria en las Glomerulonefritis Extracapilares.	78
Figura 13. Presentación de la hematuria en las Nefropatías tradicionalmente consideradas como no hematúricas.	79
Figura 14. Presentación de la hematuria en las Nefropatías por depósito.....	80
Figura 15. Selección de los pacientes para el subanálisis de la asociación entre la hematuria y el fracaso renal.	81
Figura 16. Relación entre el porcentaje de tipo de hematuria y la presencia de Fracaso Renal Agudo (FRA).....	82
Figura 17. Relación entre la prevalencia de hematuria en función de sexo y presencia de Fracaso Renal Agudo (FRA).....	83
Figura 18. Relación entre las cifras de creatinina sérica y el sedimento urinario entre los pacientes con y sin FRA.	84
Figura 19. Glomerulonefritis primarias según la presencia de FRA y grado de hematuria.....	85

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Figura 20. Selección de los pacientes incluidos en el subanálisis para estudio de la prevalencia de la hematuria entre los pacientes menores de 18 años.....	86
Figura 21. Relación entre el sexo y la hematuria entre pacientes mayores y menores de 18 años.	87
Figura 22. Glomerulonefritis primarias en <18 años y >18 años según la presentación de la hematuria.....	88
Figura 23. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según sexo y la presencia de hematuria.....	92
Figura 24. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según grupos de edad y la presencia de hematuria.	93
Figura 25. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según grado de proteinuria y la presencia de hematuria.....	95

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ANCA	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
Anti-GBM	Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular
AS	Síndrome de Alport
C3GN	Glomerulopatía C3
ND	Nefropatía Diabética
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCA	Enfermedad Renal Crónica Avanzada
ERCT	Enfermedad Renal Crónica Terminal
eFG	Filtrado Glomerular Estimado
FRA	Fracaso Renal Agudo
FSGS	Hialinosis focal y segmentaria
GBM	Membrana basal glomerular (Glomerular Basement Membrane)
GFB	Barrera de filtración glomerular
GH	Hematuria macroscópica (Gross haematuria)
GN	Glomerulonefritis
HANAC	Angiopatía hereditaria, nefropatía, aneurismas y calambres musculares (Hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps)
Hb	Hemoglobina
NH	Nefropatía Hipertensiva
HO-1	Hemo oxigenasa 1
IgAN	Nefropatía IgA
NL	Nefropatía lúpica
MCD	Nefropatía por Cambios Mínimos (Minimal Change Disease)
mH	Hematuria microscópica (Microscopic hematuria)
MN	Glomerulonefritis Membranosa
MPGN	Glomerulonefritis Membranoproliferativa
PTH	Parathormona
RAAS	Sistema renina angiotensina
RBCs	Hematíes (Red Blood Cells)
TBMN	Enfermedad de Membrana Basal Fina (Thin Basement Membrane Nephropathy)
WRN	Nefropatía inducida por Warfarina (Warfarin related Nephropathy)

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

*A mi madre,
A mi padre,
A Francisco,
A mis hermanas.*

AGRADECIMIENTOS

Desde la concepción de esta tesis hasta su final presentación muchas personas han contribuido de manera inestimable para la realización de la tesis:

A mis directores de tesis, Juan Antonio Moreno y Manolo Praga.

- *A Juan Antonio, por derrochar conmigo su asombrosa capacidad de trabajo, su alegría, su energía y su saber hacer. Por enseñarme a rentabilizar el tiempo, por organizarme, por saber exigirme, por mostrarme su capacidad de expresar las cosas de manera clara, concisa y sencilla. Muchísimas gracias de todo corazón.*
- *A Manolo Praga, por transmitirme su entusiasmo este gran desconocido que es la hematuria. Por la confianza que ha demostrado en mí, por enseñarme tanto cada día de trabajo. Muchas gracias.*

A mis padres, que son la esencia de lo que hoy soy. A mi madre, a quien no desistió conmigo, por toda la dedicación, atención y cariño, porque no me dejó por imposible cuando le dijeron que no daba más, por las tardes de dictados, por las comidas especiales, por todo el amor que me da. A mi padre, el mecenas de todos mis estudios, por transmitirme su genialidad y su vitalidad, su capacidad de trabajar, su amor por la vida, por enseñarme a apreciar lo pequeño, por ser una de personas más divertidas que conozco, por ser el más grande.

A Francisco, mi gran tesoro, la mejor de mis virtudes, mi serenidad, apoyo y calma, mi niño lindo. Muchas gracias por dejarme mi tiempo para estudiar, escribir y pensar. Muchas gracias por acompañarme, por ayudarme, por entender mis rabietas y egoísmos, por ser tan generoso y desinteresado. Gracias por estar conmigo, por completarme, por quererme tanto.

A mis hermanas, María, Marta y Beatriz, quienes tanto me han enseñado, ellas que siempre han sido mi ejemplo y mi meta, las cuales hacen que siga esforzándome por llegar a ser como ellas. A mis sobrinos, mi fuente alegría. A mis cuñados, Javi, Manuel, Andresito y Alfonso por todo su apoyo. A mis suegros, Marisa y Paco, por haberme adoptado como a una hija, por su generosidad y su cariño.

Al servicio de Nefrología del Marañón, quienes me formaron como médico con tanto cariño y paciencia, por todos los buenos momentos, por todo el apoyo, por todas la oportunidades que me han dado, por transmitirme su amor por la Nefrología.

A mis compañeros de Nefrología del Doce de Octubre, por su capacidad de trabajo, por ayudarme a seguir formándome a diario, porque me alientan para seguir creciendo.

Claudia

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología con una prevalencia en aumento por lo que ha sido reconocida como un problema de salud pública a nivel mundial. Aunque han sido identificados algunos factores de riesgo implicados en la progresión de la ERC, como la proteinuria, la hipertensión arterial, y los niveles de fósforo, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF-23] y parathormona séricos, aún se desconoce gran parte de su patogenia.

Por otro lado, la biopsia renal se considera el mejor método para diagnosticar enfermedades renales. La biopsia renal nos permite estimar el pronóstico basándose en una gradación de la actividad o cronicidad de las lesiones histológicas encontradas, para así guiar el tratamiento. Sin embargo, dado que la biopsia renal es un procedimiento invasivo, ésta se debe reservar para casos justificados en los que el beneficio de los hallazgos de la biopsia sea superior a los riesgos. Por ello, es necesario conocer de forma precisa los mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad renal crónica para poder controlar sus factores de riesgo.

La hematuria se define como la presencia de sangre en la orina en cantidades superiores a lo normal (ie. > 3 hematíes por campo), dado que en condiciones fisiológicas no existen hematíes en la orina. La hematuria glomerular es aquella producida por la extravasación de los hematíes desde el capilar glomerular al espacio urinario. Esta se diagnostica por la presencia de hematíes con contornos irregulares en la orina, por ello la hematuria glomerular es un signo de disfunción de la barrera de filtración glomerular.

La hematuria como factor de riesgo de progresión de ERC ha sido sistemáticamente olvidada en las series epidemiológicas más grandes. Sin embargo, recientes trabajos sugieren su implicación en la velocidad de progresión de la ERC. Por ello con el fin de esclarecer la implicación de la hematuria sobre la enfermedad renal, nos planteamos los siguientes objetivos:

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

OBJETIVO PRINCIPAL:

Esclarecer la prevalencia de la hematuria en pacientes con enfermedad renal que se someten a biopsia renal.

Evaluar la relación existente entre la hematuria y la progresión de la enfermedad renal crónica avanzada en una población de pacientes proteinúricos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar la prevalencia de la hematuria microscópica y macroscópica según su relación con los otros marcadores de lesión glomerular.
2. Analizar la relación existente entre la prevalencia de la hematuria, macroscópica o microscópica, con el género y la edad.
3. Estudiar la relación de la hematuria con el síndrome clínico renal y los distintos diagnósticos histológicos.
4. Evaluar si el grado de proteinuria y la edad condicionan el efecto de la hematuria sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para estudiar la prevalencia de la hematuria, utilizamos los datos recogidos en el “*Registro Español de Glomerulonefritis*”, analizando los datos de 19.895 pacientes incluidos en dicho registro. Se revisaron datos demográficos, antecedentes personales y analíticos en el momento de la biopsia. Según el sedimento urinario los pacientes fueron divididos en: (a) Hematuria macroscópica (GH) cuando la hematuria se detectaba con examen visual, (b) Hematuria microscópica (mH) cuando la tira reactiva detectaba más de 3 hematíes/campo siendo confirmada mediante examen microscópico, (c) No hematuria (NH) cuando no se detectaban hematíes con la tira reactiva.

Para estudiar el efecto de la hematuria sobre la tasa de progresión de la ERC en pacientes proteinúricos, se diseñó un estudio retrospectivo longitudinal en el que se analizaron datos de 300 pacientes con ERCA (estadios 4 y 5 de la ERC) seguidos entre 2006 y 2010 en la Consulta prediálisis del HGU-Gregorio Marañón, Madrid, España. Excluimos a aquellos pacientes: (a) sin proteinuria (<0,03 g/día), (b) seguimiento < 6 meses, (c) revisados < 4 veces, (d) alteraciones morfológicas urológicas que pudieran producir hematuria no glomerular. Finalmente fueron seleccionados 71 pacientes. Los datos demográficos y de laboratorio fueron

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

recogidos durante el periodo de estudio. Según su sedimento urinario, los pacientes fueron divididos en:

- a. Hemoproteinúricos (HP) cuando presentaban ambas proteinuria y hematuria.
- b. Proteinúricos (P) cuando presentaban exclusivamente proteinuria.

El cálculo de la velocidad de progresión de la ERC se realizó mediante la pendiente de la recta de regresión del filtrado glomerular estimado (eFG) (ml/min) en tiempo (años) ajustado a la superficie corporal ($1,73\text{m}^2$) y expresado como $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$.

RESULTADOS

En el estudio de la **“Prevalencia de la hematuria en pacientes del Registro Español de Glomerulonefritis”**, la hematuria glomerular fue detectada en 12.682 pacientes (63,7%), de cuales 10.966 pacientes presentaban mH (55,1%), mientras que 1.717 pacientes tenían GH (8,6%). La media de edad fue de $48,3 \pm 19,5$ años y el 60% de los pacientes eran varones. La creatinina media en el momento de la biopsia fue de $2,62 \pm 2,84$ mg/dL, que se corresponde con un eFG de $50,4 \pm 36,7$ ml/min. La proteinuria media durante el seguimiento fue de $4,09 \pm 4,61$ g/día y el 53% de los pacientes eran hipertensos. La hematuria fue más frecuente en varones (64,7%) que en mujeres (62,4%) ($p < 0,05$), así como en los pacientes jóvenes menores de 18 años (70,7%) comparada con los pacientes mayores de 18 años (63,1%). Estas diferencias en el sedimento urinario en función de la edad fueron especialmente llamativas en los pacientes con GH (21,3% en < 18 años vs. 7,7 % > 18 años).

Los pacientes con GH eran significativamente más jóvenes que los pacientes con mH o NH. La GH era más frecuente en varones (9,7% vs. 7,1%, $p < 0,05$). Los pacientes con GH presentaban de forma significativa niveles más altos de creatinina, y más bajos de eFG y proteinuria ($3,32 \pm 3,19$ mg/dL, $46,6 \pm 41,6$ mL/min and $3,09 \pm 4,19$ g/día, respectivamente) comparados con los pacientes con mH ($2,56 \pm 2,74$ mg/dL, $50,5 \pm 36$ mL/min and $3,96 \pm 4,49$ g/día, respectivamente) y con los pacientes sin hematuria ($2,51 \pm 2,75$ mg/dL, $51,3 \pm 36,4$ mL/min y $4,52 \pm 4,83$ g/día). Hasta el 54,1% de los pacientes biopsiados por síndrome nefrótico y el 65% de los biopsiados por fracaso renal agudo tenían hematuria, principalmente mH. El hallazgo histopatológico más frecuente en el Registro Español de Glomerulonefritis fue la Nefropatía IgA seguida de las Glomerulonefritis Extracapilares, que también fueron los dos hallazgos más frecuentes tanto en pacientes con GH como mH.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

En el estudio *“La hematuria aumenta la progresión de la ERC avanzada en pacientes proteinúricos”* los pacientes que tenían tanto hematuria como proteinuria (hemoproteinúricos, HP, n=31) progresaron más rápidamente a ERC terminal que los pacientes que tenían solamente proteinuria (proteinúricos, P, n=40) ($-3,8 \pm 8,9$ vs $0,9 \pm 9,5$ mL/min/1,73m²/año, $p < 0,05$, respectivamente). El efecto deletéreo de la hematuria sobre la velocidad de progresión de ERC fue observado en pacientes < 65 años ($-6,8 \pm 9,9$ [HP] vs. $0,1 \pm 11,7$ [P] mL/min/1,73m²/año, $p < 0,05$), pero no en pacientes > 65 años ($-1,2 \pm 6,8$ [HP] vs. $1,5 \pm 7,7$ [P] mL/min/1,73m²/año).

Además, observamos que el efecto dañino de la hematuria sobre la progresión de la ERC se encontró en pacientes con proteinuria $> 0,5$ g/24 h ($-5,8 \pm 6,4$ [HP] vs. $-1,37 \pm 7,9$ [P] mL/min/1,73m²/año, $p < 0,05$), pero no en pacientes con proteinuria $< 0,5$ g/24 h ($-0,62 \pm 7,4$ [HP] vs. $3,4 \pm 11,1$ [P] mL/min/1,73m²/año). En el análisis multivariante la presencia de hematuria fue un predictor independiente de la caída en el eFG tras ajustar por factores de riesgo de progresión tradicionales (edad, proteinuria media, niveles medios de fósforo y PTH sérico) ($\beta = -4,316$, $p = 0,025$).

CONCLUSIONES

Encontramos una elevada prevalencia de hematuria glomerular en pacientes sometidos a biopsia de riñones nativos, principalmente hematuria microscópica. La hematuria es más prevalente en varones que en mujeres. Mientras que la hematuria macroscópica es más frecuente en varones durante la niñez y adolescencia, y se suele asociar a fracaso renal agudo, la hematuria microscópica es más prevalente en adultos en el contexto de síndrome nefrótico. Por otro lado observamos que la presencia de la hematuria se asociaba de forma estrecha con un deterioro acelerado de la función renal en pacientes proteinúricos con ERC avanzada, especialmente en pacientes jóvenes y con niveles elevados de proteinuria, por lo que este subgrupo de pacientes debería ser estrechamente monitorizado.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem, because of its growing prevalence and cost. Although, several risk factors of CKD progression has been identified (such as proteinuria, high blood pressure, serum phosphate, parathyroid hormone [PTH] and fibroblastic growth factor-23 [FGF-23] levels), its real pathogenesis remains unknown.

Kidney biopsy is considered as the gold-standard for renal disease's diagnosis, being able to assess kidney disease prognosis based on the activity or chronicity of histological findings, and so provide useful therapy guidance. However, kidney biopsy is an invasive procedure, therefore should be reserved for selected patients with high risk of CKD progression. Consequently, a better understanding of CKD progression markers is necessary.

Haematuria is defined by the presence of more than 3 red blood cells (RBCs) per high-power field in the urine. There are not RBCs in the urine under physiological circumstances. Glomerular haematuria is secondary to RBCs egression from glomerular capillary to urinary space and it is recognized by the presence of dysmorphic RBCs in the urinalysis. Therefore, glomerular haematuria is a sign of glomerular filtration barrier dysfunction.

Haematuria has been classically considered as a benign hallmark of some glomerular diseases, usually not mentioned in large epidemiological studies and little is known about its role on CKD progression. However, recent evidences suggested the glomerular haematuria could have negative prognostic implications over renal function.

In this study, we aimed to investigate haematuria's implication over chronic kidney disease, with the following objectives:

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

MAIN OBJECTIVE:

- To determine haematuria prevalence in patients that underwent native renal biopsy in the Spanish Registry of Glomerulonephritis.
- To determine haematuria's influence on the rate of CKD progression in 71 proteinuric patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <30 mL/min.

SECONDARY OBJECTIVES:

1. To determine the prevalence of gross haematuria and microscopic haematuria regarding other glomerular injury markers.
2. To determine the relationship between haematuria and genders and age.
3. To assess haematuria's prevalence according the clinical renal presentation and histological diagnosis.
4. To assess the impact of proteinuria degree and the age over haematuria's negative implications over renal function decline in proteinuric patients with advanced CKD.

METHODS

In order to study haematuria's prevalence we analysed data recorded on the "*Spanish Registry of Glomerulonephritis*", studying 19,895 patients recorded on the registry. We reviewed demographical, clinical history and analytical data at the time when the biopsy was taken. The patients were categorized according to the urinary sediment, independently of the clinical manifestation, into: (1) gross haematuria (GH) when haematuria was obvious to a naked eye, (2) microscopic haematuria (mH) when the patient presented a positive dipstick then confirmed by microscopically examination, and (3) non haematuric (NH) when the sediment has <3 RBCs/HPF.

To study haematuria effect over CKD progression in advanced proteinuric kidney disease patients, we designed a retrospective observational longitudinal study, where we analyzed data from 300 patients with CKD (stages 4 and 5). The inclusion criteria were: (1) proteinuria positive (>0.03 g in 24-hour urinary excretion), (2) follow up fewer than 6 months, (3) fewer than 4 determinations of eGFR, (4) urological diseases that could induce non glomerular haematuria. Finally, 71 patients were included and prospectively followed up for 11.9 ± 5.4 months. Patients were categorized in 2 groups according their urinary sediment into:

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- a. Haemoproteinuric (HP) when the patients presented both haematuria and proteinuria.
- b. Proteinuric patients (P) presented proteinuria alone.

CKD progression was assessed as the slope of the regression line of all eGFR measurements (mL/min) over time (years) adjusted for body surface (1.73m^2) and expressed as mL/min/ 1.73m^2 /year. Therefore, the faster progression has a more negative slope.

RESULTS

In the study "*Haematuria on the Spanish Registry of Glomerulonephritis*", 19,895 native renal biopsies with data of urinary sediment were recorded from 1994 to 2013. Overall incidence of haematuria was 63%, being more frequent in males than in females (64.7% vs. 62.4%). The 8.6% of the patients presented GH, whereas mH was reported in 55.1% of cases. The mean age at biopsy was 48.3 ± 19.5 years and 60% were males. Mean creatinine was 2.62 ± 2.84 mg/dL, equivalent to a 50.4 ± 36.7 mL/min of eGFR with a mean proteinuria of 4.09 ± 4.61 g/day. Haematuria was found more frequently in males (64.7% vs. 62.4%, respectively) ($p < 0.05$). Haematuria is as well more frequent in young patients (< 18 years) than in adults (70.7% vs. 63.1%).

GH is as well more prevalent in patients < 18 years compared with > 19 years (21.3% vs. 7.7%). GH is more common in males (9.7% vs. 7.1%, respectively $p < 0.05$). GH patients showed significant ($p < 0.05$) higher serum creatinine concentration and lower eGFR and proteinuria levels (3.32 ± 3.19 mg/dL, 46.6 ± 41.6 mL/min and 3.09 ± 4.19 g/day, respectively) as compared with patients with mH (2.56 ± 2.74 mg/dL, 50.5 ± 36 mL/min and 3.96 ± 4.49 g/day, respectively) and patients without haematuria (2.51 ± 2.75 mg/dL, 51.3 ± 36.4 mL/min and 4.52 ± 4.83 g/day, respectively).

The commonest clinical presentation associated with GH was acute kidney injury (31.5%) and IgA Nephropathy (IgAN) (33.6%), Crescentic Glomerulonephritis (GN) (21.7%) and Membranoproliferative GN (4%) were the most frequent histological findings associated to GH.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

On the other hand, mH was more prevalent in adults (56.3%), without gender differences. Nephrotic syndrome was the commonest clinical presentation in mH patients (32.2%) and IgAN (18.5%), Crescentic GN (11.5%) and Lupus Nephritis (10.1%) were the most frequent histological findings.

In the study, "**Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease**", the mean rate of decline in eGFR was higher in patients with both haematuria and proteinuria (haemoproteinuria, HP, n=31) than in patients with proteinuria alone (P patients, n=40) (-3.8 ± 8.9 vs 0.9 ± 9.5 mL/min/1.73m²/year, $p < 0.05$, respectively). The deleterious effect of haematuria on rate of decline in eGFR was observed in patients < 65 years (-6.8 ± 9.9 [HP] vs. 0.1 ± 11.7 [P] mL/min/1.73m²/year, $p < 0.05$), but not in patients > 65 years (-1.2 ± 6.8 [HP] vs. 1.5 ± 7.7 [P] mL/min/1.73m²/year). Furthermore, the harmful effect of haematuria on eGFR slope was found patients with proteinuria > 0.5 g/24 h (-5.8 ± 6.4 [HP] vs. -1.37 ± 7.9 [P] mL/min/1.73m²/year, $p < 0.05$), whereas no significant differences were found in patients with proteinuria < 0.5 g/24 h (-0.62 ± 7.4 [HP] vs. 3.4 ± 11.1 [P] mL/min/1.73m²/year). Multivariate analysis reported that presence of haematuria was a significant and independent predictor of eGFR deterioration after adjusting for traditional risk factors, including age, serum phosphate, mean proteinuria and mean serum PTH ($\beta = -4.316$, $p = 0.025$).

CONCLUSIONS

Haematuria, usually microhaematuria, is a frequent urinalysis finding in patients underwent native renal biopsy. The most frequent histological finding on both GH and mH are IgAN and Crescentic GN. Gross haematuria is more frequent in young males with AKI, whereas microhaematuria presented a higher incidence in adults with nephrotic syndrome. On the other hand, the presence of haematuria is closely associated with a faster decrease in renal function in advanced proteinuric CKD patients, especially in younger CKD patients with high proteinuria levels; therefore this high risk subgroup of patients would benefit of intensive medical surveillance and treatment.

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

1.1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO.

El riñón es el órgano encargado de controlar la homeostasis de los fluidos corporales y los electrolitos, así como de la eliminación en forma de orina de los productos finales del metabolismo.

Estas funciones son llevadas a cabo en la nefrona, la cual se compone de glomérulo y túbulo. El glomérulo, expresado de una forma muy simplificada, se encarga de filtrar el plasma produciendo la orina primitiva, que posteriormente será transformada en los túbulos renales mediante los procesos de reabsorción y secreción de solutos, adquiriendo su composición definitiva al final de los mismos. Esta orina es recogida en la papila renal por los uréteres los cuales la conducen hasta la vejiga urinaria donde queda almacenada, para ser posteriormente expulsada al exterior del cuerpo a través de la uretra, mediante la micción.

La función primordial del riñón es la de eliminar productos del desecho del metabolismo nitrogenado, como la creatinina y la urea. Esta función es estimada mediante el cálculo del filtrado glomerular (eFG). El eFG es el volumen de plasma que el riñón es capaz de purificar de toxinas por unidad de tiempo, por lo que se expresa en ml/min.

Las alteraciones en la función renal se pueden clasificar según sea su periodo de instauración en:

- a) Fracaso Renal Agudo (FRA) cuando el riñón experimenta un deterioro súbito sus funciones en horas o días, el cual se manifiesta como la acumulación de productos nitrogenados.
- b) Fracaso Renal Subagudo cuando la insuficiencia renal se produce en un periodo entre 3 semanas y 3 meses.
- c) Enfermedad renal crónica (ERC) se define como anomalías en la estructura y/o la función renal mantenida al menos 3 meses con implicaciones para la salud.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La ERC es pues la pérdida progresiva e irreversible de función renal establecida, definida por las guías de Consenso como¹:

1. La presencia de eFG inferior de 60 ml/min/1,73 m² durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses.
2. La presencia de lesión renal con o sin descenso del filtrado glomerular durante un periodo de tiempo igual o superior a 3 meses. Definida como la presencia de marcadores de daño renal como :
 - albuminuria elevada
 - alteraciones asintomáticas del sedimento (como la hematuria)
 - alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
 - alteraciones estructurales histológicas
 - alteraciones estructurales en pruebas de imagen
 - trasplante renal

En base a estos 2 criterios pero basándose principalmente en el eFG, la ERC se clasifica en 5 estadios:

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica mediante la K/DOQI del año 2002.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	eFG (ml/min/1,73 m ²)
1	Lesión renal con eFG normal o aumentado	>90
2	Lesión renal con eFG levemente disminuido	60-89
3	eFG moderadamente disminuido	30-59
4	eFG gravemente disminuido	15-29
5	ERC terminal	< 15

eFG: Filtrado Glomerular Estimado; ERC: enfermedad Renal Crónica.

La presencia de alteraciones en el sedimento urinario con eFG mantenido, como por ejemplo la hematuria aislada, se consideraría pues ERC estadio 1.

La ERC es una patología con una prevalencia en aumento, que afecta a un 10% de la población mundial, por lo que ha sido reconocida como un problema de salud pública a nivel

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

mundial². La presencia de ERC es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, de morbilidad y de mortalidad, presente desde estadios iniciales de la ERC, y que aumenta a medida que desciende el eFG³. A su vez, el elevado gasto económico derivado del tratamiento de la ERC y de sus complicaciones supone uno de los mayores retos actuales de la gestión sanitaria.

Se considera ERC avanzada (ERCA) a los estadios 4 y 5 de la ERC. La ERCA implica un deterioro severo de la funcionalidad renal, que conlleva no sólo un elevado riesgo de progresar a estadios terminales de ERC (ERCT) sino también un incremento en el riesgo cardiovascular y por ello en la morbi/mortalidad.

La velocidad de progresión de la ERC, es decir el periodo de tiempo en el cual se observa la caída del eFG desde estadios iniciales hasta el requerimiento de técnicas de depuración extrarrenal, presenta una elevada variabilidad entre pacientes. Numerosos estudios han identificado a la proteinuria, los niveles de fósforo y parathormona (PTH) séricos, la hipertensión arterial, y los niveles plasmáticos del FGF-23 (Fibroblastic Growth Factor) como factores determinantes del deterioro de función renal⁴. No obstante, estos factores identificados son incapaces de explicar algunas situaciones concretas, lo que sugiere que deben existir otros mecanismos implicados.

La presencia de hematuria como factor de riesgo de progresión de ERC ha sido sistemáticamente olvidada en las series epidemiológicas más grandes^{5,6}. Sin embargo recientes trabajos sugieren su implicación en el deterioro de la función renal.

Por todo lo expuesto, el presente trabajo intenta por un lado conocer la magnitud del problema de la hematuria en las patologías renales y por otro investigar su papel como factor de progresión de la ERC.

1.2. HEMATURIA, DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN.

La hematuria fue el primer signo de enfermedad renal descrito por Hipócrates 400 años a. C. La palabra hematuria proviene etimológicamente del griego de “αἷμα/-ματος” que significa 'sangre' y “ουρία” que significa 'micción' u 'orina'. La hematuria, es pues, la presencia de sangre en la orina.

Clínicamente, la hematuria se define como la presencia de sangre en la orina. Cualquier presencia de sangre en la orina es anormal, por lo que en condiciones fisiológicas no se detectan ni hematíes ni hemoglobina (Hb) en la misma. Para la definición de hematuria se ha propuesto como límite de detección la presencia de más de 3 hematíes (también llamados eritrocitos o glóbulos rojos) por campo de gran aumento (x400) en el examen microscópico del sedimento urinario en fresco.

En individuos sanos la orina es de color transparente o amarillento, según sea su densidad y concentración de solutos. Debido a la característica coloración roja de los hematíes, su presencia en la orina pueden producir variaciones en la coloración de la orina dependiendo de su cuantía. Por ello, según la coloración de la orina, la hematuria se clasifica en:

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

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Según su origen la hematuria se puede clasificar como:

- **Glomerular:** cuando por causa patológica los hematíes son capaces de extravasarse de los capilares glomerulares, atravesando la barrera de filtración glomerular (BFG) hasta llegar al espacio urinario. Como consecuencia, los hematíes que aparecen en orina han perdido su compleja ultraestructura, por lo que se denominan hematíes dismórficos, dado que poseen tamaño variable y un perímetro irregular. La variedad de hematíe dismórfico más típico de hematuria glomerular es el acantocito, caracterizado por tener unas espículas de longitud y posición irregular. Así mismo, son frecuentes los cilindros hemáticos, producto de la cristalización de la proteína de Tamm-Horsfall que aglutina los hematíes extravasados. Los hematíes dismórficos son considerados como patognomónicos de hematuria glomerular⁷.
- **No glomerular o urológica:** debida al sangrado del tejido renal, ureteral, vesical o uretral. Suele ser visible de forma macroscópica, y por ello el color de la orina es rojizo y pudiendo presentar coágulos.

De forma esquemática se resumen las diferencias principales entre la hematuria glomerular y la no glomerular como:

Tabla 2. Características de la hematuria según su origen.

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

Sin embargo, la hematuria glomerular no es sinónimo de hematuria nefrológica, dado que el parénquima renal o incluso los túbulos pueden sangrar por otros puntos como se expone en la siguiente tabla que incluye las causas principales de sangrado no glomerular:

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Tabla 3. Causas de hematuria no glomerular.

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

La hematuria también se puede clasificar según su presentación en “esporádica” cuando es ocasional, “recurrente” cuando vuelve a aparecer después de un intervalo de tiempo o “persistente” cuando se mantiene como un hallazgo constante en el sedimento urinario.

Por otro lado, la hematuria se considera aislada cuando no se acompaña de otras alteraciones del sedimento urinario como proteinuria (presencia de proteínas en la orina en una concentración superior a 0,03 g/día) o de deterioro de la función renal. Dado que la hematuria glomerular es aquella que indica lesión glomerular, y por tanto enfermedad renal, a partir de este punto cuando nos refiramos a la hematuria, estaremos refiriéndonos de forma exclusiva a la hematuria de origen glomerular.

1.2.1. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LA HEMATURIA

La hematuria se puede determinar en orina fresca o centrifugada, y se debe confirmar en al menos tres muestras de orina consecutivas y separadas entre ellas de dos a cuatro semanas. Para el estudio de la orina se recomienda coger la segunda micción de la mañana, ya que el almacenamiento vesical prolongado de la primera orina determina la disolución o transformación de algunos de sus componentes. Los métodos de detección y cuantificación de la hematuria son los que exponemos a continuación:

A. Examen macroscópico:

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

B. Tira reactiva de la orina. Métodos químicos:

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

Para la determinación de la hematuria la tira reactiva se basa químicamente en la detección de la actividad peroxidasa de la hemoglobina. La tira se muestra positiva mediante un cambio de la coloración en presencia de Hb o mioglobina en la orina. La sensibilidad de este

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

método se sitúa entre 91-100% con una especificidad del 65-99%. La tira reactiva es capaz de detectar las concentraciones de Hb o mioglobina superiores a 0,2 mg/dl, lo que es equivalente a la presencia de 5-10 hematíes intactos por mm³, que a su vez corresponde a 2-5 hematíes por campo (400x). Las principales limitaciones de la tira reactiva son intrínsecas a su mecanismo de determinación, puesto que detecta Hb en orina (es decir hemoglobinuria), pero no hematíes (hematuria). La hematuria es una de las causas de hemoglobinuria, pero no la única (Tabla 4) por lo que todas las causas de hemoglobinuria no hematúrica suponen un falso positivo en la tira reactiva. El otro falso positivo frecuente de la tira reactiva deriva de su incapacidad de diferenciar entre la hemoglobinuria y la mioglobinuria, es decir la tira reactiva aparece como positiva para hematuria cuando en la orina existe mioglobina. Otros errores comunes de la tira son los falsos positivos para hematuria observados en orinas infectadas, y falsos negativos en orinas con altas concentraciones de ácido ascórbico.

Se denomina pseudoheaturia a positividad de la tira reactiva en la orina, sin que exista la presencia de hematíes en el sedimento urinario, así como las orinas colúricas que pueden ser confundidas macroscópicamente con hematuria verdadera. En la tabla 4 se exponen las causas de pseudoheaturia.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Tabla 4. Causas de Pseudohematuria.

CAUSAS DE PSEUDOHEMATURIA			
HEMOGLOBINURIA	MIOGLOBINURIA	ASOCIADA A FÁRMACOS	OTRAS
<u>Hemólisis</u> <ul style="list-style-type: none"> • Autoinmune • Post-transfusional • Hemoglobinopatías • Microangiopatías trombóticas • Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa • Infusión de fluidos hipotónicos • Malaria • Hemoglobinuria paroxística nocturna • Hemoglobinuria paroxística a frigore • Hematuria de la marcha <u>Hemoglobinopatías</u> <ul style="list-style-type: none"> • Esferocitosis • Anemia falciforme • Anemia Sideropénica <u>Porfiria</u>	<u>Hipertermia maligna</u> <u>Enfermedades congénitas</u> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de McArdle's • Deficiencia de fosfofructoquinasa • Deficiencia de Carnitina palmitoiltransferasa II <u>Rabdomiolisis</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mionecrosis Infecciosa (Clostridium) • Diabética • Síndrome compartimental • Gangrena • Traumática • Electrocución • Convulsiones complejas <u>Tóxica</u> <ul style="list-style-type: none"> • Heroína • Anfetamina • Setas • Estatinas <u>Metabólica</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidosis • Hipokalemia 	Nitrofurantoína Sulfamidas Cloroquina Metildopa p-etossiacetanilida Salicilatos Levodopa Deferoxamina Rifampicina Sulfisoxazol Sulfametoxazol Fenotiazina Fenoltaleína Fenazopiridina Senna Alexandrina Fenitoína Hidroxicobalamina	<u>BILIRRUBINURIA</u> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad Hepatocellular • Síndrome de Dubin-Johnson • Síndrome de Rotor • Carotenemia • Colestasis • Pancreatitis <u>CONTAMINANTES</u> <ul style="list-style-type: none"> • Genital • Fecal • Errores en colección y/o conservación <u>COMIDA</u> Remolacha Setas Espinacas Zanahoria Zorzamora

C. Examen microscópico:

El examen microscópico es el mejor método para la cuantificación y detección de la hematuria glomerular. Aunque se trata de un método sencillo es una técnica laboriosa que supone un importante consumo de tiempo, dado que se debe aplicar de forma sistemática y rigurosa para poder detectar pequeñas cantidades de hematíes y de cilindros hemáticos. Por otro lado, presenta una gran variabilidad interobservador y su interpretación requiere de experiencia.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

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

El examen microscópico se realiza aplicando una gota de orina sobre el portaobjetos, que posteriormente se extiende homogéneamente con el cubreobjetos. La muestra se examinará inicialmente con el microscopio óptico con escasos aumentos (aprox. 50-100) para obtener una visión general. Posteriormente se procede a identificar los elementos formes, como los hematíes, a mayor aumento (aprox. 300-400).

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

D. Métodos estandarizados

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

Posteriormente apareció el “UF-100”, un citrómetro de flujo utilizado para analizar las partículas y las células en la orina (Sysmex Europe GmbH, Norderstedt, Germany). El “UF-100” que presenta una buena sensibilidad para detectar hematuria glomerular (99%) pero con una inaceptable baja especificidad (42%) comparado con el examen microscópico⁹. Además la “UF-100” es incapaz de detectar acantocitos¹⁰.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Existen otros métodos complejos basados en software para el análisis del flujo de imágenes y reconocimiento de auto-partículas, como el “Iris iQ200” (IRIS International, Inc, Chatsworth, CA, USA) que es capaz de cuantificar adecuadamente los hematíes, pero no los dismórficos, presentando muchas interferencias con levaduras en orina¹¹.

Por todo ello, se considera que estos métodos estandarizados no son adecuados para la determinación de la hematuria glomerular¹².

E. Errores en la cuantificación de la hematuria

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

Por otro lado, la definición de la hematuria continúa siendo ambigua y necesita precisarse. Normalmente, se define hematuria como más de 3 hematíes por campo, pero en ocasiones esta se documenta como hematíes por mililitro. Más allá, el examen con microscopio óptico, considerado como gold-standard, es un método muy inexacto, con mucha variabilidad interobservador y poca especificidad para detectar un escaso número de hematíes o cilindros hemáticos.

La cuantificación de la hematuria se muestra especialmente deficiente cuando la comparamos con otros marcadores urinarios, como la proteinuria o la albuminuria para los que existen métodos precisos capaces de detectar incluso pequeñas modificaciones. La concentración exacta de proteínas o albúmina en orina puede ser calculada, así como normalizarla con la excreción de creatinina y calcular su excreción total en orina de 24 horas. Las modificaciones en la excreción de proteínas son los marcadores más utilizados para valorar la respuesta terapéutica.

El hecho de que no exista ningún método preciso para cuantificar la hematuria, hace más complicado conocer el verdadero impacto de la hematuria en la progresión de la ERC y por otro lado ver su modificación con los tratamientos.

1.2.2. PREVALENCIA DE LA HEMATURIA

La prevalencia de la hematuria glomerular en población general es incierta, siendo un dato tradicionalmente olvidado en las series epidemiológicas, probablemente debido a su dificultosa detección y cuantificación.

La mayoría de los estudios epidemiológicos estiman la prevalencia de la hematuria microscópica entre 0,18-16,1% de los adultos^{13,14,15,16}. La disparidad observada en la prevalencia de la hematuria entre los diferentes trabajos podría deberse a las diferencias descritas entre los grupos de edad, sexo, raza o status socioeconómico. Así mismo, es posible que en algunos trabajos haya fallos tanto en la determinación de la hematuria, como la falta de corroboración de la hematuria mediante una segunda tira reactiva, o de constatación de su origen mediante microscopía óptica.

De forma similar, la prevalencia de microhematuria en niños se ha estimado con una amplia variabilidad, desde 0,3% en una cohorte de más de 1 millón de adultos jóvenes israelíes¹⁷, hasta 0,4-0,52 % en niños japoneses y chinos en edad escolar^{18,19}. Así mismo, ha sido descrita una mayor prevalencia de hematuria en varones en la mayoría de las grandes series^{20,21} aunque existen datos contradictorios.

La prevalencia de la hematuria macroscópica en población adulta no ha sido estimada. Hasta la fecha sólo un existe un trabajo que estima la prevalencia de hematuria macroscópica en el 9,2% de los pacientes que se someten a biopsia renal de riñones propios. La prevalencia de hematuria macroscópica parece ser mayor en niños que en adultos (13% vs. 8,3%) y de forma inversa a la prevalencia de la hematuria microscópica es más frecuente en adultos que en niños (67% vs. 60,2%)²².

1.2.3. PATOGÉNESIS DE LA HEMATURIA GLOMERULAR

En condiciones fisiológicas, el endotelio glomerular con sus fenestraciones (50-100 nm) actúa como un filtro selectivo, manteniendo los hematíes (6,2–8,2 μm) dentro de los capilares glomerulares. Por ello, continua siendo una incógnita cómo los hematíes (100 veces más grandes que los poros de las células endoteliales) son capaces de atravesar la barrera de filtración glomerular. El paso de los hematíes a través de la BFG fue constatado en 1995 cuando

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Makino et al. consiguieron fotografiar mediante microscopia electrónica unos hematíes atravesando la membrana basal glomerular de un paciente con nefropatía lúpica²³. Posteriormente este hallazgo fue corroborado tanto en enfermedad de membrana basal fina como en la nefropatía de cambios mínimos^{24,25}.

A continuación describimos las estructuras que los hematíes deben atravesar desde compartimento sanguíneo hasta llegar al espacio urinario, los mecanismos descritos implicados en la génesis de la hematuria y las características de dichos hematíes extravasados al espacio urinario.

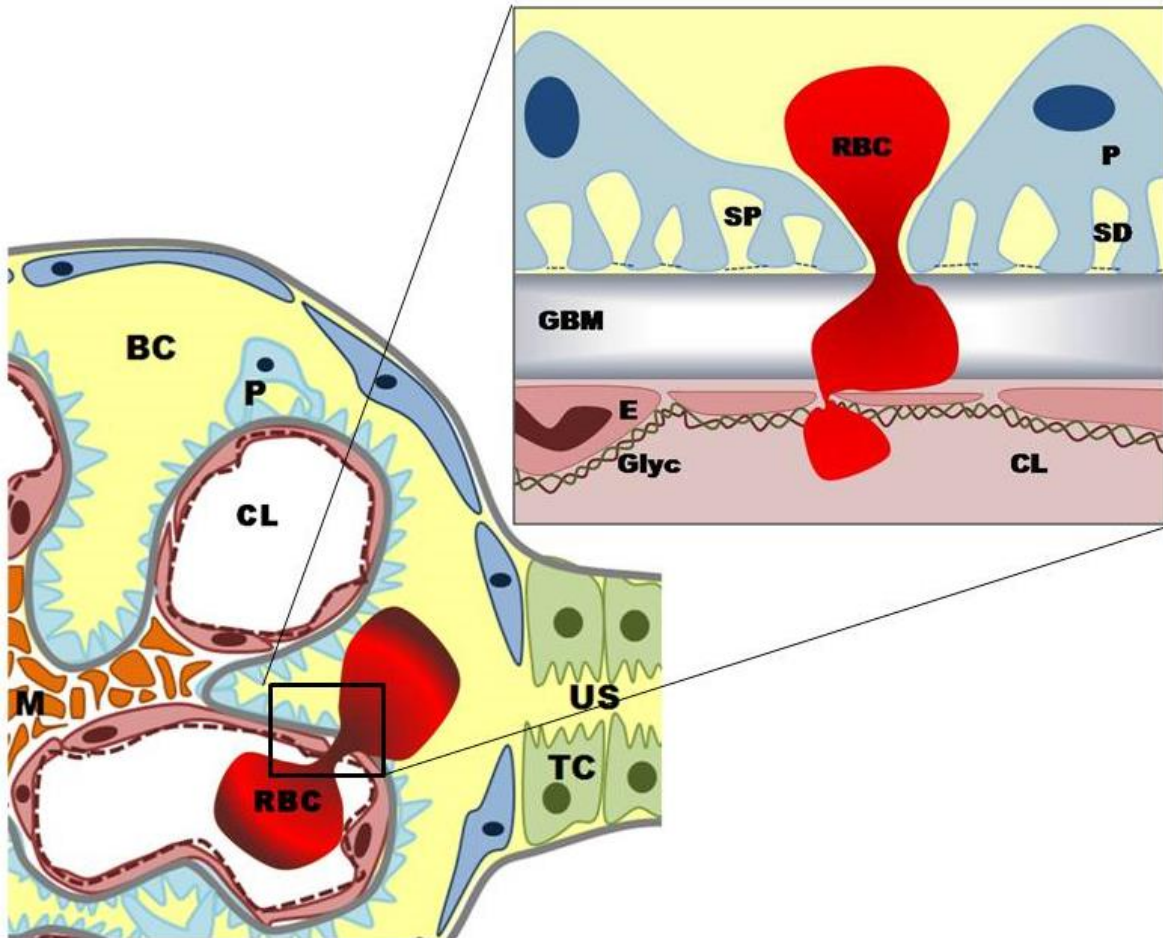
A. La barrera de filtración glomerular

La BFG es una estructura extremadamente especializada y compleja²⁶, compuesta por diferentes tipos celulares que permiten la permeabilidad tanto del agua como de los pequeños y medianos solutos plasmáticos, pero mantiene una alta selectividad, según el peso molecular, para proteínas y moléculas grandes²⁷. La BFG posee cinco componentes principales: (a) comenzando desde el extremo vascular, la capa superficial de las células endoteliales, una compleja red de glicosaminoglicanos que cubre tanto la célula endotelial como sus fenestraciones, (b) la célula endotelial propiamente, (c) la membrana basal glomerular (GBM), (d) los podocitos o células epiteliales viscerales con sus procesos podocitarios interdigitantes y las uniones altamente especializadas entre los mismos (e) finalmente el espacio subpodocitario, un área delimitada entre el cuerpo celular del podocito y el proceso podocitario interdigitante (Figura 1).

Además, las células mesangiales contribuyen de forma indirecta en el mantenimiento de la integridad de la estructura de la BFG. Por un lado regulan el flujo sanguíneo glomerular y la estructura del capilar glomerular, y por otro controlan el remodelado de la matriz mesangial. La integridad de la BFG es mantenida mediante una compleja interacción de señales entre los tres tipos de células que la componen: mesangiales, endoteliales y epiteliales o podocitos ^{21, 28, 29}.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

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



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

B. ¿Cómo atraviesan los hematíes la BFG?

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

- **MECANISMOS POSIBLEMENTE IMPLICADOS EN LA HEMATURIA:**

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- (a) Mecanismo inflamatorio: Los leucocitos que infiltran el glomérulo en las glomerulonefritis primarias y otras enfermedades autoinmunes podrían liberar metaloproteinasas líticas y especies de oxígeno reactivo que a su vez dañarían la GBM haciéndola más frágil y sensible a las agresiones³¹. De este modo, los inmunocomplejos producidos en la glomerulonefritis postinfecciosa o endocapilar podrían inducir una respuesta inflamatoria severa que induciría la quimiotaxis de los neutrófilos y ésta, a su vez, hiper celularidad endocapilar y hematuria.
- (b) Mecanismo no inflamatorio: el cual sería el principal mecanismo presente en enfermedades como el síndrome de Alport o la enfermedad de membrana basal fina, en las cuales el grosor de la GBM está reducido a un tercio del normal. El adelgazamiento de la GBM es más difuso y extenso aunque han sido también detectadas otras anomalías³². En la enfermedad de membrana basal fina (TBMN), las alteraciones del colágeno tipo IV hacen que la GBM sea más compacta pero más frágil debido a la deficiencia en moléculas distintas al colágeno, lo que justificaría la presencia de hematuria aislada persistente²¹. Por su parte el síndrome de Alport se debe a mutaciones en los genes del colágeno IV, que conducen a la persistencia anómala de cadenas colágenas fetales (cadenas $\alpha1/\alpha2$)³³. El colágeno fetal tipo IV es más sensible a la acción de las proteasas, produciendo una GBM inestable que podría permitir la extravasación de los hematíes.
- (c) Mecanismo mediado por complemento: parece que una activación exacerbada de la vía alterna del complemento podría ser la causante de los brotes de hematuria macroscópica en la Glomerulonefritis Mesangial de IgA (IgAN), las vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), la recién descrita glomerulonefritis C3 (C3GN) y la glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)³⁴. En todas estas enfermedades han sido descritos brotes de hematuria macroscópica después de infecciones del tracto respiratorio o gastrointestinal^{35,36,37}. Por ello, se ha sugerido que los pacientes susceptibles podrían presentar una predisposición para la activación del complemento, la cual en condiciones fisiológicas estaría controlada por mecanismos de inhibidores redundantes^{37,38}. Esta hipótesis explicaría porque no todos los individuos genéticamente vulnerables desarrollan la enfermedad³⁹. Sin embargo, en los pacientes susceptibles, una agresión sobreañadida, como una infección podría activar la vía alternativa del complemento produciendo depósitos de complemento a nivel glomerular³⁷.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

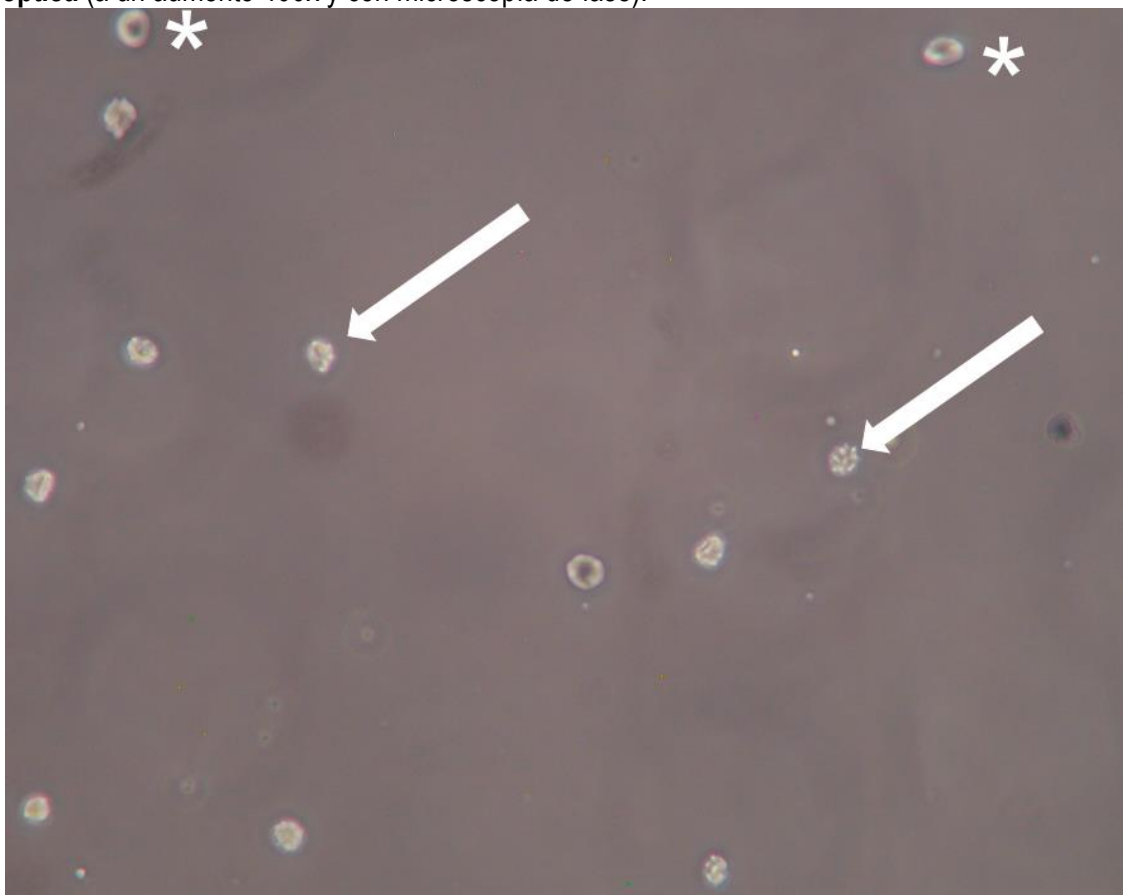
- **LESIONES HISTOLÓGICAS SUBYACENTES SEGÚN EL TIPO DE HEMATURIA:**
 - a. En el caso de la hematuria microscópica, se ha propuesto que podría ser debida al paso de los hematíes por vía transcelular entre las células endoteliales^{24,40}. Este mecanismo ha sido observado tanto en nefropatías no inflamatorias como la TBMN²⁴, como en inflamatorias como MCD²⁵, LN²³, MN⁴¹ y glomerulonefritis proliferativas tanto focales⁴² como difusas⁴³. Para explicar este hallazgo, se ha sido sugerido que cualquier agresión sobre la BFG, independientemente de su causa, crea un punto de fragilidad y debilidad sobre la misma. Esta BFG podría abrirse con facilidad ante simples cambios mecánicos, como por ejemplo una elevada presión intravascular⁴⁴, y por tanto permitir la egrésión de los hematíes. Se cree que estos defectos en la BFG son temporales, lo que explicaría porque es tan excepcional encontrar hematíes extravasándose a través de la BFG²³.
 - b. En estudios histológicos de pacientes con hematuria macroscópica se han observado lesiones más severas en la GFB, como rupturas o agujeros en la pared del capilar glomerular en formas de glomerulonefritis inflamatorias necrotizantes o proliferación en semilunas²⁴. Así mismo, se han observado rupturas focales en la GBM reparadas durante los brotes de GH de los pacientes con síndrome de Alport⁴⁵.
 - c. Finalmente, la presencia de hematíes y cilindros hemáticos en la orina de pacientes con nefropatías tubulointersticiales, en las cuales los glomérulos permanecen normalmente intactos, se ha atribuido a extravasación de hematíes directamente desde los túbulos. Fogazzi et al.⁴⁶ sugirieron que en la nefritis tubulointersticial inmunoalérgica el estado inflamatorio del intersticio podría producir la extravasación de los hematíes desde los vasa recta, entre los gaps de la membrana tubular. De forma similar se ha descrito hematuria producida en la anemia falciforme, como resultado de microinfartos y trombosis en los vasa recta debidos a la hiperviscosidad⁴⁷ que caracteriza esta enfermedad. Estos microinfartos podrían llegar incluso a suponer verdaderos “agujeros” en la membrana tubular, que permitirían la extravasación de los hematíes al interior del túbulo y por ello al espacio urinario.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

C. Características de los hematíes tras cruzar la barrera de filtración

Independientemente de la causa por la que se produzca hematuria, los hematíes se deforman al atravesar la compleja BFG. Además, las diferencias en la osmolaridad entre la sangre y la orina podrían también contribuir en los cambios morfológicos que experimentan los hematíes. Finalmente, tras las alteraciones sufridas en su citoesqueleto los hematíes son incapaces de mantener su ultraestructura, por lo que presentan contorno y forma irregular que los define como dismórficos. Los hematíes dismórficos más específicos de hematuria glomerular son los acantocitos, que se caracterizan por presentar proyecciones protoplasmáticas en diferentes formas y tamaños, lo que les confiere una morfología espiculada. Por ello, se considera la presencia de acantocitos en la orina como casi patognomónica de hematuria glomerular⁷ y una acantocituria de ≥ 5 hematíes/campo es muy específica de hematuria glomerular⁴⁸.

Figura 2. Sedimento urinario en el que se muestra hematuria al examen de microscopía óptica (a un aumento 400x con microscopía de fase).

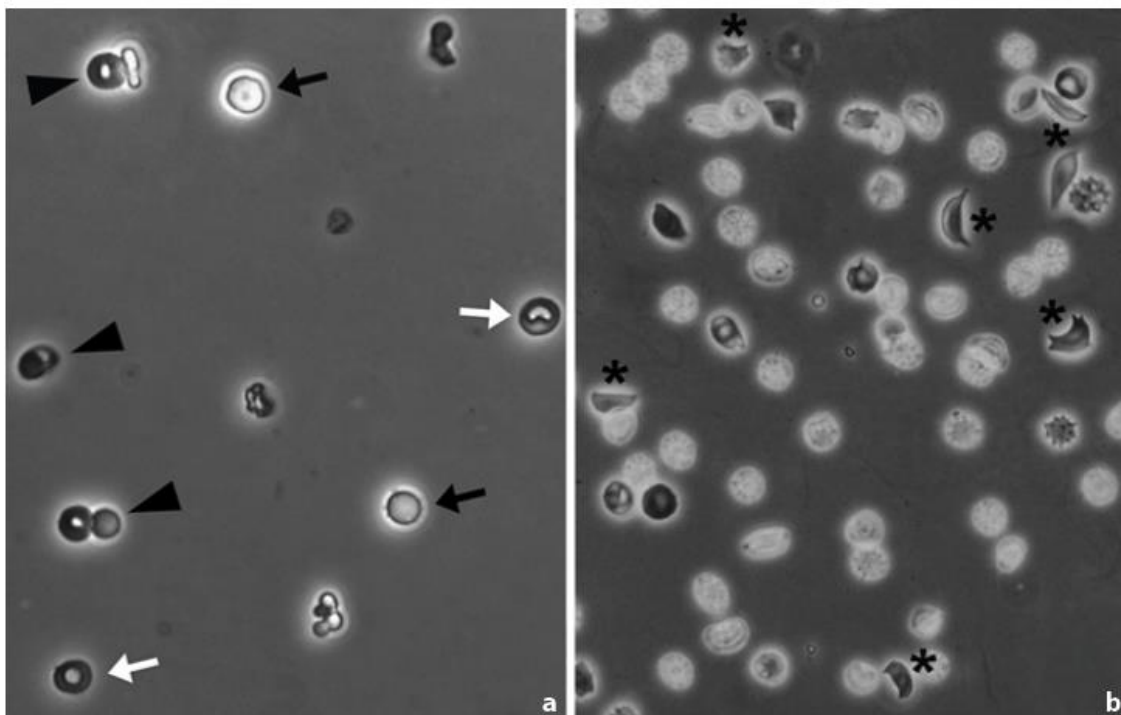


Las flechas blancas señalan acantocitos, mientras que los asteriscos los hematíes de morfología normal.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Sin embargo, han sido descritos hematíes dismórficos en orina en pacientes con anemia falciforme, hemolítica o sideropénica⁷ sin que ello implique hematuria glomerular.

Figura 3. Sedimento urinario que muestra la presencia de hematíes dismórficos en la orina. Imagen tomada de Tesser Poloni JA et al. Nephron Clin Pract 2012⁷.



En la figura a, las flechas negras muestran hematíes de morfología normal, mientras que las flechas blancas lo de estructura dismórfica y las cabezas de flecha negra los acantocitos. En la figura b, los asteriscos muestran las células falciformes o dacriocitos observados con microscopía óptica a un aumento del 400x usando contraste de fase.

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

$$IE = \frac{\text{VCM urinario}}{\text{VCM sanguíneo}}$$

Donde IE es el índice eritrocitario. Si $IE < 1$ la hematuria es glomerular, y si $IE \geq 1$ se trata de una hematuria no glomerular. Estos índices son simples y se pueden automatizar, eliminando la subjetividad descriptiva del observador. Pero en cambio se trata de un método poco específico y menos sensible que el examen manual con microscopía óptica.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

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

Figura 4. Cilindros hemáticos observados en un sedimento urinario de finales del siglo XIX. Imagen tomada de Rieder H et al. Leipzig, Vogel, 1898, Table XXVIII.



DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Figura 5. Cilindro hemático observado con microscopía óptica a un aumento de 400x y con contraste de fase. Imagen correspondiente a un paciente con fracaso renal agudo oligoanúrico con hematuria asociada.



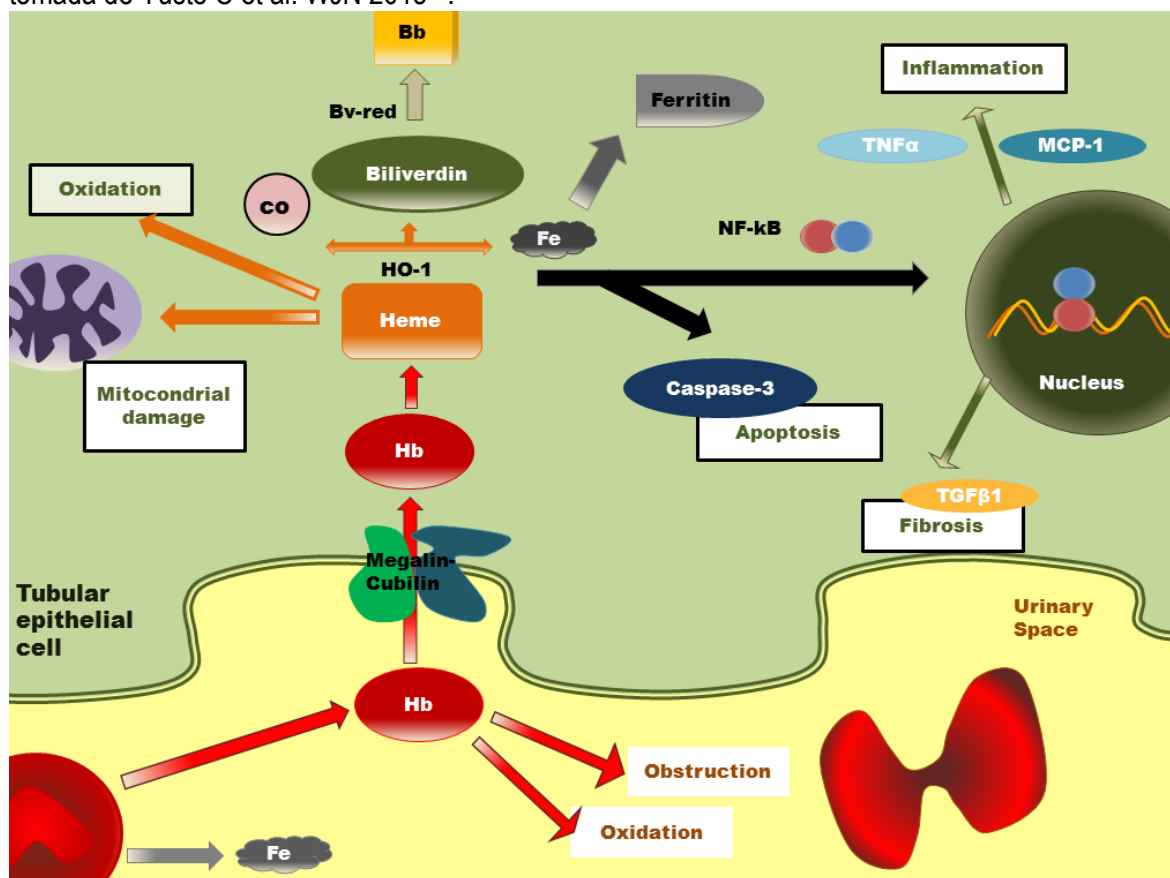
1.2.4. MECANISMOS DE DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA

Las consecuencias deletéreas de la hematuria glomerular han sido sugeridas tanto por estudios clínicos como estudios de investigación básica. La necrosis tubular y la obstrucción intraluminal por cilindros de hemáticos son el hallazgo más característico del FRA inducido por la hematuria macroscópica. El principal mecanismo lesivo es la toxicidad celular directa de la Hb, el grupo hemo, el hierro y otras moléculas liberadas por los hematíes. Se ha propuesto que el cambio morfológico que sufren los hematíes al atravesar la barrera de filtración, le hace incapaz de mantener la integridad celular, conduciendo a la ruptura del hematíe. Como consecuencia, las moléculas tóxicas que normalmente se hallan encerradas en el citoplasma del hematíe, como la Hb, el grupo hemo o el hierro, son liberadas al espacio urinario.

La Hb libre es captada por las células del epitelio tubular gracias al complejo transportador megalina/cubilina, donde bajo las condiciones prooxidantes del citoplasma celular tubular se divide en el grupo hemo y globina. La hemo-oxigenasa 1 (HO-1) cataliza la reacción de conversión del grupo hemo en biliverdina, hierro y monóxido de carbono⁴⁹. Al mismo tiempo, la bilirrubina reductasa convierte la biliverdina en bilirrubina y el hierro es almacenado en forma de Ferritina. La HO-1 es una molécula protectora con efectos antioxidantes y antiinflamatorios frente a diversos agentes tóxicos en diferentes tejidos⁵⁰ (Figura 6).

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Figura 6. Efectos tóxicos inducidos por la hematuria en las células tubulares. Imagen tomada de Yuste C et al. WJN 2015⁵¹.



Hb, hemoglobina; Bb, Bilirrubina; Bv-red, biliverdina reductasa; CO, monóxido de carbono; Fe, hierro; HO-1, hemoxigenasa 1; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1; NF-Kb, factor nuclear kappa b; TGF-β, factor transformador de crecimiento beta; TNF-α, factor alfa de necrosis tumoral.

El grupo hemo es además extremadamente tóxico. En el plasma y las membranas celulares, el grupo hemo es capaz de oxidar lípidos, desnaturalizar proteínas y alterar la integridad celular⁵². En grandes cantidades, el grupo hemo puede ser una fuente de hierro que promueve estrés oxidativo en condiciones de hipoxia y frente a diversos compuestos nefrotóxicos⁵³. De forma indirecta el grupo hemo puede también inducir lesión renal mediante sus propiedades proinflamatorias, como por ejemplo la inducción de citoquinas como la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1) mediante la activación el factor nuclear kappa tipo B (NF-KB)⁵⁰. El grupo hemo de la Hb también puede disminuir la disponibilidad del óxido nítrico, promoviendo la vasoconstricción intrarrenal y la isquemia⁵⁴.

1.2.5. EVIDENCIAS DEL DAÑO RENAL PRODUCIDO POR LA HEMATURIA GLOMERULAR. PUNTO DE PARTIDA

Las nuevas evidencias que a continuación se exponen sugieren implicaciones negativas tanto de la mH¹⁷ como de la GH⁵⁵ sobre la progresión de la ERC.

A. Hematuria microscópica y la Enfermedad Renal Crónica

La posible repercusión de la mH sobre la ERC había sido sugerida previamente^{56,57}, pero ha sido el reciente trabajo de Vivante et al. el que ha clarificado el impacto de la mH persistente aislada sobre el deterioro de la función renal a largo plazo en más de 1 millón de jóvenes israelíes (entre 16 y 25 años)¹⁷¹⁷. En esta cohorte se ha demostrado como la presencia de mH persistente aislada incrementa el riesgo de ERCT 18,5 veces a los 22 años de seguimiento. En el 58% de pacientes con microhematuria que evolucionaron a ERCT se identificó patología glomerular subyacente, comparado con el 27% de los que no presentaban mH, lo que sugiere que la mH aislada persistente podría ser un marcador precoz de disfunción glomerular.

Por otro lado se ha observado cómo la presencia de mH previa a la donación renal, aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad renal en donantes. La incidencia de mH aumenta tras la heminefrectomía en los donantes, y ésta mH se asocia con un riesgo aumentado de progresión de la ERC y del desarrollo de proteinuria a los 2,3 años de seguimiento⁵⁸.

Aunque el pronóstico general de la IgAN con mH con proteinuria mínima o sin ella se considera bueno⁵⁹, existen algunos trabajos contradictorios⁶⁰. Prácticamente el 20% de los pacientes con IgAN desarrollan ERCT a los 20 años del diagnóstico^{61,62,63,64} y la presencia de mH moderada (1-29 hematíes/por campo) aumenta el riesgo de desarrollar ERCT a los 10 años de seguimiento⁶⁵, siendo la mH moderada el factor de riesgo más importante en pacientes sin proteinuria y con eFG <60 ml/min⁶⁶. Por todo ello, la desaparición de la mH ha sido propuesta como un marcador de remisión de la IgAN⁶⁷, usado de forma generalizada en ensayos clínicos^{68,69}.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La TBMN es una de las principales causas descritas de mH persistente aislada²¹, debida a una mutación en el colágeno que conforma la GBM. Aunque tradicionalmente se ha considerado una enfermedad benigna, ya que típicamente sólo asocia mH, recientemente se ha descrito como el 26% de estos pacientes progresan a ERC⁷⁰ porcentaje que se eleva hasta el 48% en mayores de 50 años⁷¹.

En las recientemente descritas Glomerulopatías C3, en concreto en la CFHR5 glomerulonefritis se ha observado como la mH aislada es la forma de presentación característica de pacientes jóvenes (1-30 años) en estadios iniciales, que evoluciona a mH más proteinuria en estadios intermedios en torno a los 30-50 años y finalmente progresa a ERC o ERCT entre los 40-70 años³⁶.

B. Hematuria macroscópica, el Fracaso Renal Agudo y su progresión a ERC

Los brotes de hematuria macroscópica pueden producir FRA, tal como ha sido descrito en las glomerulonefritis primarias (fundamentalmente la IgAN)⁷² y en pacientes anticoagulados (la nefropatía por Warfarina [WRN]⁷³ y la recientemente descrita por Dabigatran⁷⁴). La incidencia de FRA en el contexto de GH se ha estimado entorno al 40% en la IgAN⁷² y al 20% en WRN⁷³.

Gutiérrez et al.⁵⁵, ha descrito que cerca del 25% de los pacientes con IgAN no recuperan la cifra de creatinina basal tras padecer un FRA asociado a GH. En este trabajo la duración de la hematuria macroscópica fue el único factor pronóstico independiente para una recuperación incompleta de la función renal basal. Por otro lado, la WRN presenta un pronóstico peor, dado que el 66% de los pacientes no recobran función renal⁷³. De forma similar en la nefropatía CFHR-5 casi todos los varones que evolucionaron a ERCT padecieron brotes de GH asociados a infecciones de vías respiratorias superiores durante la niñez y la adolescencia³⁶.

C. Recomendaciones para el manejo de la hematuria

Por último, las guías más importantes para la práctica clínica nefrológica, KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) y KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) dan un aviso contradictorio para el manejo de la hematuria. Por un lado recomiendan la realización de tira reactiva en la orina de todos los pacientes con ERC⁷⁵, sin embargo no reconocen la

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

hematuria como factor de riesgo de progresión, y no recomiendan más investigaciones, seguimiento o tratamiento en pacientes con glomerulonefritis con mH aislada⁷⁶. Aunque por otro lado reconocen que la IgAN con hematuria y mínima proteinuria es una enfermedad progresiva⁷¹, indicando que si bien el pronóstico de la mayoría de los pacientes con hematuria es bueno, el riesgo a largo plazo de ERC puede ser elevado dependiendo de la enfermedad renal de base.

1.3. EL PAPEL DE LA BIOPSIA RENAL EN EL DIAGNÓSTICO, PRÓNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RENAL

La biopsia renal ha sido el procedimiento que ha contribuido en mayor medida al avance en conocimiento de las enfermedades renales. Este método está basado en la extracción de material del parénquima renal, en concreto del córtex renal, para su posterior estudio microscópico.

La biopsia renal es el mejor método diagnóstico de la patología renal, en concreto de la glomerular. Sin embargo, dado que se trata de una técnica invasiva, con complicaciones potencialmente graves se debe reservar para casos justificados en los que el beneficio de los hallazgos de la biopsia sea superior a los riesgos.

La biopsia renal no sólo es capaz de ofrecer un diagnóstico de certeza de la patología glomerular y tubular, sino que también es capaz clasificar en estadio el grado de lesión, para con ello estimar un pronóstico. La información ofrecida por la biopsia renal es de gran utilidad para guiar y monitorizar el tratamiento, la cual nos permite intensificar la terapia cuando existen datos de actividad o suspenderla cuando las lesiones son crónicas y por tanto escasas las posibilidades de recuperación.

1.3.1. INDICACIONES DE LA BIOPSIA RENAL

Actualmente no existe un consenso sobre las indicaciones de la biopsia renal. Por ello, la realización de la biopsia depende mucho de la visión personal del nefrólogo, así como de la experiencia del patólogo, o de los medios del hospital.

La Sociedad Española de Nefrología publicó un trabajo, en el que se recogían unas indicaciones básicas de biopsia de órgano sólido⁷⁷, en las que aconsejaban biopsia cuando:

- a) Se hayan agotado todos los procedimientos no invasivos para el diagnóstico de la patología renal.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- b) Se considere que la información aportada por la biopsia renal va a proporcionar un diagnóstico de certeza.
- c) Se asegure que un patólogo experto va a realizar el estudio de la muestra, con microscopio óptico, inmunofluorescencia y microscopía electrónica si es preciso.
- d) Se prevea que los posibles hallazgos de la biopsia vayan a cambiar la actitud terapéutica y/o el pronóstico.

Por otro lado, ni las guías americanas (KDOQUI) ni las europeas (KDIGO) han publicado unas pautas de actuación para realización de la biopsia renal. Sin embargo, en las “Guías de Práctica Clínica para el manejo de las Glomerulonefritis”⁷⁶ aparecen unas sugerencias de biopsia siempre en el contexto de las glomerulonefritis que resumimos en la Tabla 5.

Tabla 5. Indicaciones de biopsia renal sugeridas en las guías “KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis”.

KDIGO Guías de Práctica Clínica para el manejo de las Glomerulonefritis

La realización de una segunda biopsia renal debe ser considerado cuando:

- Cuando ocurra un inesperado deterioro de la función renal (no compatible con la evolución natural de la enfermedad) que sugiera que el diagnóstico previo haya cambiado o se le haya añadido otra patología (pe. la aparición de glomerulonefritis extracapilar en una previamente conocida GN Membranosa o una nefritis tubulointerstitial secundaria a los fármacos empleados en el tratamiento de la patología primaria);
- Cuando existan cambios en los parámetros clínicos o de laboratorio sugieran cambios en el patrón de lesión dentro del mismo diagnóstico (pe. la conversión de la nefritis lúpica membranosa en proliferativa difusa);
- Cuando la contribución del patrón clínico sobre la actividad o cronicidad de la enfermedad son desconocidas, creando una incertidumbre en cuando a la intensidad, el mantenimiento o la retirada de la medicación;
- Para guiar la definición del “punto de no retorno” y ayudar a definir la inutilidad terapéutica (pe. cuando debido unas cicatrices extensas e irreversibles se puede esperar una falta de respuesta a las terapias disponibles),

Indicaciones de biopsia renal en niños

1. Síndrome nefrótico sensible a esteroides:
 - Una recaída tardía tras una respuesta inicial a corticoesteroides;
 - Una elevada sospecha de una patología subyacente diferente;
 - Una disminución en la función renal de un niño tratado con Inhibidores de la Calcineurina.
2. Síndrome nefrótico resistente a esteroides (definido después de un mínimo de 8 semanas de tratamiento con corticoesteroides).

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Indicaciones de biopsia renal en adultos

1. Glomerulonefritis membranosa idiopática:
 - Sólo se realizará biopsia renal si el paciente presenta un rápido deterioro de función renal (como la duplicación de las cifras de creatinina sérica en 1-2 meses) en la ausencia de proteinuria masiva,
2. Glomerulonefritis IgA:
 - Se repetirá la biopsia renal en pacientes con IgAN en los que persista el deterioro de la función renal más de 5 días tras un FRA asociado a hematuria macroscópica,
3. Nefritis Lúpica:
 - Sugerimos que si los pacientes presentan deterioro en la nefritis lúpica (como un aumento en la creatinina sérica o un aumento de la proteinuria) durante los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento, se debe plantear un cambio en el esquema de tratamiento o la realización de una segunda biopsia renal para guiar el próximo tratamiento;
 - En la nefritis lúpica clase III y IV: si no se ha conseguido la remisión completa después de 12 meses de tratamiento con la terapia de mantenimiento, se debe considerar repetir la biopsia renal para determinar si un cambio en la terapia está indicado.
 - Recaída de la nefritis lúpica: se debe considerar repetir la biopsia renal si existe la sospecha de cambio en la clase histológica de la nefritis lúpica, se desconoce si el aumento en la creatinina sérica y/o la proteinuria representa un brote de actividad de la enfermedad o un dato de cronicidad.
 - En el tratamiento de la enfermedad resistente: en pacientes con empeoramiento en las cifras de creatinina y/o proteinuria después de completar el régimen de inicial de tratamiento se debe considerar repetir la biopsia renal para distinguir actividad de la enfermedad de las cicatrices.

El valor de la hematuria como criterio de biopsia renal es ambiguo. Por un lado, la hematuria aislada no se considera criterio para realización de la biopsia, dado que en las enfermedades que más frecuentemente la producen (IgAN, TBMN y AS) no existe ningún tratamiento específico, el pronóstico cuando no asocian proteinuria es generalmente benigno⁵⁹. Sin embargo, la hematuria aislada es un criterio para realización de biopsia en la valoración de donantes vivos, por sus implicaciones pronósticas.

Por ello es de vital importancia conocer el papel de la hematuria en la progresión de la ERC para poder establecer guías de actuación tanto terapéuticas como diagnósticas.

CAPÍTULO 2.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La enfermedad renal crónica es una patología con una elevada prevalencia que constituye un gran problema de salud pública tanto por su epidemiología creciente como por sus costes. El tipo de ERC predominante en la actualidad se encuentra relacionada con el envejecimiento poblacional, el aumento de la prevalencia de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus y la comorbilidad derivada de todos ellos. Los pacientes con ERC y especialmente los pacientes con ERC avanzada (eFG <30 ml/min) presentan un riesgo elevado de progresar a ERC terminal y por tanto de precisar técnicas de depuración extrarrenal.

Durante las últimas décadas han sido muchos los trabajos para identificar los factores de riesgo implicados en la progresión de la ERC. Sin embargo, a pesar de los notables avances en este área, la búsqueda de factores de riesgo de progresión de la ERC continúa vigente dado que existen situaciones incapaces de ser explicadas con los conocimientos actuales. Si fuésemos capaces de conocer con exactitud los marcadores de riesgo para el deterioro de función renal, por un lado seríamos capaces de ahorrar exploraciones y seguimientos innecesarios de muchos pacientes con posibilidades bajas de progresión, para centrarnos en los pacientes con alto riesgo en los que deberíamos mantener desde el inicio con un enfoque más agresivo, como por ejemplo la realización biopsia renal precoz.

La biopsia renal proporciona el diagnóstico certero de la patología glomerular, capaz además de establecer un pronóstico fundado en una gradación de la actividad o cronicidad de las lesiones histológicas encontradas. Sin embargo, dado que la biopsia renal es un procedimiento invasivo, no exento de riesgos como el sangrado, ésta se debe reservar para casos justificados en los que el beneficio de los hallazgos de la biopsia sea superior a los riesgos. En la actualidad, la biopsia renal es la piedra angular para el tratamiento de ciertas patologías como la nefritis lúpica, el trasplante renal o las patologías con sustrato inmunológico en las que la terapia habitual se basa en inmunosupresión. En dichas patologías con regímenes de tratamiento conocidos por sus efectos adversos se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de dichas terapias, para lo que es fundamental la confirmación histológica y su relación con los marcadores de progresión.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Dado que los factores riesgo de progresión de la ERC son a su vez utilizados como criterios en la decisión de la realización de la biopsia renal, es necesario conocer la prevalencia de los mismos en los pacientes biopsiados, para conocer su epidemiología y así profundizar en su patogenia.

Por otro lado la hematuria, pese a ser el primer signo descrito de enfermedad renal descrito, ha caído en desuso como marcador de daño renal, siendo desplazado por otro marcador urinario, la proteinuria, debido fundamentalmente a la dificultad de su detección y cuantificación. Sin embargo, recientes trabajos han añadido luz a su fisiopatogenia y su valor pronóstico sobre la progresión de la ERC. La hematuria glomerular es un indicador de disfunción de la barrera de permeabilidad glomerular, y por tanto debe ser interpretado como un marcador de lesión glomerular. La hematuria es además un signo de actividad observado frecuentemente en las exacerbaciones de las patologías glomerulares en las que puede aparecer de novo o modificar su intensidad, acompañando el deterioro de función renal y/o el aumento de proteinuria. La hematuria glomerular puede ser también un signo de lesiones crónicas que se puede traducir en daño histológico estructural residual.

Sea cual fuere la causa, la hematuria produce un estrés oxidativo y proinflamatorio inducido por la liberación de la hemoglobina, grupo hemo y hierro al espacio urinario tras la degradación de los hematíes al cruzar la barrera de filtración glomerular. Estos hallazgos han demostrado tanto experimental como clínicamente, que son capaces de justificar la implicación pronóstica de la hematuria sobre la progresión de la ERC. Por todo ello, se hace necesario primeramente conocer la prevalencia de la hematuria en pacientes que se someten a biopsia renal. Y en segundo lugar, conocer las implicaciones pronósticas de la hematuria sobre el riesgo de progresión de la ERC, para poder establecer estrategias terapéuticas enfocadas al control de los mismos y por tanto disminuir su progresión.

2.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

- La hematuria glomerular es un hallazgo frecuente en pacientes con alteraciones renales significativas que justifican la biopsia renal. Además, la hematuria es un signo de daño renal que acompaña frecuentemente a otros marcadores de lesión glomerular activa, como el deterioro de función renal o la proteinuria. En contra de la consideración tradicional, la hematuria, no es una manifestación benigna, y por tanto influye en el pronóstico renal a largo y corto plazo. Por último, la presencia de hematuria tiene un efecto sinérgico con la proteinuria, incrementando significativamente su efecto sobre la progresión de la ERC.

2.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO

En base a todo ello, para la elaboración de este trabajo de investigación, nos propusimos los siguientes objetivos:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Esclarecer la prevalencia de la hematuria en pacientes con enfermedad renal que se someten a biopsia renal.

Evaluar la relación existente entre la hematuria y la progresión de la enfermedad renal crónica avanzada en una población de pacientes proteinúricos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Evaluar la prevalencia de la hematuria microscópica y macroscópica según su relación con los otros marcadores de lesión glomerular.
2. Analizar la relación existente entre la prevalencia de la hematuria, macroscópica o microscópica, con el género y la edad.
3. Estudiar la relación de la hematuria con el síndrome clínico renal y los distintos diagnósticos histológicos.
4. Evaluar si el grado de proteinuria y la edad condicionan el efecto de la hematuria sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.

CAPÍTULO 3.

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

3.1.1. PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS

Entre 1994 y 2013 el Registro Español de Glomerulonefritis recogió un total de 21.240 biopsias de riñones nativos de 156 hospitales españoles distintos. Tras excluir todos los casos en los que no se disponía de información sobre el sedimento urinario, finalmente analizamos los datos de 19.895 casos.

La recogida de los datos de los pacientes que se sometían a biopsia renal, se realizó mediante un cuestionario online que incluía las siguientes variables:

1. Iniciales del paciente.
2. Hospital.
3. Fecha de nacimiento.
4. Sexo.
5. Historia personal de hipertensión.
6. Creatinina sérica en el momento de la biopsia renal en mg/dL.
7. El filtrado glomerular estimado mediante la ecuación de Crockroft-Gault y la ecuación de 4 items de Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4)⁷⁸ expresado en ml/min/1,73 m².
8. Proteinuria expresada en g/día.
9. El sedimento urinario.
10. El síndrome renal, es decir el motivo de realización de la biopsia renal.
11. El diagnóstico histológico.

Los pacientes fueron clasificados según las características de su sedimento urinario, en función de la presencia de hematuria en tres grupos:

- a. Hematuria macroscópica (GH): si la presencia de hematíes en la orina era tan numerosa que su presencia podía ser determinada a simple vista sin la necesidad de técnicas específicas. En dichos casos, se confirmó posteriormente con estudio microscópico que la hematuria era de origen glomerular.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

b. Hematuria microscópica (mH): cuando se detectaron más de 3 hematíes/campo en la orina determinado por la positividad de la tira reactiva para hematíes y posteriormente confirmada mediante estudio microscópico, sin que existiesen cambios macroscópicos en las características de la orina.

c. No hematuria (NH): si el sedimento era negativo para hematíes mediante la tira reactiva.

Según el síndrome clínico de presentación de la patología renal, los pacientes fueron clasificados en:

1. Síndrome nefrótico: si la proteinuria era $> 3,5$ g/día y los niveles de albúmina séricos inferiores de 2,5 g/dl.
2. Síndrome nefrítico: como la presencia de FRA oligúrico acompañado de proteinuria $< 3,5$ g/día, hipertensión y hematuria.
3. Alteraciones asintomáticas del sedimento (AUA): definido como la presencia de proteinuria $< 3,5$ g/día, acompañada o no de hematuria o cilindros.
4. FRA definido como uno de los siguientes⁷⁹:
 - Aumento de la creatinina plasmática $\geq 0,3$ mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) en 48 horas.
 - Aumento de la creatinina plasmática $\geq 1,5$ veces la creatinina basal, el cual se presume que ha ocurrido durante los 7 días previos, o
 - Volumen de orina $< 0,5$ ml/kg/h en 6 horas.
5. ERC: definido como la presencia persistente mayor de 3 meses de creatinina plasmática $> 1,5$ mg/dl.
6. Hematuria macroscópica asilada: definida como brote único de hematuria visible a simple vista.
7. Hematuria macroscópica recurrente: definida como brotes recidivantes de hematuria visible a simple vista.

Para estudiar la tendencia de la prevalencia de la hematuria en las biopsias durante los 20 años del registro, se agruparon los casos en 5 periodos de 4 años cada uno, de la siguiente forma:

- a. Entre 1994-1997.
- b. Entre 1998-2001.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- c. Entre 2002-2005.
- d. Entre 2006-2008.
- e. Entre 2009-2013.

Finalmente los pacientes fueron divididos según su edad en 5 grupos:

- a. Niños y adolescentes (<18 años).
- b. Adultos jóvenes (entre los 19 y los 40 años).
- c. Adultos (entre los 41 y los 65 años).
- d. Ancianos (entre los 66 y los 80 años).
- e. Muy ancianos (> 81 años).

Dentro de este estudio sobre la prevalencia de la hematuria en pacientes sometidos a biopsia renal realizamos 2 subanálisis sobre las características del sedimento urinario en:

1. Pacientes que fueron biopsiados por sufrir un FRA.
2. Pacientes menores de 18 años.

Los pacientes biopsiados por FRA, fueron divididos a su vez en 3 grupos de acuerdo con las cifras de creatinina sérica en: (1) Creatinina sérica < 3,5 mg/dL, (2) Creatinina sérica entre 3,5-5 mg/dL, (3) Creatinina sérica <5 mg/dL.

3.1.2. LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE LA ERC AVANZADA EN PACIENTES PROTEINÚRICOS

Para este estudio retrospectivo longitudinal, analizamos datos de 300 pacientes con ERCA (estadios 4 y 5 de la ERC) seguidos entre 2006 y 2010 en la Consulta prediálisis del HGU-Gregorio Marañón, Madrid, España.

Criterios de inclusión:

1. eFG < 30 ml/min.
2. Datos de sedimento urinario.
3. Proteinuria positiva (es decir proteinuria >0,03 g en orina de 24 horas)⁸⁰.

Criterios de exclusión:

1. Proteinuria negativa (es decir proteinuria <0,03 g en orina de 24 horas).
2. Hematuria no registrada, hemoglobinuria, mioglobinuria, o casos en los que el examen microscópico de la hematuria descarte el origen glomerular de la misma.
3. Seguimiento inferior a 4 visitas clínicas (con determinación de creatinina sérica) ó menos de 6 meses.
4. Pacientes con procesos intercurrentes agudos, como ingresos hospitalarios, infecciones o tumoraciones.
5. Pacientes con enfermedad poliquística del adulto, antecedentes de litiasis urinaria, enfermedades urológicas o infecciones urinarias, con intención de excluir las causas de hematuria no glomerular.

Finalmente fueron incluidos en el estudio 71 pacientes y seguidos prospectivamente durante una media de $11,9 \pm 5,4$ meses.

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos de acuerdo con la presencia o no de hematuria en:

- a. Pacientes hemoproteinúricos (HP) cuando presentaban hematuria más proteinuria, de acuerdo con los criterios previamente descritos de hematuria y proteinuria.
- b. Pacientes proteinúricos (P) cuando exclusivamente presentaban proteinuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Los datos demográficos y de laboratorio fueron recogidos durante el periodo de estudio. Debido a la amplia variabilidad amplia observada en algunas variables en las diferentes visitas, y para evitar sesgos derivados de esta variabilidad, se decidió calcular la media de cada una de estas variables con la que se trabajó. De este modo se recogieron en cada visita médicas los valores séricos de creatinina, fósforo, calcio, ácido úrico, PTH, así como proteinuria y la excreción del nitrógeno ureico en orina de 24 horas.

Las demás determinaciones de laboratorio presentadas en el trabajo se recogieron exclusivamente al inicio o al finalizar el seguimiento.

El tratamiento al que estaban sometidos los pacientes también fue registrado, incluyendo la terapia antihipertensiva, el tratamiento con anticoagulantes orales, estatinas, agentes estimulantes de la eritropoyesis y los suplementos de hierro. La hipertensión arterial fue definida como la tensión arterial de $\geq 130/85$ mmHg o el tratamiento con antihipertensivos, independientemente de las cifras de tensión arterial.

El cálculo de la velocidad de progresión de la ERC se realizó mediante el cálculo de la pendiente de la recta de regresión del eFG (ml/min) en tiempo (años) ajustado a la superficie corporal ($1,73\text{m}^2$) y expresado como $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$. Por lo que cuanto más rápida es la progresión más negativa es la pendiente de progresión.

Para determinar si el efecto de la hematuria sobre la pendiente de progresión de la ERC estaba asociado con la proteinuria, distribuimos a los pacientes en 2 grupos según la proteinuria media durante el estudio en:

- a) Pacientes con proteinuria media $<0,5$ g/día
- b) Pacientes con proteinuria media $>0,5$ g/día.

3.2. DETERMINACIÓN DE LA HEMATURIA

- Para el trabajo **“Prevalencia de la hematuria en el Registro Español de Glomerulonefritis”**: La presencia de hematuria fue recogida como una de las variables a introducir en el registro. Atendiendo a las definiciones comúnmente aceptadas por las guías clínicas, se definió hematuria glomerular como la presencia de hematíes dismórficos en >5% en el sedimento de los pacientes sometidos a biopsia renal.

- Para el trabajo **“La hematuria aumenta la velocidad de progresión de la ERC avanzada en pacientes proteinúricos”**: La hematuria fue determinada en todos los pacientes estudiados y en todas las visitas clínicas mediante la tira reactiva en orina. En todos los casos en los que la hematuria fue positiva su origen glomerular se confirmó mediante examen microscópico. Atendiendo a las definiciones comúnmente aceptadas por las guías clínicas, se definió hematuria glomerular como la presencia de hematíes dismórficos en >5% en el sedimento de los pacientes sometidos a biopsia renal. Los pacientes fueron considerados hematóricos cuando presentaban al menos 3 determinaciones positivas para hematuria. Para evitar sesgos de hematuria no glomerular se excluyeron los pacientes con patología urológica (ver apartado 3.1.2, criterios de exclusión, punto 5, pág 62).

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en ambos estudios con el paquete estadístico SSPS para Windows, versión 15 (Chicago, Illinois, USA). Se consideró estadísticamente significativo el hallazgo de un valor de $p < 0,05$.

Las variables continuas con distribución normal fueron expresadas como media y desviación típica, mientras que las variables con distribución no normal fueron expresadas con mediana y rango intercuartílico. Fue aplicado el Test de Kolmogorov-Smirnov para identificar las variables cuantitativas de distribución normal.

Las diferencias en las variables cualitativas fueron examinadas usando el test de chi-cuadrado. Las variables continuas de distribución normal fueron comparadas usando el test de la T de Student para 2 muestras independientes o análisis de la varianza para más de 2 muestras independientes.

Para el trabajo de la “***La hematuria aumenta la progresión de la ERC avanzada en pacientes proteinúricos***” se construyó un análisis de regresión lineal simple para evaluar la relación entre las diferentes variables. Mientras, que fue construido un análisis de regresión lineal multivariante para identificar las asociaciones entre la velocidad de progresión de la ERC y los factores de riesgo predisponentes. En el análisis multivariante, los niveles de PTH séricos se tomaron como logaritmo para reducir su dispersión, dado que es una variable con distribución no normal.

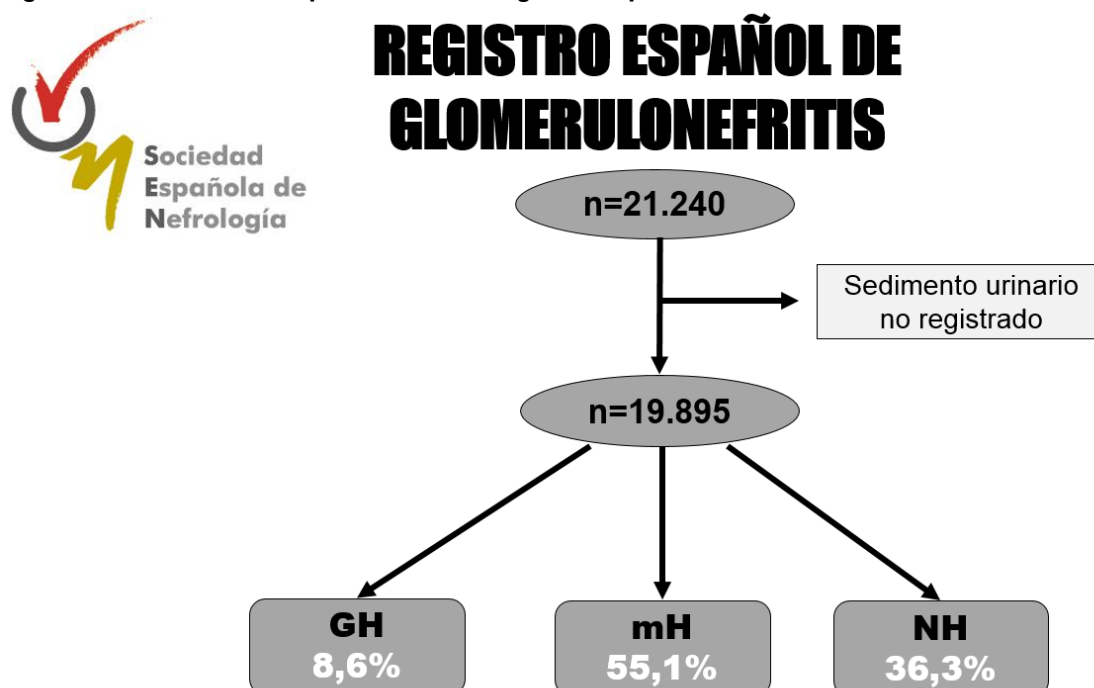
CAPÍTULO 4.

RESULTADOS

4.1. PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS

Una vez excluidos los pacientes de los que no se disponía de información sobre el sedimento urinario, analizamos los datos de 19.895 casos. La hematuria fue detectada en 12.682 pacientes (63,7%). De ellos 10.966 pacientes presentaban mH, mientras que 1.717 pacientes tenían GH (Figura 7).

Figura 7. Estudio de los pacientes del Registro Español de Glomerulonefritis.



GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria.

Las características basales de los pacientes que se sometieron a biopsia renal quedan descritos en la Tabla 6. La media de edad fue de $48,3 \pm 19,5$ años y el 60% de los pacientes eran varones. La creatinina media en el momento de la biopsia fue de $2,62 \pm 2,84$ mg/dL que se corresponde con un eFG de $50,4 \pm 36,7$ ml/min. La proteinuria media durante el seguimiento fue de $4,09 \pm 4,61$ g/día y el 53% de los pacientes eran hipertensos.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Tabla 6. Características clínicas en el momento de realizar la biopsia renal según el tipo de hematuria.

	Todos N= 19895	GH N=1717	mH N=10966	NH N=7212	p
Edad (años)	48,3 ±19.5	45,8±22,3	48,3±18,9 ^a	49,6±19,0 ^{a,b}	<,0001
Sexo (Varón)	60,1%	67,2%	59,9% ^a	58,6% ^a	<,0001
Hipertensión (Sí)	53,5%	45,8%	55,5% ^a	53,7% ^{a,b}	<,0001
Creatinina (mg/dL)	2,62±2,84	3,32±3,19	2,56±2,74 ^a	2,51±2,75 ^a	<,0001
eFG (mL/min)	50,4±36,7	46,6±41,6	50,5±36	51,3±36,4 ^b	,015
Proteinuria (g/día)	4,09±4,61	3,09±4,19	3,96±4,49 ^a	4,52±4,83 ^{a,b}	<,0001

eFG, filtrado glomerular estimado; GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria. Donde ^a indica que existen diferencias estadísticamente significativas con GH, y ^b indica diferencias significativas con mH.

A. Características de los pacientes según el grado de hematuria

La hematuria se encontró significativamente más frecuentemente en varones (64,7%) que en mujeres (62,4%) ($p < 0,05$). Los pacientes con GH eran significativamente más jóvenes que los pacientes con mH o NH. La GH era más frecuente en varones (9,7% vs. 7,1%, $p < 0,05$). Un 53% de los pacientes eran hipertensos, siendo está significativamente más frecuente en pacientes mH comparados con los pacientes con GH y NH.

Los pacientes con GH presentaban de forma significativa niveles más altos de creatinina, y más bajos de eFG y proteinuria (3,32±3,19 mg/dL, 46,6±41,6 mL/min y 3,09±4,19 g/día, respectivamente) comparados con los pacientes con mH (2,56±2,74 mg/dL, 50,5±36 mL/min y 3,96±4,49 g/día, respectivamente) y con los pacientes sin hematuria (2,51±2,75 mg/dL, 51,3±36,4 mL/min y 4,52±4,83 g/día).

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

B. Evolución de las biopsias renales durante 2 décadas

El número anual de biopsias recogidas durante los 20 años del Registro Español de Glomerulonefritis, desde 1994 hasta 2014, ha experimentado pequeñas fluctuaciones (Tabla 7). La prevalencia de hematuria en los pacientes que se someten a biopsia ha disminuido durante este periodo, debido fundamentalmente a la disminución en la mH. Sin embargo, la mH se mantiene como el hallazgo más frecuente en el sedimento de los pacientes que se someten a biopsia. Así mismo, hemos observado un progresivo envejecimiento de la población biopsiada, desde $44,2 \pm 20,2$ años en el inicio de los años 90 hasta $52,0 \pm 18,4$ años en la actualidad. Este envejecimiento es especialmente llamativo en los pacientes con GH, donde la edad media en el momento de la biopsia ha pasado de los $38,6 \pm 23,4$ años a los $52,8 \pm 19,9$ años. De forma similar se ha observado una disminución progresiva en el eFG de toda la cohorte durante los años de recogida (desde $53,7 \pm 38,4$ a $48,8 \pm 36,2$ ml/min), de nuevo especialmente llamativo en los pacientes con GH, mientras que ha permanecido estable en los pacientes con NH.

Los niveles de proteinuria han fluctuado durante los 5 periodos según el grado de la hematuria, aumentando en los pacientes con GH, pero permaneciendo estables en los pacientes con mH y NH. Los pacientes con GH presentan las cifras más bajas de proteinuria en todos los periodos comparados con los pacientes con mH y los NH.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Tabla 7. Evolución de las biopsias renales según el grado de hematuria.

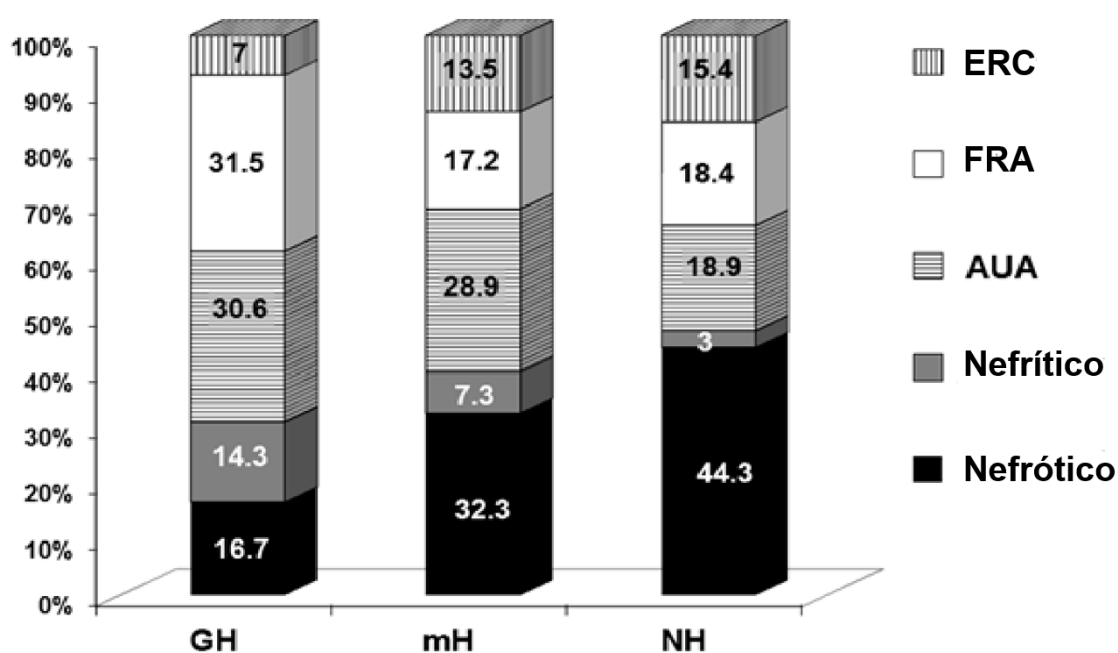
Periodo	1994-1997 (n= 3892)	1998-2001 (n= 3289)	2002-2005 (n= 3623)	2005-2008 (n= 4713)	2009-2013 (n= 3990)
Número de biopsias (n)					
<i>GH</i>	364 (9.4%)	272(8.2%)	260(7%)	410(9%)	381(9.5%)
<i>mH</i>	2300 (59%)	1939(59%)	1986(55%)	2495(53%)	2038(51%)
<i>NH</i>	1228(31.6%)	1078(32.8%)	1377(38%)	1808(38%)	1571(39.5%)
Edad (años)					
<i>GH*</i>	38.6±23.4	42.7±23.7	44.1±21.6	48.9±20.6	52.8±19.9
<i>mH*</i>	44.9±19.5	47.4±19.2	47.5±18.3	49.4±18.6	51.9±17.9
<i>NH*</i>	44.9±20.0	48.4±18.6	49.6±18.9	50.8±18.6	51.9±18.6
<i>Todos*</i>	44.2±20.2	47.0±19.9	47.8±19.1	50.0±18.8	52.0±18.4
eFG (mL/min)					
<i>GH*</i>	55.9±47.9	54.1±43.7	44.7±40.7	42.2±38.4	37.9±34.3
<i>mH*</i>	53.7±37.1	50.0±35.2	50.1±35.7	49.6±36.3	48.7±35.2
<i>NH</i>	51.7±36.3	50.1±33.7	51.9±37.0	51.1±37.0	51.5±37.3
<i>Todos*</i>	53.7±38.4	51.7±36.5	50.4±36.8	49.2±36.2	48.8±36.2
Proteinuria (g/día)					
<i>GH*</i>	2.6±3.2	2.7±4.1	3.29±4.6	3.3±4.3	3.4±4.7
<i>mH*</i>	3.9±4.1	3.9±4.1	4.12±5.3	4.0±4.5	3.5±4.1
<i>NH*</i>	4.6±4.4	5.0±5.2	4.9±5.1	4.4±5.1	4.0±4.2
<i>Todos*</i>	4.1±4.1	4.4±4.7	4.4±5.3	4.1±4.7	3.7±4.2

eFG, filtrado glomerular estimado; GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria. Donde * indica que existen diferencias estadísticamente significativas dentro de cada grupo de sedimento urinario (GH, mH, NH) en las diferentes décadas.

C. Indicación de biopsia en función de la hematuria

La causa más común de biopsia en toda la población fue el síndrome nefrótico (35,3%), seguido de las alteraciones asintomáticas del sedimento (21,3%) y del FRA (18,9%). Tal como queda reflejado en la Figura 8, el síndrome clínico que asocia más frecuentemente GH fue el FRA, seguido de alteraciones asintomáticas del sedimento y del síndrome nefrótico. El síndrome nefrótico fue el síndrome clínico más frecuente tanto en pacientes con mH como con NH (Figura 8).

Figura 8. Indicación para la realización de la biopsia renal según el sedimento urinario.

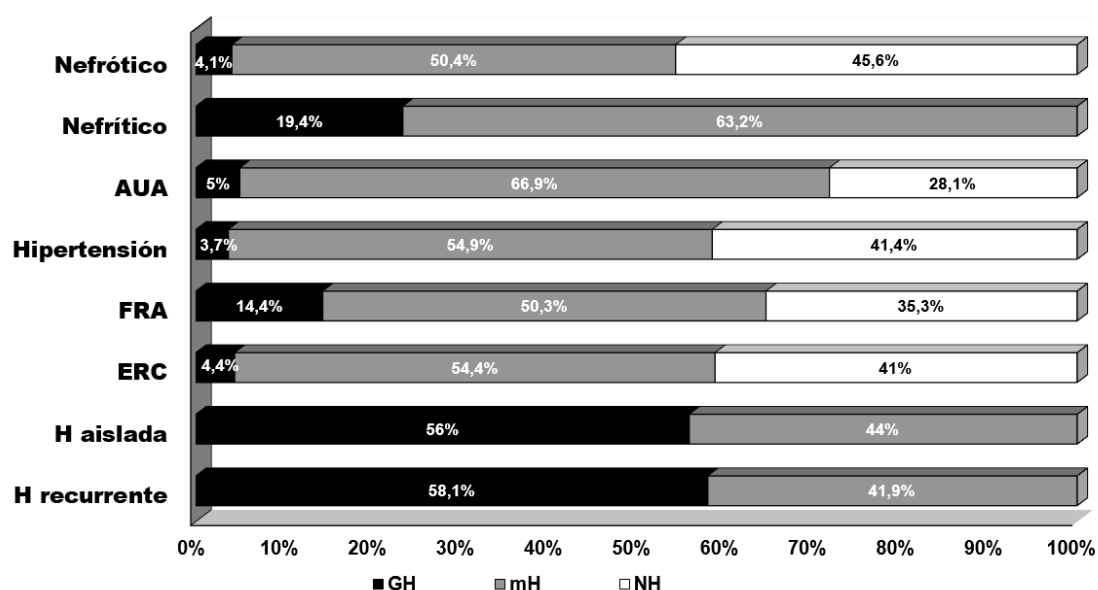


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria. ERC, Enfermedad Renal Crónica; FRA, Fracaso Renal Agudo; AUA, Alteraciones Urinarias Asintomáticas.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Posteriormente, seleccionamos a los pacientes según el síndrome clínico renal por el cual fueron biopsiados y encontramos hasta el 54,1% de los pacientes biopsiados por síndrome nefrótico asocian hematuria, principalmente mH (Figura 9). La hematuria microscópica fue significativamente más frecuente que la GH en los pacientes con síndrome nefrótico. Casi el 65% de los pacientes con FRA asociaban hematuria, principalmente mH, mientras que el 60% de los pacientes con ERC presentan hematuria. La GH fue el tipo de hematuria más frecuente entre los pacientes biopsiados tanto por hematuria aislada como recurrente (Figura 9).

Figura 9. Presentación de la hematuria según la indicación de la biopsia renal.



GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; FRA, fracaso renal agudo; ERC, enfermedad renal crónica; AUA, alteraciones urinarias asintomáticas; H aislada, hematuria aislada; H recurrente, hematuria recurrente.

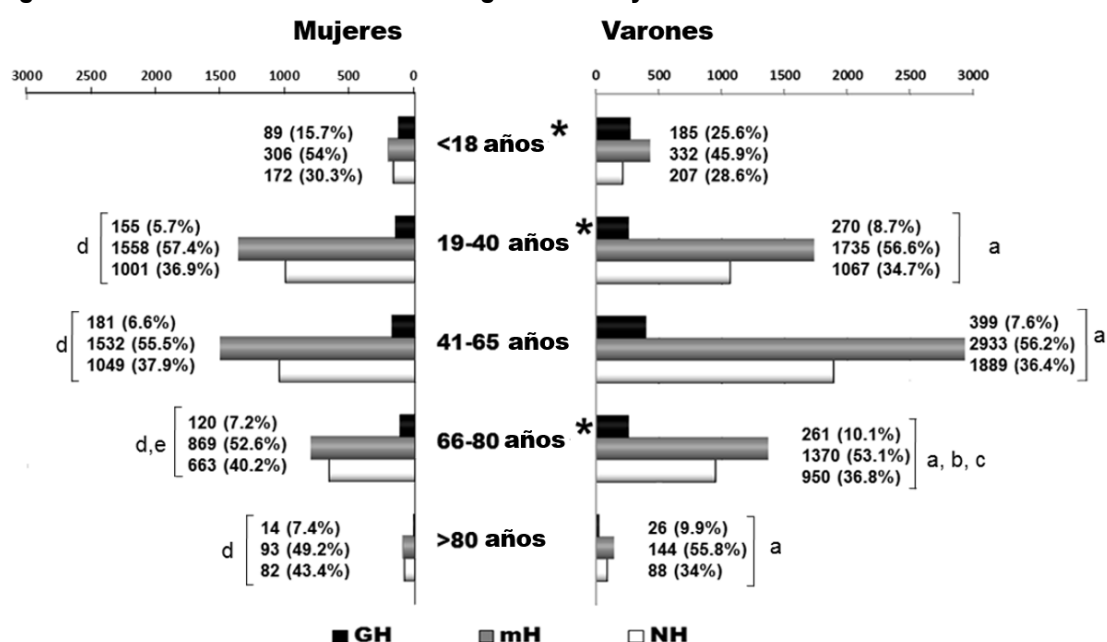
D. Prevalencia de la hematuria en función del género

La mH fue el hallazgo más frecuente en el sedimento urinario, independientemente de la edad y el sexo (Figura 10). La hematuria es más frecuente en los pacientes jóvenes (70,7% en <18 años vs. 63,1% en >18 años). Los pacientes jóvenes presentan más frecuentemente GH y menos mH comparados con los adultos (GH 20,7% y mH 50% en <18 años vs. GH 8% y mH 54,6% en >18 años).

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La hematuria fue significativamente más prevalente en hombres que en mujeres (9,7% vs. 7,1%) independientemente de la edad. Los varones <18 años presentan un sedimento urinario significativamente distinto del resto de grupos de edad y sexo, debido a una elevada prevalencia de GH. Los hombres ancianos (66 a 80 años) presentan una mayor incidencia de GH comparados con los adultos (19-65 años) (10,1% vs. 8,2%, $p < 0,05$, respectivamente). De forma similar, las mujeres ancianas presentan una mayor prevalencia de GH que las mujeres adultas más jóvenes (7,2% vs. 5,7%) (Figura 10).

Figura 10. Prevalencia de hematuria según el sexo y la edad.



GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria. Donde * representa que existen diferencias estadísticamente significativas en el sedimento urinario entre sexos para el mismo grupo de edad. Donde ^a representa que existen diferencias en el sedimento con los varones < 18 años, ^b con los varones entre 19-40 años y ^c con los varones entre 41-65 años. Del mismo modo ^d representa diferencias en el sedimento con mujeres < 18 años y ^e con las mujeres entre 19-40 años.

E. Hallazgos histopatológicos en función de la hematuria

Los hallazgos histopatológicos en los pacientes quedan reflejados en la Tabla 8. La Nefropatía IgA fue el hallazgo histológico más frecuente en nuestra muestra, seguido de las GN Extracapilares, la MN, la nefritis lúpica (NL) y la GN focal y segmentaria (FSGS) (Tabla 8).

Tabla 8. Relación entre los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal y el sedimento urinario.

Diagnóstico histológico	GH		mH		NH		Todos	
	n	%	n	%	n	%	n	%
IgAN	577	33,6	2029	18,5	316	4,4	2922	14,7
GN Extracapilar	373	21,7	1260	11,5	452	6,3	2085	10,5
MPGN	85	4,9	519	4,7	195	2,7	799	4,0
Mes non IgA	69	4	416	3,8	187	2,6	672	3,4
NL	68	4	1110	10,1	698	9,7	1876	9,4
FSGS	66	3,8	868	7,9	698	9,7	1632	8,2
Inclasificable	62	3,6	441	4	359	5	862	4,3
GN Endocapilar	51	3	121	1,1	72	1	244	1,2
MN	49	2,9	1066	9,7	897	12,5	2012	10,1
MCD	42	2,4	566	5,2	729	10,1	1337	6,7
Amiloidosis	31	1,8	272	2,5	411	5,7	714	3,6
NTIIA	30	1,7	217	2	364	5,1	611	3,1
NH	27	1,6	429	3,9	404	5,6	860	4,3
NTA	24	1,4	100	0,9	112	1,6	236	1,2
Crioglobulinemia	22	1,3	65	0,6	24	0,3	111	0,6
MAT	17	1	90	0,8	37	0,5	144	0,7
ND	16	0,9	337	3,1	392	5,4	745	3,7
NTIC	16	0,9	160	1,5	254	3,5	430	2,2
HM	12	0,7	104	0,9	75	1	191	1
Esclerosis	12	0,7	271	2,5	146	2	430	2,2
GN Fibrilar	3	0,2	20	0,2	20	0,3	43	0,2
MM	3	0,2	99	0,9	98	1,3	200	1
Alport S	2	0,1	25	0,2	4	0,1	31	0,2
ChE	1	0,1	20	0,2	24	0,3	45	0,2
Otras	73	4,2	361	3,2	243	3,4	677	3,4
Total	1717	8.6	10966	55.1	7212	36.3	19895	

IgAN, Nefropatía IgA; MPGN, GN Membranoproliferativa; Mes non IgA, GN Mesangial no IgA; NL, Nefritis Lúpica; FSGS, Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD, GN de Cambios Mínimos; HM, Hipertensión Maligna; NTIIA, Nefritis Tubulointerstitial Inmunoalérgica; NTA, necrosis tubular aguda; NH, Nefropatía hipertensiva; NTIC, Nefritis Tubulointerstitial crónica; ND, Nefropatía diabética; MAT, Microangiopatía Trombótica; Alport S, Síndrome de Alport; ChE, Ateroembolismo de Colesterol; MM, Mieloma Múltiple.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La IgAN fue el diagnóstico histológico más común en los pacientes con GH, seguido de las GN Extracapilares y con menor prevalencia de la MPGN, la Glomerulonefritis Mesangial no IgA (Mes non IgA) y de la NL (Tabla 9). Mientras que el hallazgo histológico más prevalente entre los pacientes con mH fue IgAN, seguido de cerca por GN Extracapilares, NL y MN (Tabla 9). Sin embargo, la MN fue la histología más prevalente entre los pacientes sin hematuria (NH) seguido de MCD, NL y FSGS (Tabla 9).

Tabla 9. Esquema de los cinco diagnósticos histológicos más frecuentes según el grado de hematuria.

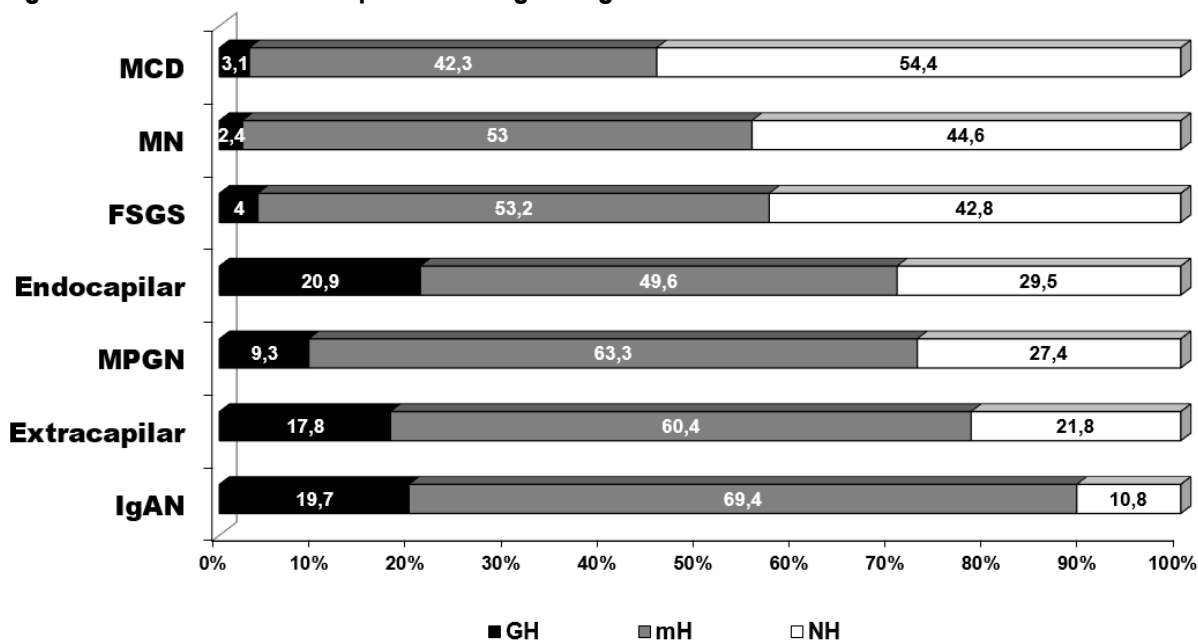
Todos		GH		mH		NH	
	%		%		%		%
IgAN	14,7	IgAN	33,6	IgAN	18,5	MN	12,5
Extracapilar	10,5	Extracapilar	21,7	Extracapilar	11,5	MCD	10,1
MN	10,1	MPGN	4,9	NL	10,1	NL	9,7
NL	9,4	Mes non IgA	4	MN	9,7	FSGS	9,7
FSGS	8,2	NL	4	FSGS	7,9	Extracapilar	6,3

IgAN, Nefropatía IgA; MPGN, GN Membranoproliferativa; Mes non IgA, GN Mesangial no IgA; LN, Nefritis Lúpica; FSGS, Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD, GN de Cambios Mínimos.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Cuando analizamos la presencia de hematuria en las glomerulonefritis primarias, encontramos que el 90% de los pacientes con IgAN presentan hematuria, principalmente mH (Figura 11). De igual forma, el 80% de las GN Extracapilares presentan hematuria, el 72,6% de las MPGN y el 70% de las Endocapilares.

Figura 11. Glomerulonefritis primarias según el grado de hematuria.



GH, Hematuria macroscópica; mH, Hematuria microscópica; NH, Non Haematuria; IgAN, Nefropatía IgA; Extracapilar: GN Extracapilares; MPGN: GN Membranoproliferativa; FSGS: Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD; GN de Cambios Mínimos.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Cuando estudiamos el porcentaje de GH y mH en cada etiología, descubrimos que el mayor porcentaje de GH se observa en la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM), seguido de la GN Extracapilar tipo 2 y posteriormente de la GN Endocapilar. La etiología que presenta mayor porcentaje de mH es la IgAN, seguido de las vasculitis por anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA) y de las MPGN (Tabla 10).

Tabla 10. Los cinco primeros diagnósticos histológicos con mayor porcentaje observado de GH, mH y NH.

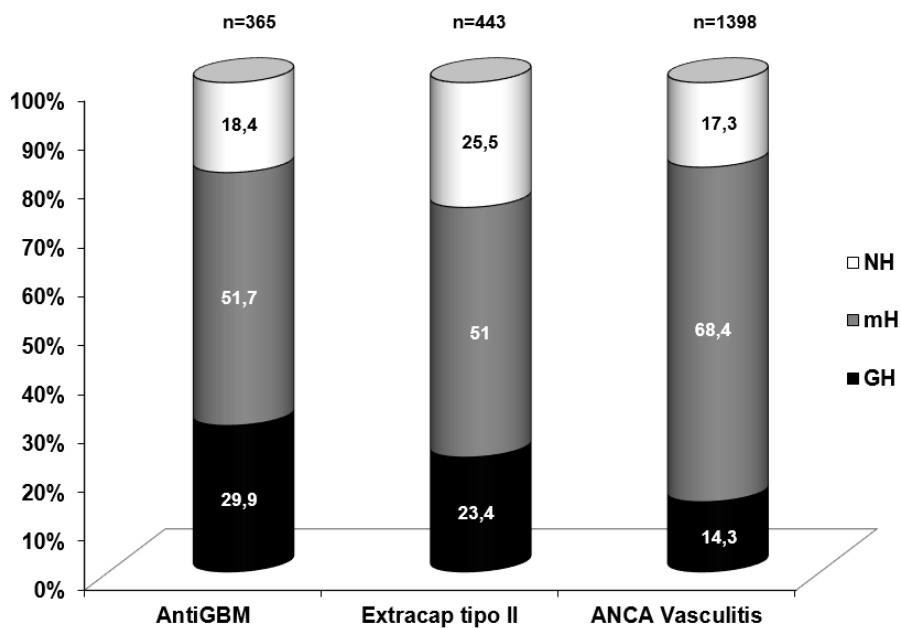
GH		mH		NH	
	%		%		%
Anti-GBM	29,9	IgAN	69,4	NTIIA	59,6
Extracap Tipo II	23,4	ANCA-Vasculitis	68,4	NTIC	59,1
Endocapilar	20,9	MPGN	62,3	Amiloidosis	57,7
IgAN	19,7	FSGS	53,2	MCD	54,4
Mes non IgA	10,3	MN	53	MM	53,7

Anti-GBM, enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, IgAN, Nefropatía IgA; MPGN, GN Membranoproliferativa; Mes non IgA, GN Mesangial no IgA; FSGS, Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD, GN de Cambios Mínimos; NTIIA, Nefritis Tubulointerstitial Inmunoalérgica; NTIC, Nefritis Tubulointerstitial crónica; MM, Mieloma Múltiple.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Aunque las GN Extracapilares en conjunto asocian hematuria en un alto porcentaje cercano al 80%, difieren entre ellas según la severidad de la misma. Así, la enfermedad por Anti-GBM se presenta con GH en el 30% de los casos, mientras que las ANCA vasculitis sólo en el 14% (Figura 12).

Figura 12. Presentación de la hematuria en las Glomerulonefritis Extracapilares.

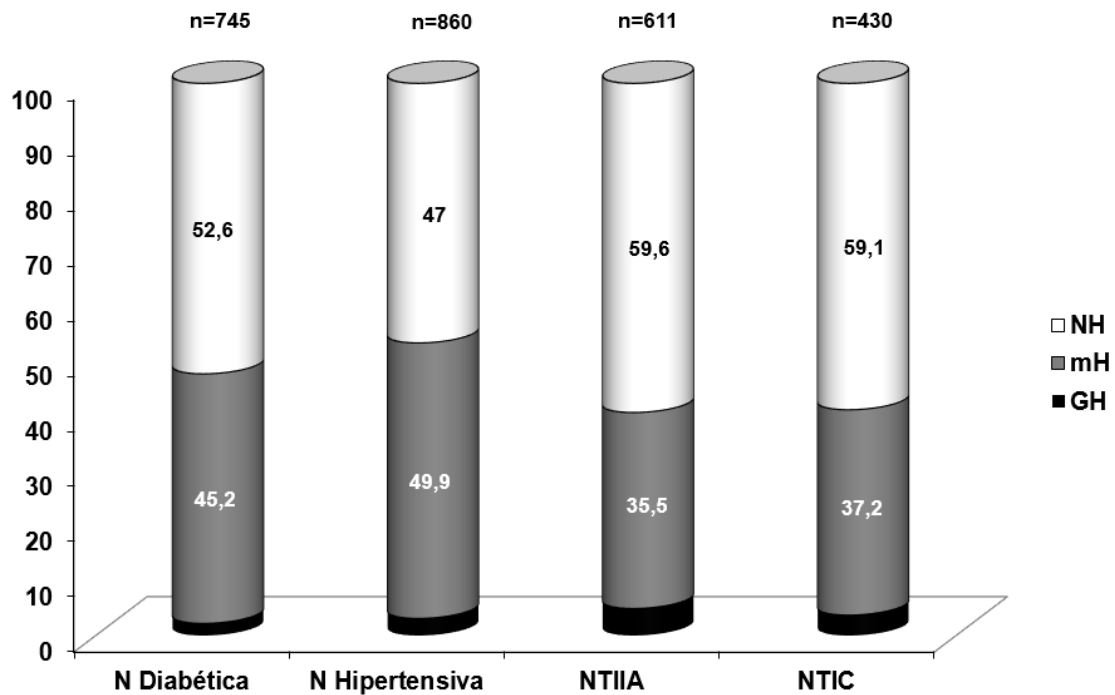


Los datos se presentan como porcentaje. GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Por otro lado, el 47% de los pacientes con Nefropatía Diabética (ND) asocian hematuria en el momento de la biopsia, así como el 53% de los pacientes con Nefropatía Hipertensiva (NH), el 41% de los pacientes con nefritis tubulointersticial inmunoalérgica (ATIN), así como el 41 de los pacientes con nefropatía tubulointersticial crónica.

Figura 13. Presentación de la hematuria en las Nefropatías tradicionalmente consideradas como no hematúricas.

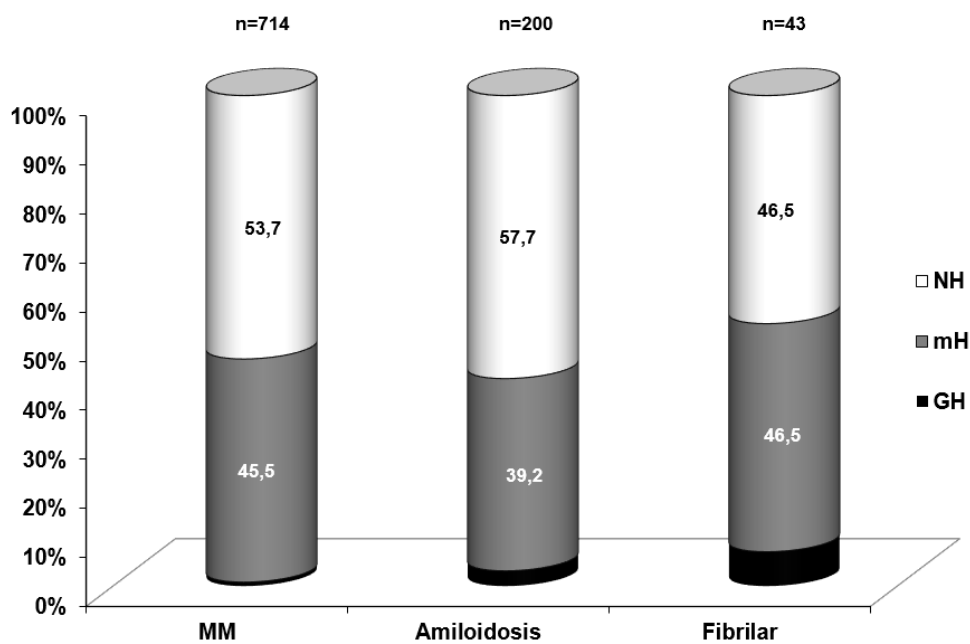


Los datos se presentan como porcentaje. GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; NTIIA, Nefritis tubulointersticial inmunoalérgica; NTIC, Nefritis tubulointersticial crónica.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Finalmente, encontramos que la mH es un hallazgo frecuente en las nefropatías por depósito, estando presente en 45% de los pacientes con Mieloma Múltiple, y el casi en el 40% de los pacientes con Amiloidosis y el 46% de los pacientes con Nefropatía Fibrilar.

Figura 14. Presentación de la hematuria en las Nefropatías por depósito.

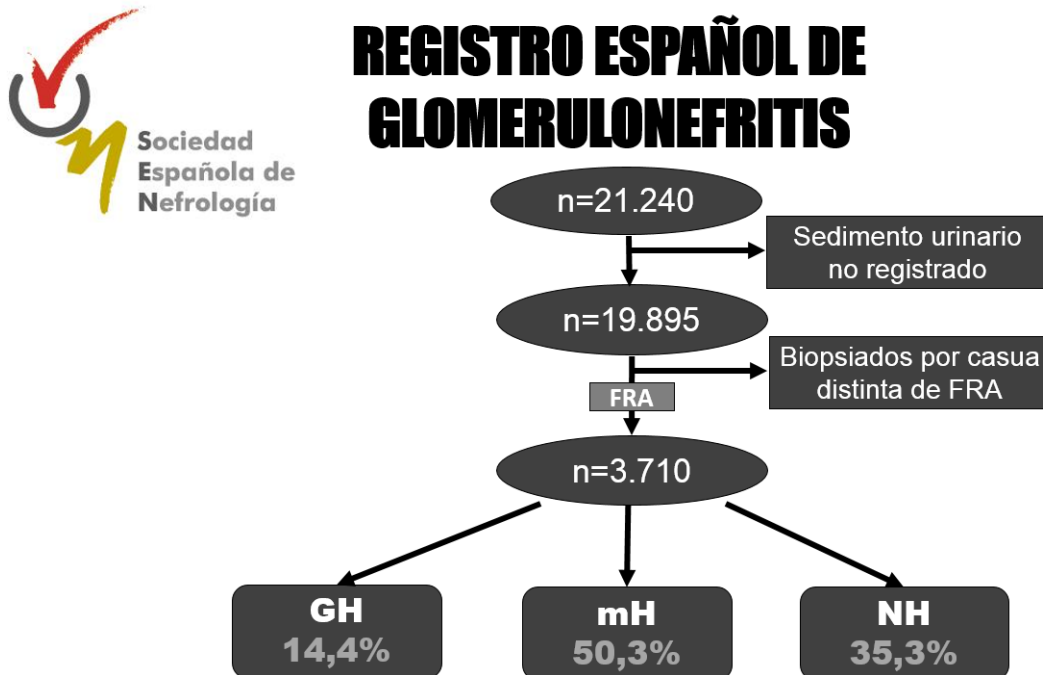


Los datos se presentan como porcentaje GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; MM, Mieloma Múltiple.

4.1.1. SUBANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA HEMATURIA Y EL FRACASO RENAL

Una vez excluidos los pacientes de los cuales no disponíamos de los datos sobre el sedimento urinario, seleccionamos a los pacientes biopsiados por FRA (n=3.710), de los cuales 534 presentaban GH y 1.850 mH (Figura 14).

Figura 15. Selección de los pacientes para el subanálisis de la asociación entre la hematuria y el fracaso renal.

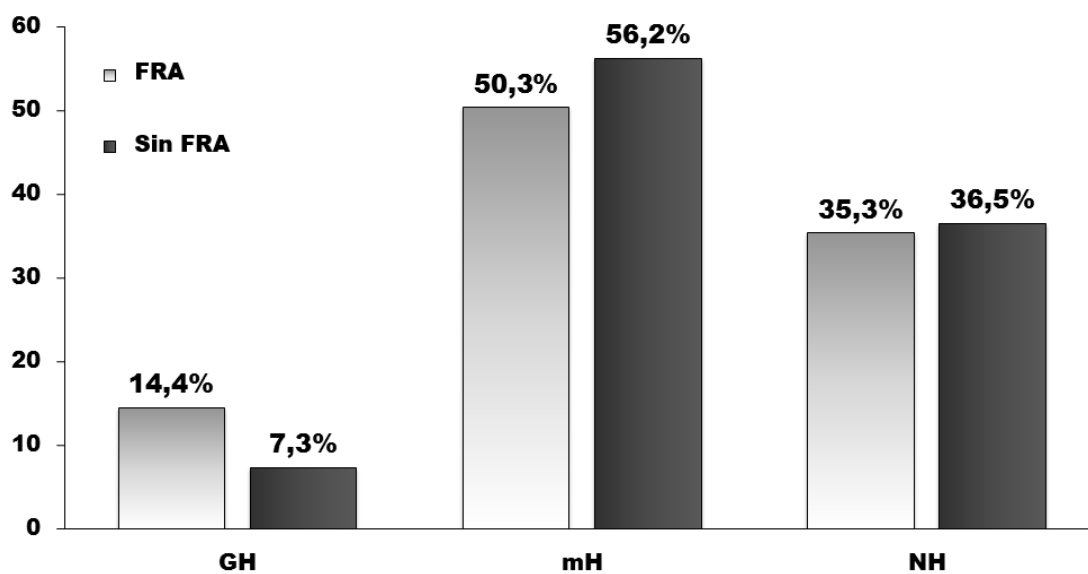


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Los pacientes con FRA presentan el mismo porcentaje de hematuria que los pacientes sin FRA (64,7% vs. 63,5%, respectivamente). Sin embargo, la prevalencia de GH entre los pacientes con FRA es el doble de la de los pacientes sin FRA (Figura 16).

Figura 16. Relación entre el porcentaje de tipo de hematuria y la presencia de Fracaso Renal Agudo (FRA).

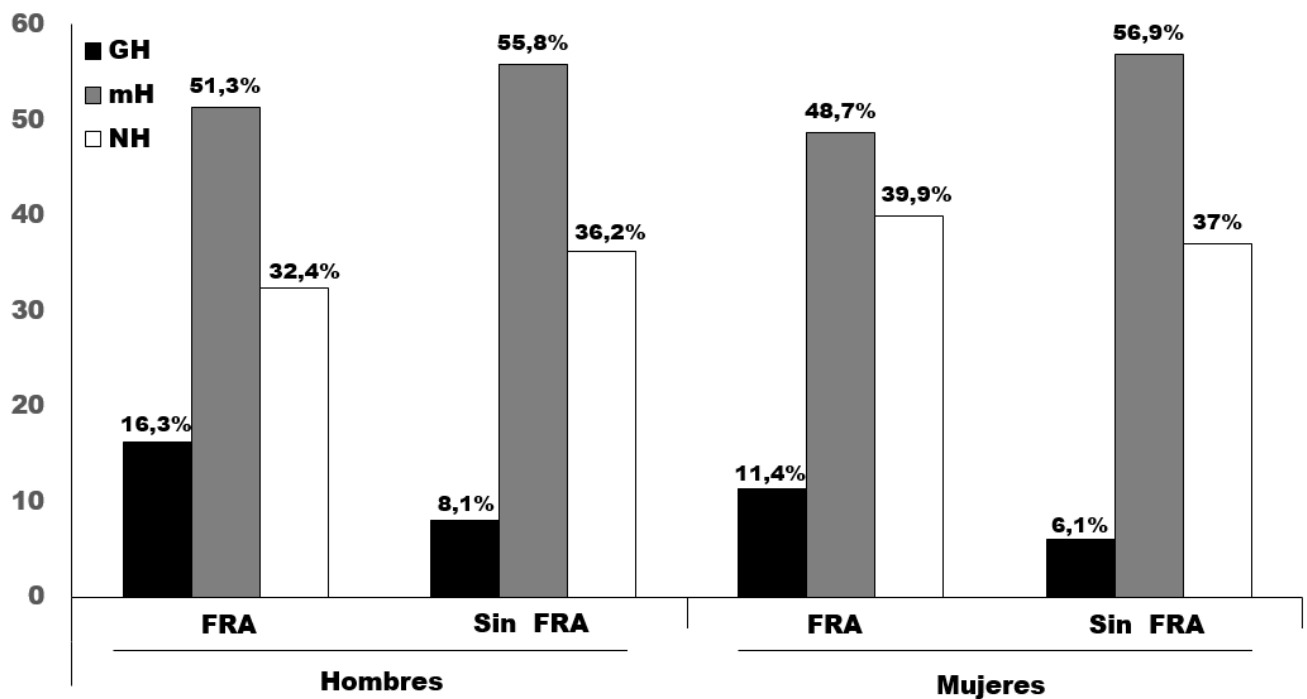


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; FRA, Fracaso renal Agudo.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Cuando estudiamos las diferencias en la prevalencia de la hematuria entre sexos, encontramos que entre los pacientes con FRA los hombres presentan hematuria más frecuentemente que las mujeres (67,6% vs. 60,1%) ($p < 0,05$), (Figura 17). Siendo los hombres con FRA los que presentan el mayor porcentaje de hematuria y GH de toda la cohorte.

Figura 17. Relación entre la prevalencia de hematuria en función de sexo y presencia de Fracaso Renal Agudo (FRA).

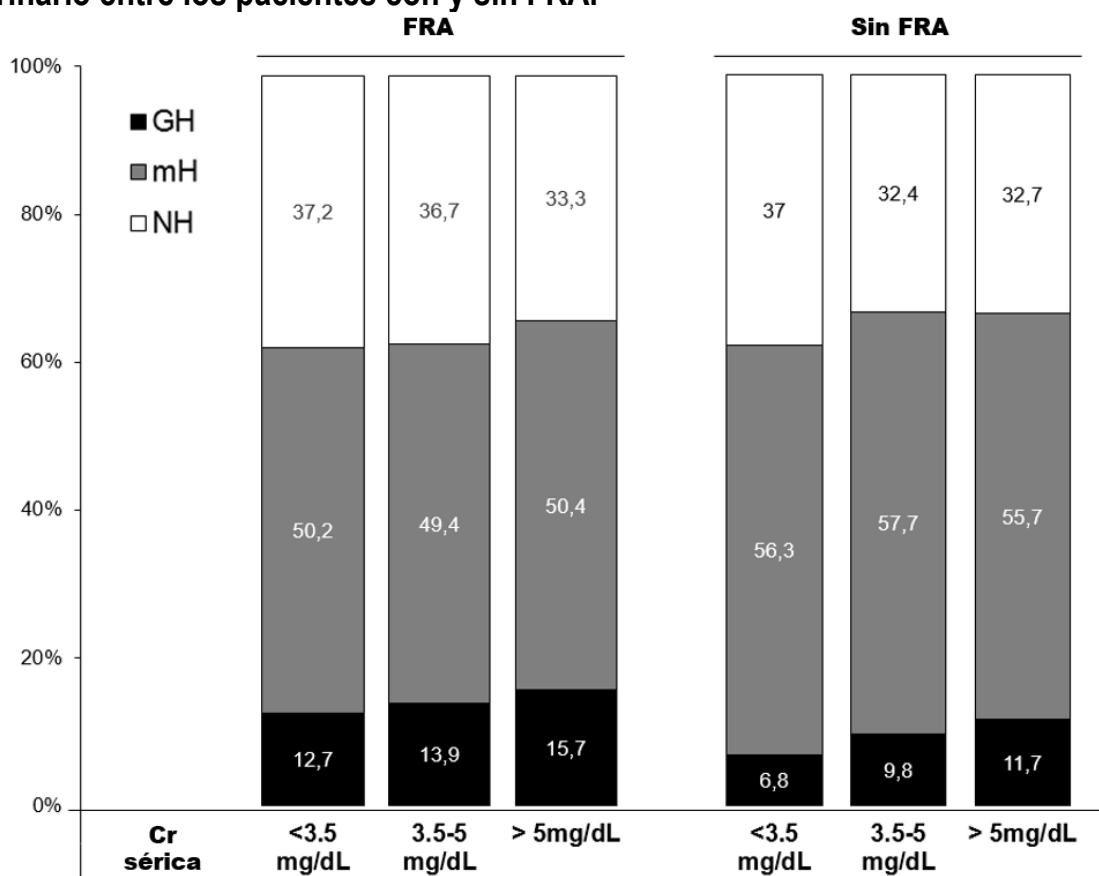


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; FRA, Fracaso renal Agudo.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Cuando dividimos a los pacientes según los niveles de creatinina (Cr) sérica observamos que, a medida que aumentaba la creatinina sérica de los paciente biopsiados, se incrementaba el porcentaje de pacientes con hematuria, independientemente de la causa de biopsia. Los pacientes con Cr>5 mg/dL biopsiados por FRA presentan una mayor prevalencia de GH (p<0,05), pero menor de mH, que los pacientes biopsiados por otras causas (Figura 18), sin diferencias en la prevalencia total de la hematuria entre los pacientes con y sin FRA.

Figura 18. Relación entre las cifras de creatinina sérica y el sedimento urinario entre los pacientes con y sin FRA.

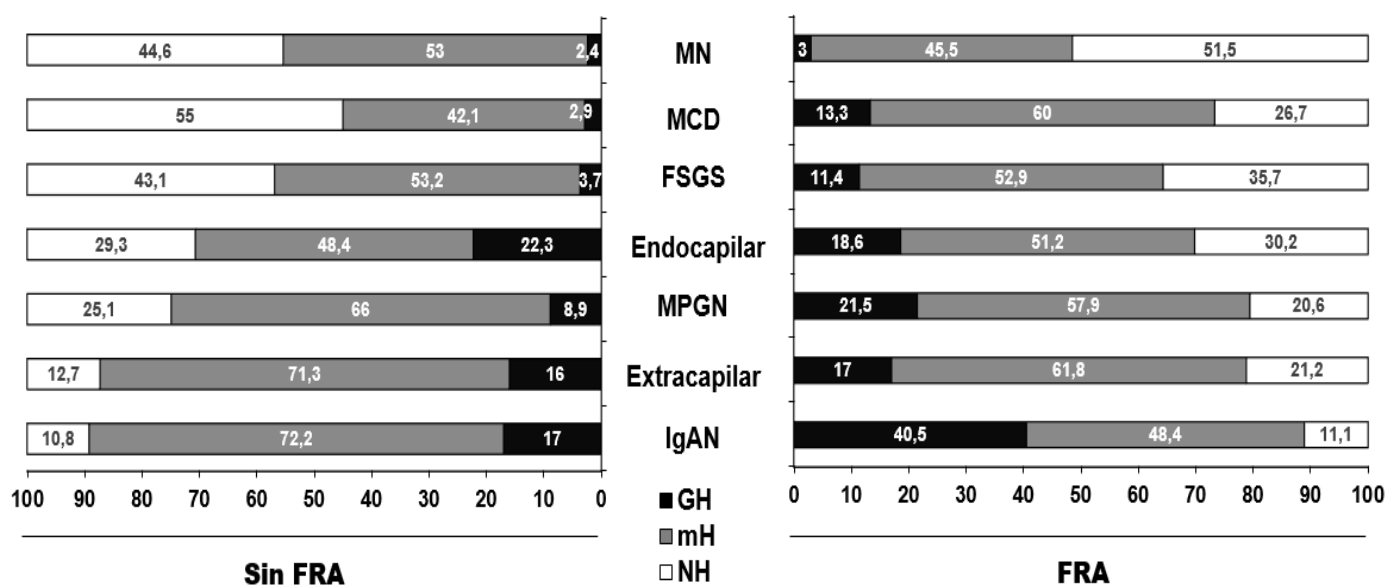


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria; FRA, Fracaso renal Agudo.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Finalmente al estudiar el sedimento de las glomerulonefritis primarias descubrimos que se asocian más frecuentemente hematuria cuando el síndrome clínico de presentación es el FRA comparadas con las que no presentan FRA (71,8% vs 68,4 % respectivamente), debido principalmente a una mayor prevalencia de GH entre las glomerulonefritis que se asocian a FRA (17,45% vs 10,45%) ($p < 0,05$). La IgAN y la MPGN presentan GH dos veces más frecuentemente cuando se asocian a FRA ($p < 0,05$), mientras que la FSGS y MCD presentan GH hasta 4 veces más frecuentemente en el seno de FRA ($p < 0,05$) (Figura 19).

Figura 19. Glomerulonefritis primarias según la presencia de FRA y grado de hematuria.

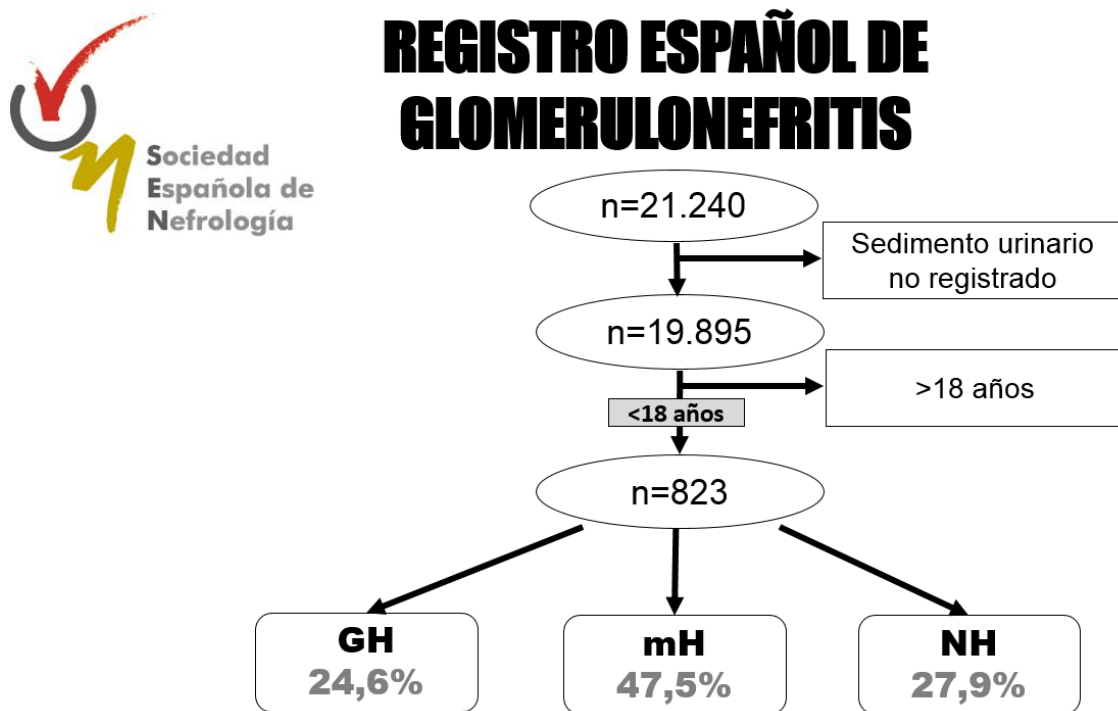


GH, Hematuria macroscópica; mH, Hematuria microscópica; NH, Sin Haematuria; IgAN, Nefropatía IgA; Extracapilar: GN Extracapilar; MPGN: GN Membranoproliferativa; FSGS: Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD; GN de Cambios Mínimos.

4.1.2. SUBANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN PACIENTES BIOPSIADOS MENORES DE 18 AÑOS

Una vez excluidos los pacientes de los cuales no disponíamos de los datos sobre el sedimento urinario, seleccionamos a los pacientes menores de 18 años (n=823), de los cuales 211 presentaban GH y 408 mH (Figura 16).

Figura 20. Selección de los pacientes incluidos en el subanálisis para estudio de la prevalencia de la hematuria entre los pacientes menores de 18 años.

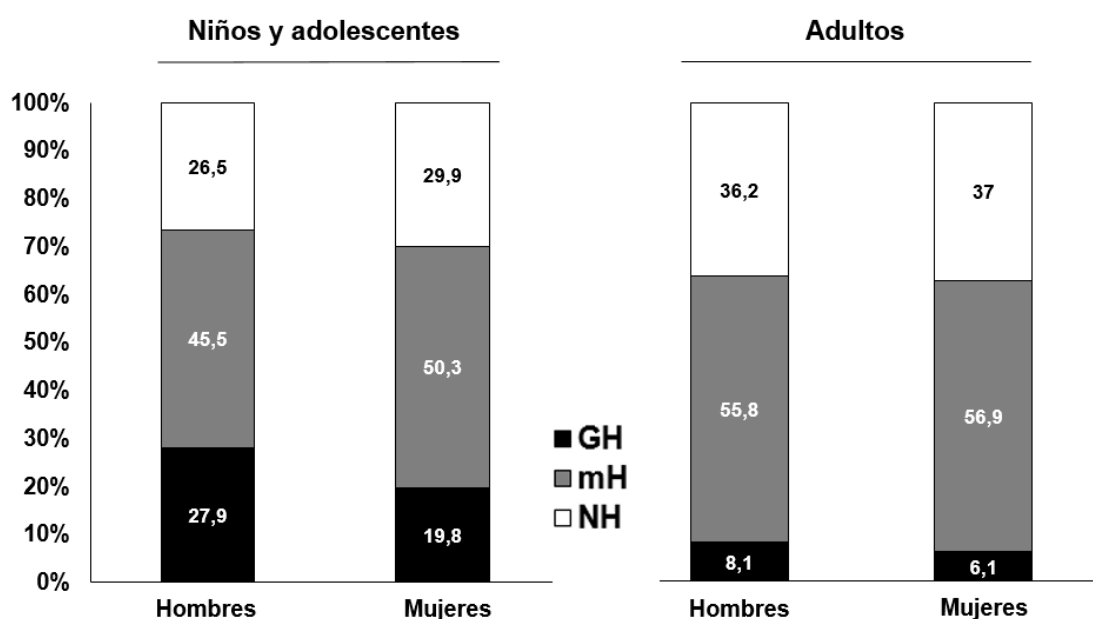


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Los pacientes menores de 18 años presentan GH con mayor frecuencia que los adultos (20,7% vs 8%). Estas diferencias son especialmente llamativas entre los varones <18 años quienes presentan GH 3,4 veces más frecuente que los varones adultos ($p<0,05$) (Figura 21), mientras las mujeres <18 años presentan GH 3,2 veces más frecuentemente que las mujeres adultas.

Figura 21. Relación entre el sexo y la hematuria entre pacientes mayores y menores de 18 años.

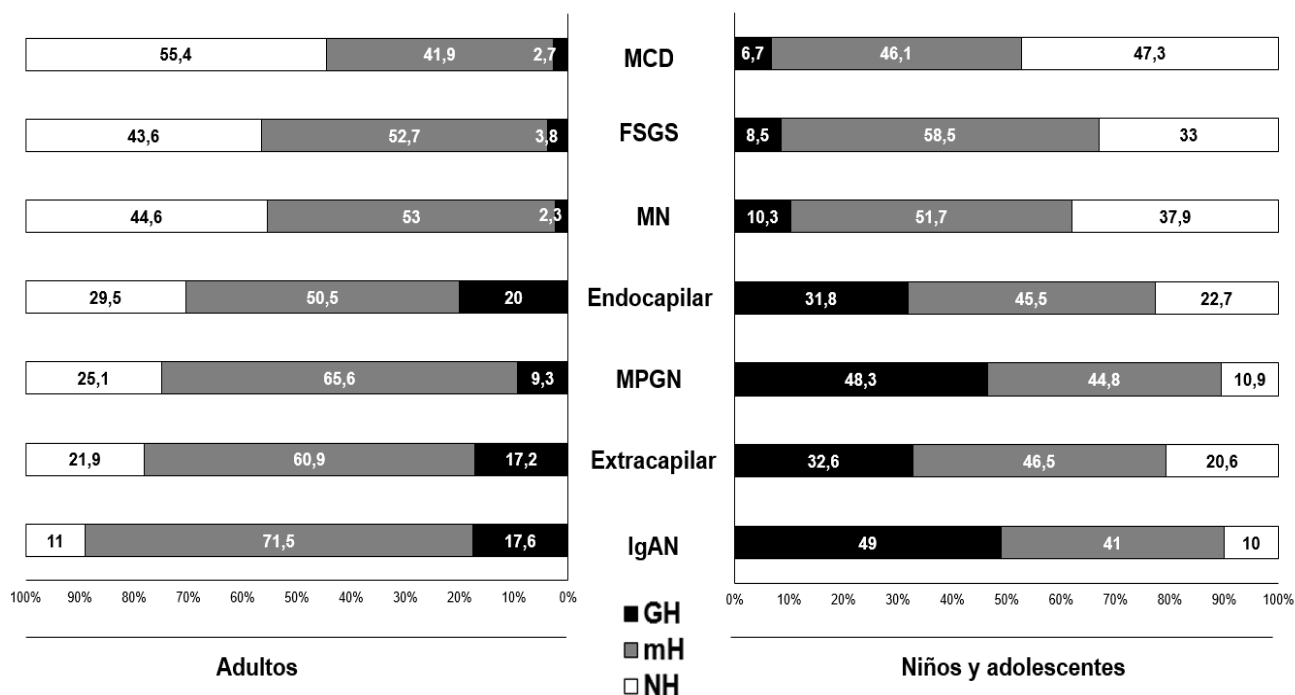


GH, hematuria macroscópica; mH, hematuria microscópica; NH, sin hematuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Las glomerulonefritis primarias de los niños y adolescentes son más hematóricas que las GN de los adultos (75,4% vs 66,5%), siendo más frecuente la GH (26,7% vs 10,4%). Los niños y adolescentes con IgAN presentan GH 3 veces más frecuente que los adultos, mientras que la GH es 5 veces más frecuente en niños con MPGN (Figura 22).

Figura 22. Glomerulonefritis primarias en <18 años y >18 años según la presentación de la hematuria.



GH, Hematuria macroscópica; mH, Hematuria microscópica; NH, Sin Haematuria; IgAN, Nefropatía IgA; Extracapilar: GN Extracapilar; MPGN: GN Membranoproliferativa; FSGS: Hialinosis Focal y Segmentaria; MN, GN Membranosa; MCD; GN de Cambios Mínimos.

4.2. LA HEMATURIA AUMENTA LA VELOCIDAD DE PROGRESIÓN DE LA ERC EN PACIENTES PROTEINÚRICOS

La pérdida media de función renal en la población de pacientes con ERC estudiados fue de $-1,12 \pm 9,38$ mL/min/1,73m²/año. Ninguno de los pacientes presentó un brote de hematuria macroscópica documentado durante el seguimiento. El diagnóstico etiológico de la ERC, fue en la mayoría de los casos presuntivo, siendo las prevalencias las que vienen representadas en la Tabla 11.

Tabla 11. Relación de las etiologías de la ERC en los pacientes con y sin hemoproteinuria.

Etiología de la ERCA	Número de pacientes		
	Total (n=71; %)	HP (n=31)	P (n=40)
Nefropatía diabética	19; 26,8%	9	10
Nefroangioesclerosis	15; 21%	4	11
Glomerular	10; 14,1%	5	5
Tubulointerstial	10; 14,1%	4	6
Desconocida	17; 24%	12	5

HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes están resumidas en la Tabla 12 según la presencia de hemoproteinuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Tabla 12. Características de los pacientes según la presencia de hemoproteinuria.

	HP (n=31)	P (n=40)	Todos (n=71)	p valor
<u>Características clínicas</u>				
Edad (años)	62,9±16,9	66,9±13,0	65,1±14,85	0,27
Sexo (Varón, %)	20(57,5)	23(64,5)	43(56,3)	0,68
Hipertensión (Sí, %)	26 (83,9)	36 (90)	62 (87,3)	0,34
Número de antihipertensivos (n)	2,1±1,5	2,7±1,5	2,5±1,5	0,11
Inhibidores de SRAA (Sí, %)	17(50)	22 (61,1)	39 (55,7)	0,24
Diabetes Mellitus (Sí, %)	12 (38,7)	14 (35)	26 (36,6)	0,47
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27,2±4,7	29,6±6,6	28,5±5,9	0,09
Índice de comorbilidad de Charlson	6,03±2,52	5,18±1,75	5,55±2,15	0,10
Número medio de determinaciones del eFG por paciente (n)	7,7±3,2	7,3±2,5	7,5±2,7	0,50
Seguimiento (meses)	11,56±5,74	12,17±5,1	11,9±5,35	0,79
<u>Niveles basales</u>				
Creatinina sérica (mg/dL)	3,32±0,64	3,13±0,66	3,2±0,65	0,23
eFG (mL/min/1,73m ²)	19,25±5,47	19,78±4,63	19,6±4,99	0,65
Fosfato sérico (mg/dL)	5,1 ±5,9	4,1±0,65	4,5±3,9	0,38
PTH sérica (ng/L)	203[101, 421]	166[124, 283]	185[115, 310]	0,83
Calcio sérico (mg/dL)	8,67±0,63	8,4±0,77	8,5±0,7	0,10
Hemoglobina sérica (g/dL)	12,4±1,7	11,8±1,4	12,1±1,56	0,11
Proteinuria (g/24 h)	1,11±1,69	0,89±1,38	0,98±1,51	0,55
Excreción urinaria de nitrógeno ureico (g/24h)	16,86±5,82	18,08±5,83	17,5±5,8	0,39
<u>Media de las determinaciones durante el seguimiento</u>				
Proteinuria (g/24 h)	1,06±1,33	0,99±1,27	1,02±1,29	0,81
Fosfato sérico (mg/dL)	4,17±0,77	3,98±0,56	4,07±0,66	0,22
PTH sérica (ng/L)	205[118, 466]	216[173, 322]	208[171, 333]	0,83
Descenso medio anual del eFG (mL/min/1,73m ² /año)	-3,76±8,68	0,92±9,49	-1,12±9,38	0,03

Resultados expresados como media± desviación estándar, n (%) o mediana [rango intercuartílico]; HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente; eFG: filtrado glomerular renal estimado; PTH: parathormona; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

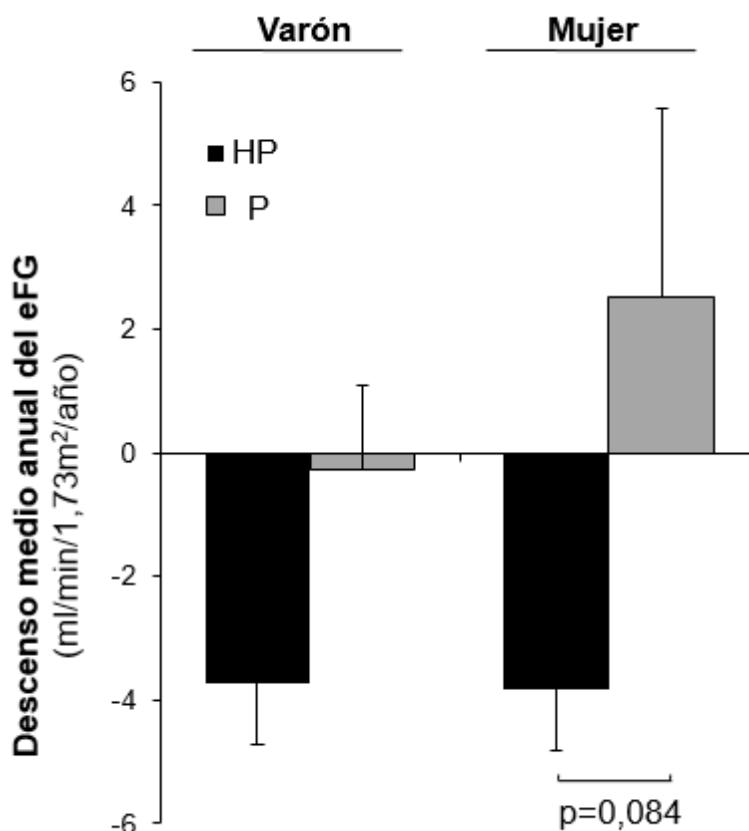
Once pacientes con HP se encontraban en tratamiento con ácido acetilsalicílico (32,4%) comparados con 14 pacientes con P exclusivamente (37,8%) ($p=0,41$). No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas, etiología de la ERCA o datos bioquímicos basales entre los pacientes HP o P. Durante el seguimiento 9 pacientes iniciaron técnicas de depuración extrarrenal del grupo de los pacientes con HP (29%) comparados con 8 de los P (20%) sin que existieran diferencias significativas entre ambos ($p= 0,27$).

Los pacientes con HP presentaban una mayor pérdida de la función renal comparados con los pacientes con proteinuria exclusivamente ($-3,8\pm 8,7$ vs. $0,9\pm 9,5$ mL/min/1,73m²/año), luego los pacientes con HP progresan significativamente más rápido a ERCT ($p=0,036$) (Tabla 12).

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Después analizamos el efecto de la hematuria sobre la pérdida de eFG según los sexos, y encontramos que los pacientes con HP progresan más rápido que los pacientes con P independientemente del sexo (Figura 23). Las mujeres con HP tienden a descender eFG mientras que aquellas con P exclusivamente tienden a permanecer con función renal estable, aunque no fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($-3,83 \pm 7,3$ vs. $2,52 \pm 12,5$ mL/min/1,73m²/año, $p=0,084$) (Figura 23).

Figura 23. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según sexo y la presencia de hematuria.

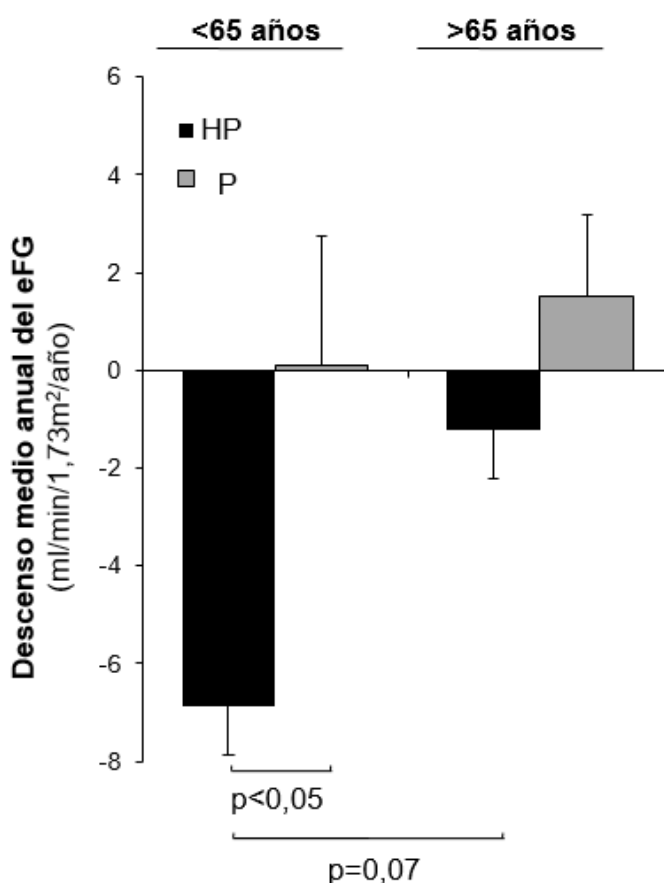


Los valores están expresados como media \pm error estándar de la media. HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Encontramos interacciones significativas entre la presencia de hematuria y la tasa de descenso anual del eFG en función de la edad de los pacientes. El efecto de la hematuria sobre la velocidad de progresión de la ERC fue observado de manera significativa en pacientes < 65 años ($-6,8 \pm 9,9$ [HP] vs. $0,1 \pm 11,7$ [P] mL/min/1,73m²/año, $p < 0,05$), pero no en pacientes >65 años ($-1,2 \pm 6,8$ [HP] vs. $1,5 \pm 7,7$ [P] mL/min/1,73m²/año) (Figura 24). Así mismo, los pacientes con jóvenes parecen ser más sensibles al efecto de la hematuria, que los pacientes mayores, aunque esta tendencia no alcanza significación estadística ($-6,8 \pm 9,9$ vs. $-1,2 \pm 6,8$ mL/min/1,73m²/año respectivamente, $p = 0,07$). Los pacientes >65 años con proteinuria exclusivamente tienden a permanecer estables o incluso mejorar la función renal (Figura 24).

Figura 24. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según grupos de edad y la presencia de hematuria.



Los valores están expresados como media \pm error estándar de la media. HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los niveles medios de proteinuria, fósforo sérico o PTH entre los pacientes HP y P según la edad (Tabla 13).

Tabla 13. Diferencias en los datos analíticos según la edad y la presencia de hematuria.

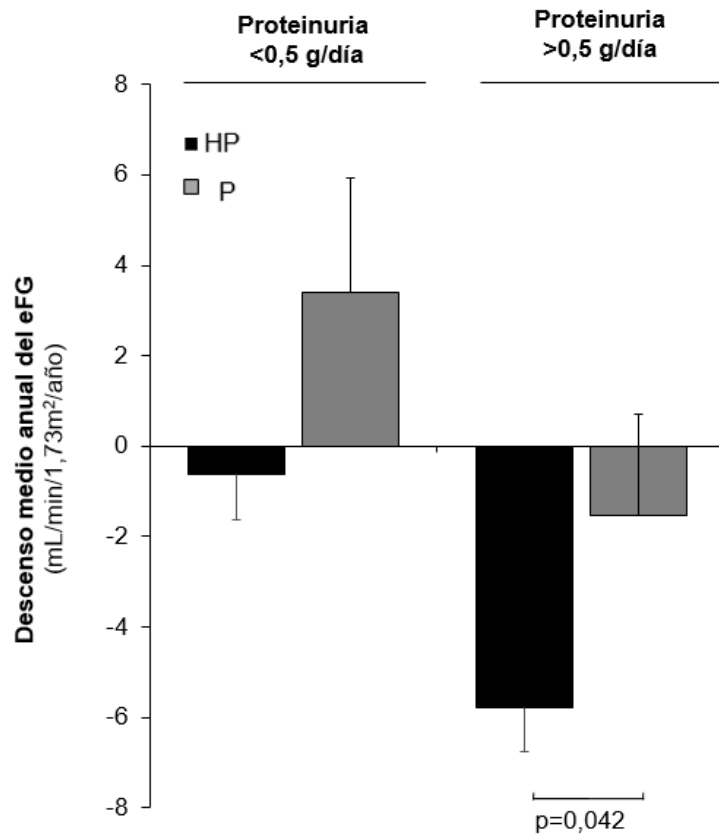
Datos analíticos	<65 años			>65 años		
	HP (n=14)	P (n=17)	p valor	HP (n=17)	P (n=23)	p valor
Descenso medio						
anual del eFG (mL/min/1,73m ² /año)	-6,9±9,9	0,1±11,7	<0,05	-1,2±6,8	1,5±7,68	0,25
Proteinuria media (g/24 h)	1,37±1,7	1,31±1,27	0,66	0,80±0,9	0,74±1,23	0,87
Fósforo sérico medio (mg/dL)	4,29±0,96	4,02±0,50	0,31	4,08±0,58	3,95±0,62	0,50
PTH sérica media (ng/L)	199 [140, 329]	225 [134, 315]	0,52	207 [118, 174]	214 [179, 333]	0,22

Los resultados están expresados como media ± desviación standard o mediana [rango intercuartil]. HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

El efecto dañino de la hematuria sobre la pendiente de progresión de la enfermedad renal crónica fue encontrado en pacientes con proteinuria >0,5 g/día (-5,7±6,4 [HP] vs. -1,37±7,9 [P] mL/min/1,73m²/año, p<0,05), sin embargo no se encontraron diferencias en los pacientes con proteinuria <0,5 g/24 h (-0,62±7,4 [HP] vs. 3,4±11,1 [P] mL/min/1,73m²/año) (Figura 25).

Figura 25. Diferencias en la pendiente anual de progresión del eFG según grado de proteinuria y la presencia de hematuria.



Los valores están expresados como media ± error estándar de la media. HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

No se encontraron diferencias entre los pacientes con HP o P en los niveles medios de proteinuria, fósforo sérico, PTH, sexo o historia de hipertensión en los 2 grupos de proteinuria durante el seguimiento (proteinuria <0,5 g/día o >0,5 g/día) (Tabla 14).

Tabla 14. Diferencias en los datos analíticos según los niveles de proteinuria y la presencia de hematuria.

Datos analíticos	Proteinuria < 0,5 g/ 24 h			Proteinuria > 0,5g /24 h		
	HP (n=18)	P (n=19)	p valor	HP (n=16)	P (n=17)	p valor
Sexo (varón)	13 (57,9%)	11 (72,2%)	0,49	9(56,3%)	10 (58,8%)	0,58
Hipertensión (Sí)	14 (77,8%)	17 (89,5%)	0,41	14(87,5%)	16(94,1%)	0,6
Pendiente anual de la caída del eFG (mL/min/1,73m ² /año)	-1,5±9,4	3,4±11,1	0,15	-5,7±6,4	-0,62±7,4	0,042
Proteinuria media (g/24 h)	0,18±0,16	0,12±0,17	0,29	1,85±1,47	1,95±1,13	0,84
Fosfato sérico medio (mg/dL)	4,02±0,53	3,9±0,57	0,46	4,05±0,61	4,3±0,9	0,33
PTH sérica media (ng/L)	234 [114, 340]	196 [173, 295]	0,71	232 [178,484]	219 [148, 329]	0,34

Los resultados están expresados como media ± desviación standard o mediana [rango intercuartil]. HP, Hemoproteinuria; P, proteinuria exclusivamente.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

El análisis univariante mostró que la pendiente de la tasa de progresión de la ERC se asocia inversamente con los niveles de fósforo sérico, niveles de PTH sérica, la proteinuria y la hematuria, y directamente con los niveles séricos de calcio (Tabla 15). No se encontraron diferencias significativas según la edad, el sexo, la hipertensión, el número de fármacos antihipertensivos, o la excreción urinaria de nitrógeno ureico en 24 horas en la velocidad de progresión de la ERC.

Tabla 15. Análisis univariante de los factores asociados con la velocidad de progresión de la ERC.

	β	95% CI	p value
Edad (años)	0,09	-0,06, 0,24	0,24
Sexo (Varón)	1,90	-2,655, 6,45	0,41
Hipertensión (Sí)	2,07	-4,633, 8,78	0,54
Proteinuria media (g/24 h)	-2,89	-4,502, -1,29	<0,001
Fósforo sérico medio (mg/dL)	-5,24	-8,393, -2,09	0,001
PTH media sérica (ng/L)	-0,02	-0,03, -0,01	0,010
Calcio medio sérico (mg/dL)	4,64	0,37, 8,92	0,033
Excreción urinaria de nitrógeno ureico (g/24h)	0,27	-0,12, 0,66	0,18
Antihipertensivos (Sí)	-0,33	-1,81, 1,15	0,66
Hemoproteinuria (Sí)	-4,69	-9,05, -0,32	0,035

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Para clarificar si la hematuria es un factor de riesgo independiente de progresión de la ERC hicimos un análisis de regresión múltiple. Las variables que salieron significativas en el análisis univariante (niveles de fósforo y calcio séricos, niveles de PTH sérica y proteinuria), así como la presencia de hematuria fueron incluidas en el análisis de regresión multivariante. En este modelo, la proteinuria media ($\beta=-2,47$ $p<0,005$), la PTH sérica media ($\beta =-4,83$, $p<0,005$) y la hematuria ($\beta=-4,316$, $p<0,05$) persistieron como factores independiente del descenso del eFG (Tabla 16).

Tabla 16. Regresión lineal multivariante de los factores asociados con la velocidad de progresión de la ERC.

	β	95% CI	p valor
Proteinuria media (g/24 h)	-2,47	-3,96, -0,99	0,001
PTH sérica media (ng/L)	-4,83	-7,82, -1,85	0,002
Hemoproteinuria (Si)	-4,32	-8,09, -0,54	0,026
Intercept	29,38	13,29, 45,47	0,001

Adjusted R²= 0,2907.

CAPÍTULO 5.

DISCUSIÓN

5.1. LA PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS

Entre los pacientes que fueron sometidos a biopsia de riñones nativos en el Registro Español de Glomerulonefritis, encontramos una elevada prevalencia de hematuria glomerular, principalmente microscópica. La hematuria fue más prevalente en varones y en jóvenes. La hematuria macroscópica fue más frecuente en varones durante la niñez y adolescencia, y ésta se asoció a fracaso renal agudo. La hematuria microscópica se observó fundamentalmente en adultos en el contexto de síndrome nefrótico.

Nuestros resultados respecto a la presentación clínica e histología de los pacientes que se someten a biopsia renal son similares a los publicados previamente en otros países Europeos^{81,82,83}, siendo el síndrome nefrótico la causa más frecuente de biopsia renal^{84, 85, 86,87}. La glomerulonefritis primaria más frecuente en nuestro estudio así como en el resto del mundo es la IgAN^{81, 82, 86, 88}, aunque se han descrito diferencias en la incidencia de las glomerulonefritis en distintas áreas geográficas debido a diferencias socioeconómicas. Así, la MPGN es la glomerulonefritis primaria más frecuente en Europa del Este⁸⁹ y el África subsahariana⁸⁶, mientras que la incidencia de la GN Endocapilar, también conocida como postinfecciosa ha desaparecido prácticamente en los países desarrollados desde la introducción del uso de antibióticos.

Aunque la utilización de la hematuria como un marcador de lesión renal está en desuso y las guías clínicas sobre su valor son contradictorias⁷⁶; sin embargo nuestro trabajo demuestra que la amplia mayoría de los pacientes con alteraciones en otros marcadores de enfermedad renal, los cuales justifican la biopsia renal, presentan hematuria. Los hematíes dismórficos en orina indican la presencia de una disfunción de la barrera de filtración glomerular, y por tanto, lesión glomerular. La hematuria es por tanto, un marcador urinario de daño glomerular, frecuentemente asociado a otros indicadores de lesión renal como los niveles de creatinina sérica y proteinuria. Así mismo, la hematuria y su intensidad podrían ser marcadores de agresividad de la enfermedad renal, dado que los pacientes biopsiados por FRA asocian hematuria macroscópica con mayor frecuencia que los pacientes biopsiados por otras causas. En esta misma línea, los pacientes con severa alteración de función renal (es decir, creatinina > 5mg/dL) asocian con mayor frecuencia e intensidad hematuria, independientemente de la causa

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

de la biopsia. Más allá, las glomerulonefritis primarias suelen ser más hematóricas cuando su síndrome de presentación clínico es el FRA. En nuestra opinión, todo paciente con hematuria persistente debe ser cuidadosamente estudiado para identificar la presencia de glomerulonefritis primarias y secundarias, tal y como sugiere el trabajo de Vivante et al¹⁷.

Por otro lado, dado que en actualidad no existe un consenso sobre los criterios de biopsia renal^{21,76,90}, parece razonable investigar las implicaciones de los marcadores urinarios en la progresión de la ERC para esclarecer sus indicaciones. Recientemente, Gutiérrez et al. basándose en el pronóstico observado en pacientes con IgAN, sugiere que la biopsia podría ser un procedimiento innecesario en pacientes con hematuria persistente y mínima proteinuria⁵⁹, pero necesario en pacientes con brotes de GH^{55,55}. En la misma línea las guías de GN recomiendan repetir la biopsia renal en pacientes con IgAN en los que persiste más de 5 días el FRA debido a un brote de GH⁷⁶. Por ello, creemos justificado biopsiar toda mH que asocie a FRA, brote de hematuria macroscópica, proteinuria severa o cilindros hemáticos. Del mismo modo, toda GH de origen glomerular se debería biopsiar siempre que no pueda ser atribuible a anticoagulación excesiva (WRN).

La incidencia real de la hematuria glomerular es incierta, y su prevalencia en los pacientes sometidos a biopsia solo ha sido descrito en profundidad en el registro de biopsias checo, realizado en una cohorte de 4.004 pacientes, donde el 75,8% de los mismos presentaban hematuria (mH 65,9% y GH 9,2%)²². En nuestro trabajo encontramos una prevalencia menor de la hematuria (63,7%), principalmente secundaria a un menor porcentaje de mH (55,5%). Estas discrepancias entre ambas series puede ser explicadas por las diferencias de edad de los estudios, dado que cohorte checa es 10 años más joven que la nuestra (37,9 vs. 48,3 años respectivamente), donde 1 de cada 4 pacientes tiene menos de 18 años (comparado con nuestro 1 en 25).

En nuestro trabajo observamos que la prevalencia de la hematuria, principalmente la mH, descendió progresivamente durante los 20 años del registro. Esta reducción, en línea con el envejecimiento de la población y la reducción en el eFG de los pacientes biopsiados, sugieren que existen unos criterios cada vez más conservadores y restrictivos de biopsia renal. Así, en la actualidad, solamente se biopsian pacientes jóvenes cuando presentan un deterioro significativo de la función renal o una proteinuria nefrótica, independientemente de la presencia de hematuria.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La hematuria es más frecuente en niños y adolescentes, especialmente la GH. De acuerdo con nuestros datos, los brotes de GH se han descrito más frecuentemente en niños con IgAN²⁰ y GN Endocapilar⁹¹, y prácticamente el 75% de los pacientes IgAN que se debutan en la infancia lo hacen con un brote de hematuria macroscópica³⁵. El repunte en la prevalencia de la hematuria observada en población mayor (entre 66 y 80 años) en nuestro estudio puede ser atribuido al aumento de la incidencia en esta población de las GN Extracapilares^{81,92,93}, las cuales según hemos descrito asocian hematuria muy frecuentemente, especialmente la GH.

La hematuria parece ser más frecuente en varones^{20, 21}, con un ratio de 2:1 en hombres jóvenes¹⁷. Sin embargo, la hematuria es más frecuente en mujeres con TBMN²² y en algunas GN mediadas por inmunocomplejos como la LN⁸². En las enfermedades congénitas como el síndrome de Alport o la enfermedad de Fabry, la transmisión genética ligada al cromosoma X explica la mayor prevalencia de varones hematóricos. Sin embargo, en el resto de patologías se desconoce la causa de esta mayor tendencia a la hematuria en los varones. Por otro lado, tampoco se conoce la causa por la cual los varones hematóricos tienden a progresar más rápidamente que las mujeres hematóricas en el síndrome de Alport³⁶, TBMN, glomerulopatía C3²¹ y la enfermedad de Fabry, pero no en la IgAN. Más allá, hemos encontrado también una mayor prevalencia de GH en varones, y las implicaciones pronósticas negativas de la GH han sido descritas en la glomerulopatía C3³⁶ y el síndrome de Alport²¹.

Aunque la génesis de la hematuria permanece incierta, la mH podría ser debida al paso de hematíes por vía transcelular entre las células endoteliales^{24,40}. Las agresiones en la BFG serían capaces de cambiar radicalmente su permeabilidad, permitiendo la extravasación masiva de proteínas, lo cual es una característica del síndrome nefrótico, y por tanto, también podrían modificar la permeabilidad de la BFG a los hematíes. Esta hipótesis podría explicar la frecuente asociación entre síndrome nefrótico y hematuria (55-66%), observada tanto en nuestra cohorte como en la de Rychlík et al. ²². Por otro lado, lesiones más graves, tales como rupturas o agujeros en la pared del capilar glomerular, se han observado en pacientes con GH^{24,45} las cuales que podrían explicar la alta prevalencia de GH en pacientes con FRA (31,5%). A su vez, el FRA es una complicación frecuente observada en pacientes con brotes de GH⁷², con una incidencia del 30% de los pacientes con IgAN⁹⁴.

La hematuria ha sido clásicamente considerada como un signo característico de ciertas patologías glomerulares como la IgAN, la GN Endocapilar, MPGN o las GN Extracapilares, pero

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

excepcional en otras como la MCD, MN o la FSGS. Sin embargo, las revisiones sistemáticas no han descrito la prevalencia de la hematuria^{95,96}, ni siquiera en la IgAN³⁶²⁰. La hematuria es el rasgo distintivo de la IgAN, que normalmente se presenta como mH persistente aislada, con brotes de GH clásicamente asociados a infecciones de vías respiratorias superiores o gastroenteritis. La prevalencia de la hematuria en la IgAN ha sido estimada en el 90% de los pacientes con deterioro de la función renal, y casi el 75% de los pacientes con función renal conservada⁹⁷. De forma similar, la hematuria es un signo habitual en la GN Endocapilar^{91,98}, las GN Extracapilares²² y la MPGN³⁷. Por otra parte, nuestro trabajo corrobora previos hallazgos sobre la elevada prevalencia de hematuria en las glomerulonefritis tradicionalmente consideradas como no hematóricas (MN, FSGS y MCD)^{99,100} sugiriendo que una lesión de la BFG que es capaz de producir proteinuria severa también podría permitir la extravasación de los hematíes.

Existen muy pocos trabajos que hayan analizado la prevalencia de la hematuria en glomerulonefritis secundarias. La presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario, pero no la hematuria, se considera un criterio de lupus eritematoso sistémico¹⁰¹. Por otro lado, la hematuria es un hallazgo frecuente en el sedimento de los pacientes con NL¹⁰², y ha sido propuesta con un marcador de actividad de la enfermedad¹⁰³, asociado con la aparición de la GN rápidamente progresiva^{102,104}. Pero a pesar de ello, la microhematuria no parece ser un buen marcador de respuesta al tratamiento¹⁰⁵ o del pronóstico renal¹⁰⁶ en pacientes con NL.

En nuestro estudio hemos encontrado una elevada prevalencia de hematuria (40%) en pacientes con nefropatías tubulointersticiales, como la nefritis tubulointersticial inmunoalérgica (NTIIA) y la nefropatía tubulointersticial crónica. Aunque este hallazgo es del todo inesperado, Fogazzi et al. describieron recientemente la presencia de hematuria en el 47,6% de los pacientes con NTIIA⁴⁶, con una elevada prevalencia de cilindros hemáticos (26,7%). Este grupo sugiere que los cilindros hemáticos en túbulo renales y en orina podrían deberse a una inflamación intersticial, que a su vez podría lesionar los vasa recta intersticiales permitiendo la extravasación de los hematíes a través de los gaps de la membrana basal tubular⁴⁶. Un mecanismo similar se ha propuesto para explicar la hematuria en la anemia falciforme⁴⁷.

Todos estos hallazgos, señalan que son necesarios nuevos estudios que analicen la prevalencia de la hematuria en pacientes con ERC así como mejorar las técnicas para su mejor

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

detección y cuantificación, que permitan conocer el valor pronóstico de la hematuria y plantear estrategias terapéuticas idóneas.

5.2. LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE ERCA EN PACIENTES PROTEINURICOS

Este trabajo demuestra que la hematuria es un factor predictor independiente sobre el deterioro del filtrado glomerular estimado en pacientes con ERC avanzada. Además, encontramos que el efecto de la hematuria sobre la velocidad de progresión de la ERC es mayor en pacientes jóvenes con altos niveles de proteinuria.

Recientes estudios sugieren que la presencia de hematuria tiene consecuencias negativas sobre la ERC^{17,55}. Por un lado, se ha descrito como la GH es capaz de inducir tanto FRA como empeorar el pronóstico renal a largo plazo en pacientes con IgAN y WRN^{55, 73}. En la misma línea, la presencia de mH aislada en adolescentes aumenta 18 veces el riesgo de padecer ERCT a los 20 años de seguimiento¹⁷ y en pacientes nefrectomizados se considera un factor de riesgo sobre proteinuria y ERC a los 2,3 años tras la nefrectomía⁵⁸. Goto et al. describieron que la hematuria moderada (definida como entre 1 y 29 hematíes/campo) es el mejor predictor de deterioro de función renal en pacientes con eFG > 60ml/min/1,73m² sin proteinuria severa (<100 mg/dL) a los 10 años del seguimiento⁶⁶, por ello incluyeron la hematuria dentro del algoritmo pronóstico de la IgAN⁶⁵. A pesar de ello, existen trabajos contradictorios, por lo que el verdadero impacto de la mH sobre la progresión de la ERC parece incierto ^{107,108}.

En nuestro estudio encontramos que la hematuria se asocia significativamente con un deterioro acelerado de la función renal en pacientes con nefropatía en grado muy avanzado. Este es el primer estudio que analiza el valor de la hematuria como predictor renal en pacientes con ERC avanzada. En nuestro estudio la influencia de la hematuria sobre la progresión de la ERC se mantuvo significativa tras ajustar por otros factores de riesgo, incluida la proteinuria. Estos datos sugieren que la hematuria puede ser un marcador de actividad del daño glomerular en pacientes con ERC, por ello, la desaparición de la hematuria ha sido propuesta como un marcador de remisión de la IgAN⁶⁷ y es utilizado rutinariamente en los ensayos clínicos sobre su tratamiento^{68, 69}.

La reducción del eFG se considera parte del proceso fisiológico asociado al envejecimiento¹⁰⁹. Sin embargo, la progresión de la ERC en ancianos es más lenta,

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

probablemente por que presentan una clínica menos agresiva, con proteinuria usualmente más ligera y unas cifras de tensión arterial más fácilmente controlables¹¹⁰. Todo ello, podría explicar los resultados encontrados en nuestro trabajo, donde los pacientes hemoproteinúricos mayores de 65 años progresan más lentamente que los pacientes de menos de 65 años. Numerosos estudios sugieren que la hematuria es más intensa y recurrente en estadios iniciales de ERC (estadios 1 al 3) y que éstos podrían ser indicativos de brotes de actividad de la patología glomerular. Así los brotes de hematuria macroscópica son más frecuentes en estadios iniciales de la IgAN, cuando la glomeruloesclerosis no está presente³⁵, lo que explicaría por qué ninguno de nuestros pacientes con ERC avanzada presentó ningún brote de hematuria macroscópica durante el seguimiento. Desde estos estadios iniciales, los brotes de hematuria progresarían hacia una hematuria persistente de bajo grado, observado en ERCA secundaria a las lesiones histológicas crónicas (como la fibrosis), manteniendo el estrés inflamatorio y promoviendo la progresión de la ERC. Todo ello parece indicar que la hematuria es un factor de riesgo de progresión de la ERC.

La ERC es más frecuente en hombres, y a su vez el sexo masculino se ha considerado tradicionalmente como un factor de riesgo de progresión de la ERC. De acuerdo con estudios previos^{17,21}, nuestros datos confirman que la presencia de la hematuria es más frecuente en varones. Por otro lado, no hemos encontrado diferencias significativas en la progresión de los pacientes con HP según el sexo, pero si hemos observamos que las mujeres sin hematuria tienden a parecer con el mismo eFG durante el seguimiento. Los varones hematúricos presentan peor pronóstico que mujeres hematúricas en AS, TBMN, Glomerulopatía C3 (nefropatía CFHR5)²¹, enfermedad de Fabry¹¹¹, pero no en IgAN²⁰.

La hematuria puede inducir daño glomerular mediante los efectos citotóxicos, oxidantes e inflamatorios de la hemoglobina y las moléculas relacionadas con la hemoglobina, como el grupo hemo y el hierro^{112,113}. Este estado pro-oxidante y pro-inflamatorio podría explicar el rápido deterioro de la función renal observado en los pacientes con ERC y hematuria. Por otro lado, hemos observado que el efecto nefrotóxico de la hematuria es más intenso en pacientes con proteinuria elevada. La capacidad de la proteinuria de inducir estrés oxidativo e inflamatorio podría maximizar el efecto dañino de la hematuria y éste, a su vez, acelerar la progresión de la ERC, tal y como hemos observado en nuestro estudio.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

La hematuria podría ser por tanto un factor de riesgo independiente de progresión del deterioro de función renal en pacientes proteinúricos con ERCA, cuyo impacto parece más intenso en pacientes jóvenes con proteinuria elevada.

CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES GENERALES

La hematuria glomerular es un hallazgo frecuente en pacientes con patología renal, tanto en estadios iniciales de la enfermedad, en los que se suele realizar biopsia renal, como en estadios más avanzados.

La elevada prevalencia de hematuria glomerular observada en los pacientes sometidos a biopsia renal por fracaso renal agudo sugiere que la hematuria es un marcador de actividad de la enfermedad renal. Esta hipótesis queda reforzada por nuestro hallazgo de deterioro acelerado de la función renal en pacientes con ERCA que presentan a la vez proteinuria y hematuria, comparado con los pacientes que solamente presentan proteinuria. La hematuria es pues, un marcador de actividad de la enfermedad renal, incluso en estadios avanzados de la misma.

La hematuria glomerular debe ser interpretada como un marcador de agresividad de la enfermedad renal, dado que los pacientes biopsiados por fracaso renal agudo presentan hematuria con más frecuencia que los biopsiados por otras causas y sobre todo, porque los pacientes que presentan hematuria deterioran más rápidamente su función renal.

La hematuria en pacientes jóvenes debe ser estudiada de forma más exhaustiva, debido a una mayor prevalencia de hematuria en este grupo, especialmente GH, sugiriendo que la hematuria pueda ser un signo precoz de desarrollo de enfermedades glomerulares. Además, los pacientes hematoproteínúricos jóvenes con ERCA progresan más rápidamente a ERCT que los pacientes con proteinuria exclusivamente, lo que sugiere que los pacientes jóvenes son más sensibles al efecto nefrotóxico sumatorio de la hematuria y la proteinuria.

Los pacientes con proteinuria severa son más sensibles al efecto nefrotóxico de la hematuria sobre la velocidad de progresión de la enfermedad renal, lo que indica que ambos marcadores urinarios presentan vías confluyentes sobre la lesión glomerular, maximizando el efecto dañino de ambos mecanismos.

Los varones presentan con más frecuencia hematuria que las mujeres, y además los varones hematóxicos podrían progresar más rápido a ERCT, aunque este hecho debe ser corroborado por estudios con mayor tamaño muestra y con mayor tiempo de seguimiento.

6.2. CONCLUSIONES DE “PREVALENCIA DE LA HEMATURIA EN EL REGISTRO ESPAÑOL DE GLOMERULONEFRITIS”

- La hematuria de origen glomerular es un hallazgo frecuente en los pacientes que se someten a biopsia renal, siendo la hematuria microscópica la forma más frecuente, existiendo diferencias según la edad.
- La hematuria es más frecuente en los pacientes jóvenes, principalmente hematuria macroscópica.
- Los pacientes biopsiados entre los 66 y 80 años presentan una mayor prevalencia de hematuria macroscópica que los pacientes adultos entre 19-65 años.
- Los pacientes biopsiados con hematuria macroscópica presentan unas cifras más elevadas de creatinina sérica y menores niveles de proteinuria que aquellos pacientes con hematuria microscópica y sin hematuria.
- Existe un progresivo envejecimiento de la población biopsiada durante los 20 años del Registro Español de Glomerulonefritis, en línea con el descenso en el filtrado glomerular estimado que presentan los pacientes biopsiados a lo largo de este periodo.
- La mayor prevalencia de hematuria en pacientes biopsiados por fracaso renal, señala que la hematuria es un marcador de actividad de la disfunción glomerular.
- El hallazgo histológico más frecuente observado entre los pacientes biopsiados con hematuria macroscópica es la Nefropatía IgA, seguido de las Glomerulonefritis extracapilares y de la glomerulonefritis membranoproliferativa.
- Entre los pacientes con hematuria microscópica, el hallazgo histológico más frecuente es la Nefropatía IgA, seguido de las Glomerulonefritis extracapilares y la Nefritis lúpica.
- La lesión histopatológica que cursa con el mayor porcentaje de hematuria macroscópica es la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, seguido de las Glomerulonefritis Extracapilar tipo II y al Glomerulonefritis endocapilar.

6.3. CONCLUSIONES DE “LA HEMATURIA AUMENTA LA PROGRESIÓN DE LA ERC AVANZADA EN PACIENTES PROTEINÚRICOS”

- En pacientes proteinúricos con ERCA, la presencia de hematuria es un factor predictor independiente de progresión de la ERC.
- Los pacientes proteinúricos que presentan hematuria progresan a hacia ERC terminal más rápido que aquellos que presentan solamente proteinuria.
- El efecto negativo de la hematuria sobre la velocidad de progresión de la ERC es mayor en pacientes menores de 65 años y niveles elevados de proteinuria.

ANEXOS

7.1. ARTÍCULOS PUBLICADOS DIRECTAMENTE CON LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

- Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Arangoncillo I, Vega A, Abad S, Santos A, Macias N, Gutierrez E, Praga M, Egado J, Moreno JA. **Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease**. Plos One 2015; 10 (5): e0128575
- Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egado J, Praga M, Moreno JA. **The pathogenesis of glomerular haematuria**. WJN 2015; 4: 185-195

7.1.1. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Arangoncillo I, Vega A, Abad S, Santos A, Macias N, Gutierrez E, Praga M, Egido J, Moreno JA. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. Plos One 2015; 10 (5): e0128575



RESEARCH ARTICLE

Haematuria Increases Progression of Advanced Proteinuric Kidney Disease

Claudia Yuste¹, Alfonso Rubio-Navarro², Daniel Barraca¹, Inés Aragoncillo¹, Almudena Vega¹, Soraya Abad¹, Alba Santos¹, Nicolás Macías¹, Ignacio Mahillo³, Eduardo Gutiérrez⁴, Manuel Praga⁴, Jesús Egido^{2,5,6}, Juan Manuel López-Gómez¹, Juan Antonio Moreno²*

1 Renal Unit, Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain, 2 Renal, Vascular and Diabetes Research Lab. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Autónoma University, Madrid, Spain, 3 Department of Epidemiology. IIS-Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain, 4 Department of Nephrology. Doce de Octubre Hospital, Madrid, Spain, 5 Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain, 6 Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo-Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (FRIAT-IRSIN), Madrid, Spain

© These authors contributed equally to this work.

* jamoreno@fjd.es



OPEN ACCESS

Citation: Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, et al. (2015) Haematuria Increases Progression of Advanced Proteinuric Kidney Disease. PLoS ONE 10(5): e0128575. doi:10.1371/journal.pone.0128575

Academic Editor: Shree Ram Singh, National Cancer Institute, UNITED STATES

Received: March 30, 2015

Accepted: April 28, 2015

Published: May 27, 2015

Copyright: © 2015 Yuste et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was supported by grants from FIS (Programa Miguel Servet: CP10/00479, PI13/00802 and PI14/00883) and Spanish Society of Nephrology to Juan Antonio Moreno. Fundacion Lilly, FRIAT (Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo) and ISCIII fund PI14/00386 to Jesus Egido.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Haematuria has been traditionally considered as a benign hallmark of some glomerular diseases; however new studies show that haematuria may decrease renal function.

Objective

To determine the influence of haematuria on the rate of chronic kidney disease (CKD) progression in 71 proteinuric patients with advanced CKD (baseline eGFR <30 mL/min) during 12 months of follow-up.

Results

The mean rate of decline in eGFR was higher in patients with both haematuria and proteinuria (haemoproteinuria, HP, n=31) than in patients with proteinuria alone (P patients, n=40) (-3.8±8.9 vs 0.9±9.5 mL/min/1.73m²/year, p<0.05, respectively). The deleterious effect of haematuria on rate of decline in eGFR was observed in patients <65 years (-6.8±9.9 (HP) vs. 0.1±11.7 (P) mL/min/1.73m²/year, p<0.05), but not in patients >65 years (-1.2±6.8 (HP) vs. 1.5±7.7 (P) mL/min/1.73m²/year). Furthermore, the harmful effect of haematuria on eGFR slope was found patients with proteinuria >0.5 g/24 h (-5.8±6.4 (HP) vs. -1.37±7.9 (P) mL/min/1.73m²/year, p<0.05), whereas no significant differences were found in patients with proteinuria < 0.5 g/24 h (-0.62±7.4 (HP) vs. 3.4±11.1 (P) mL/min/1.73m²/year). Multivariate analysis reported that presence of haematuria was significantly and independently associated with eGFR deterioration after adjusting for traditional risk factors, including age, serum phosphate, mean proteinuria and mean serum PTH (β =-4.316, p=0.025).

Conclusions

The presence of haematuria is closely associated with a faster decrease in renal function in advanced proteinuric CKD patients, especially in younger CKD patients with high proteinuria levels; therefore this high risk subgroup of patients would benefit of intensive medical surveillance and treatment.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem, as result of its growing prevalence and costs, and the higher risk to progress to end-stage renal disease (ESRD), cardiovascular disease and death [1, 2]. The rate of progression of CKD may be affected by several factors [3], including age, gender, proteinuria, hypertension, diabetes mellitus and mineral-bone metabolism biomarkers (fibroblastic growth factor 23, serum phosphate and parathyroid hormone (PTH) levels) [4]. However, these classic risk factors cannot account for some findings. Therefore, it is necessary to identify more relevant risk markers to identify those patients at higher risk to progress faster to ESRD.

Haematuria is defined as the presence of red blood cells (RBCs) in urine. Haematuria is a common finding in various glomerular diseases, such as IgA nephropathy (IgAN), Alport syndrome and thin basement membrane disease [5]; however its presence is usually not mentioned in large epidemiological studies and little is known about its role on CKD progression [6–7]. After decades of considering haematuria as a benign clinical manifestation of glomerular diseases, without real consequences on renal function and long-term prognosis, new evidences pointed its negative implications on the progression of renal disease [8–9]. Thus, persistent asymptomatic isolated microscopic haematuria was significantly associated with increased risk of ESRD in 1 million young Israeli adults after more than 20 years of follow up [8]. In addition, persistent glomerular haematuria in kidney donors was associated with CKD progression at 2.3 years after donation [10]. Negative association between macroscopic haematuria and long-term renal prognosis have been also reported in IgAN patients [9, 11, 12], although there are contradictory results [9,13–15]. On the other hand, it is well known that macroscopic haematuria may leads acute kidney injury (AKI) in IgAN patients and excessively anticoagulated patients (INR>3.0, the so-called warfarin-related nephropathy (WRN)), with an incidence of 30% and 20%, respectively [9,16]. Interestingly, recent evidences show that up to 25% of IgAN patients and 66% WRN patients did not recover baseline renal function after macroscopic haematuria-associated AKI, leading to adverse long-term outcomes [9, 16]. Furthermore, the KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) and KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) guidelines recommend to assess every CKD patient with dipstick [17], although they not recommend further monitoring or treatment in patients with glomerulonephritis and isolated microscopic haematuria. However, these guidelines acknowledge that IgAN with haematuria and minimal proteinuria is a progressive disease [18]. In contrast, in ANCA-associated vasculitis, persistent microscopic haematuria did not show a clear repercussion on glomerular filtration rate at 1 year follow up [19]. Therefore, the real impact of haematuria on CKD progression remains unknown.

To date, the relation between the presence of haematuria and decline of renal function has been analyzed in subjects at early CKD stages, excluding systematically to those patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 ml/min [9, 20]. However, advanced CKD are of special interest in clinical practice due to their rising prevalence and higher associated

comorbidities. For that reason, in the present article we aimed to analyze the effect of haematuria on the rate of progression of renal function in advanced proteinuric CKD patients over one year of follow up.

Material and Methods

Patients

In this retrospective observational longitudinal study, we analyzed data from 300 patients with advanced CKD (stages 4 and 5) followed between 2006 and 2010 in the Renal Unit at Gregorio Marañón Hospital, Madrid, Spain [21]. Patients provided written informed consent. Gregorio Marañón Hospital Ethics Committee approved the study. The investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The exclusion criteria were: (1) proteinuria negative (<0.03 g in 24-hour urinary excretion), (2) haematuria data non recorded, (3) follow up fewer than 6 months and fewer than 4 determinations of eGFR (calculated using Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] study 4-item equation) [22], (4) baseline eGFR >30 mL/min, (5) patients with malignancies or infections during the follow up, and (6) patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, urological malignancies or concurrent urinary infection (in order to avoid the possible inference of non-glomerular haematuria over glomerular haematuria detection). Finally 71 patients were included and prospectively followed up for 11.9 ± 5.4 months. Patients were categorized in 2 groups according to the presence of haematuria. Patients were considered haemoproteinuric (HP) when presented both haematuria and proteinuria, whereas proteinuric patients (P) presented proteinuria alone.

Demographic data and laboratory values were recorded along the study period. In each patient, we recorded the values for serum creatinine, proteinuria, phosphate, calcium, uric acid, PTH, and 24-hour urinary excretion of urea nitrogen in each determination to calculate the mean value for each variable over time. Treatment was also recorded, including antihypertensive drugs, statin therapy, erythropoiesis-stimulating agents, and iron supplements. High blood pressure was defined as an average systolic/diastolic blood pressure of 130/85 mmHg or greater or current use of antihypertensive medication, independently of blood pressure levels. Proteinuria was defined as >0.03 g protein levels in 24-hour urinary excretion determination. CKD progression was assessed as the slope of the regression line of all eGFR measurements (mL/min) over time (years) adjusted for body surface (1.73m^2) and expressed as mL/min/ 1.73m^2 /year. Therefore, the faster progression has a more negative slope.

Laboratory Measurements

Freshly voided samples were collected for urinalysis. Laboratory measurements were made using standardized automated methods, as previously reported [20]. The presence of haematuria was assessed with dipstick, and then confirmed with microscopic examination in each patient and every clinical visit. Patients were considered haematuric if presented at least 3 positive determinations.

Statistical Analysis

Normally distributed values are expressed as mean \pm SD; non-normally distributed values are expressed as median \pm IQR. The differences in qualitative variables were examined using the chi-square test for categorical variables. Continuous variables were compared using the Student's t-test for independent samples after verifying the normality of distribution using the Kolmogorov-Smirnov test or by analysis of variance (ANOVA) when comparing more groups. A linear model was constructed to identify the relationship between different variables.

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Multivariate analysis (lineal regression) was performed to determine the associations between the eGFR slope and the predisposing risk factors. On the multivariate analysis we used the serum PTH logarithm in order to correct its asymmetric distribution. All statistical analyses were conducted using SPSS for Windows, version 15 (Chicago, Illinois, USA). Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results

Demographic, clinical characteristic and baseline biochemical values according to the presence of HP are summarized on Table 1. The mean annual eGFR slope was -1.12 ± 9.38 mL/min/ 1.73m^2 /year. None of our patients presented documented macrohaematuria during the follow up. The aetiology of CKD was diabetic nephropathy in 19 patients (26.8%, 10 P vs. 9 HP), followed by nephroangiosclerosis in 15 patients (21%, 11 P vs. 4 HP), glomerular disease in 10 patients (14.1%, 5 P vs. 5 HP), tubulointerstitial nephritis in 10 patients (14.1%, 6 P vs. 4 HP) and unknown in 17 patients (24%, 5 P vs. 12 HP). No significant differences in demographical, CKD aetiology or baseline clinical data were observed between HP and P patients. Eleven haematuric patients (32.4%) were under antiplatelet drug therapy whereas 14 non-haematuric

Table 1. Characteristics of patients according to the presence of haematuria.

	HP (n = 31)	P (n = 40)	All (n = 71)	P value
Clinical characteristics				
Age (years)	62.9±16.9	66.9±13.0	65.1±14.85	0.27
Gender (Male, %)	20(57.5)	23(64.5)	43(56.3)	0.68
Hypertension (Yes, %)	26 (83.9)	36 (90)	62 (87.3)	0.34
Number of antihypertensive drugs (n)	2.1±1.5	2.7±1.5	2.5±1.5	0.11
RAAS inhibitors (Yes, %)	17(50)	22 (61.1)	39 (55.7)	0.24
Diabetes Mellitus (Yes, %)	12 (38.7)	14 (35)	26 (36.6)	0.47
Body mass index (kg/m ²)	27.2±4.7	29.6±6.6	28.5±5.9	0.09
Charlson comorbidity index	6.03±2.52	5.18±1.75	5.55±2.15	0.10
Mean number of eGFR determinations per patient (n)	7.7±3.2	7.3±2.5	7.5±2.7	0.50
Follow up (months)	11.56±5.74	12.17±5.1	11.9±5.35	0.79
Age (years)	62.9±16.9	66.9±13.0	65.1±14.85	0.27
Baseline levels				
Serum creatinine (mg/dL)	3.32±0.64	3.13±0.66	3.2±0.65	0.23
eGFR (mL/min/1.73m ²)	19.25±5.47	19.78±4.63	19.6±4.99	0.65
Serum phosphate (mg/dL)	5.1 ±5.9	4.1±0.65	4.5±3.9	0.38
Serum PTH(ng/L)	203[101, 421]	166[124, 283]	185[115, 310]	0.83
Serum calcium (mg/dL)	8.67±0.63	8.4±0.77	8.5±0.7	0.10
Serum haemoglobin (g/dL)	12.4±1.7	11.8±1.4	12.1±1.56	0.11
Proteinuria (g/24 h)	1.11±1.69	0.89±1.38	0.98±1.51	0.55
Urinary excretion of urea nitrogen (g/24h)	16.86±5.82	18.08±5.83	17.5±5.8	0.39
Mean determination during follow up				
Proteinuria (g/24 h)	1.06±1.33	0.99±1.27	1.02±1.29	0.81
Serum Phosphate (mg/dL)	4.17±0.77	3.98±0.56	4.07±0.66	0.22
Serum PTH (ng/L)	205[118, 466]	216[173, 322]	208[171, 333]	0.83
Mean Annual eGFR slope (mL/min/1.73m ² /year)	-3.76±8.68	0.92±9.49	-1.12±9.38	0.03

Results are expressed as mean ± SD, n(%) or median [IQR]. HP, Haemoproteinuria; P, proteinuria alone; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PTH, parathyroid hormone; RAAS inhibitors, renin angiotensin aldosterone system inhibitors.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.t001

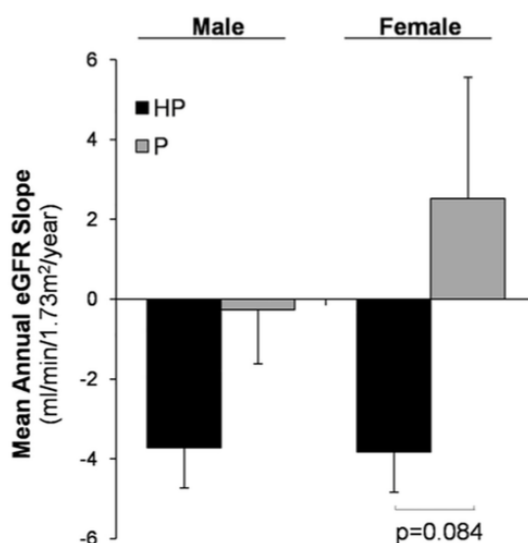


Fig 1. Differences in the mean annual eGFR slope by gender and presence of haematuria. Values are expressed as mean±SD.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.g001

patients (37.8%) received this treatment ($p = 0.41$). During the follow up, 9 patients reached ESRD in the HP group and 8 in the P group (29% HP vs. 20% P; $p = 0.27$). Interestingly, HP patients presented higher mean rate of decline in eGFR than patients with proteinuria alone (-3.8 ± 8.7 vs. 0.9 ± 9.5 mL/min/1.73m²/year), so they progressed significantly faster to ESRD ($p = 0.036$) (Table 1).

We then analyzed whether there was a different effect of haematuria on eGFR decline according to gender. Our results showed that HP patients progressed faster than those with proteinuria alone, independently of gender (Fig 1). Women with HP tended to progress faster than those with proteinuria alone, although no significant differences were found (-3.83 ± 7.3 vs. 2.52 ± 12.5 mL/min/1.73m²/year, $p = 0.084$) (Fig 1).

We found a significant interaction between the presence of haematuria and age on the progression of CKD. Thus, the effect of haematuria on rate of decline in eGFR was observed in patients <65 years (-6.8 ± 9.9 (HP) vs. 0.1 ± 11.7 (P) mL/min/1.73m²/year, $p < 0.05$), but not in patients >65 years (-1.2 ± 6.8 (HP) vs. 1.5 ± 7.7 (P) mL/min/1.73m²/year) (Fig 2). Furthermore, eGFR decreased faster in younger HP patients than in older HP patients, although no significant differences were found (-6.8 ± 9.9 vs. -1.2 ± 6.8 mL/min/1.73m²/year respectively, $p = 0.07$). Patients >65 years with proteinuria alone remained stable or even improved the eGFR slope (Fig 2). We did not observe significant differences in mean proteinuria, serum mean phosphate or serum mean PTH between HP and P groups according to age (Table 2).

To determine whether the effect of haematuria on eGFR slope was associated to proteinuria, our patients were equally distributed into two groups according to the median proteinuria value obtained along the study. Thus, patients were divided into two groups: patients with proteinuria < 0.5 g/24 h or patients with proteinuria > 0.5 g/24 h. The harmful effect of haematuria on eGFR slope was found in patients with proteinuria >0.5 g/24 h (-5.8 ± 6.4 (HP) vs. -1.37 ± 7.9 (P) mL/min/1.73m²/year, $p < 0.05$), whereas no significant difference was found in those patients with proteinuria <0.5 g/24 h (-0.62 ± 7.4 (HP) vs. 3.4 ± 11.1 (P) mL/min/1.73m²/year)

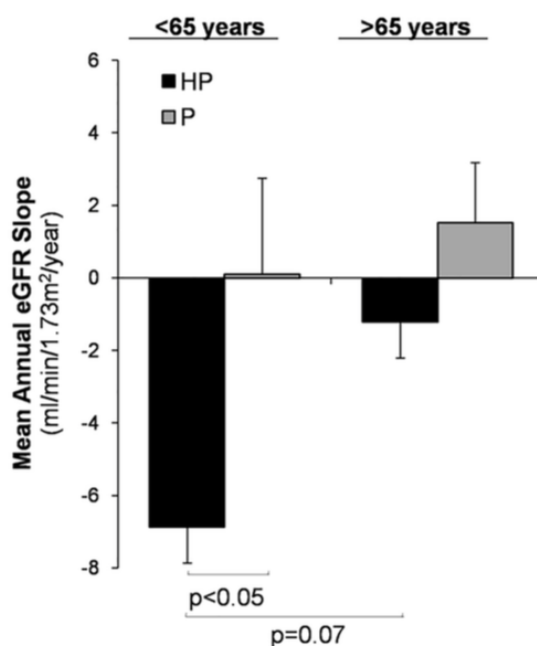


Fig 2. Differences in the mean annual eGFR slope by age and presence of haematuria. NS, non significant. Values are expressed as mean±SD.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.g002

(Fig 3). No differences were found between haematuric and non haematuric patients in mean proteinuria, serum mean phosphate or serum mean PTH, gender or hypertension according with proteinuria degree (Table 3).

Univariate analysis reported that progression of eGFR was inversely associated with mean serum phosphate, serum PTH, proteinuria, and haematuria and directly associated with mean serum calcium (Table 4). There were no significant differences for age, gender, hypertension, the number of antihypertensive drugs, and 24-hour urinary excretion of urea nitrogen in the progression of CKD.

To clarify whether haematuria was independently associated with eGFR decline in these patients, we performed a multiple regression analysis. Variables that were expected to influence

Table 2. Differences in analytical data by age and presence of haematuria.

Analytical data	<65 years			>65 years		
	HP (n = 14)	P (n = 17)	p value	HP (n = 17)	P (n = 23)	p value
Mean Annual GFR slope (mL/min/1.73m ² /year)	-6.9±9.9	0.1±11.7	<0.05	-1.2±6.8	1.5±7.68	0.25
Mean proteinuria (g/24 h)	1.37±1.7	1.31±1.27	0.66	0.80±0.9	0.74±1.23	0.87
Mean serum phosphate (mg/dL)	4.29±0.96	4.02±0.50	0.31	4.08±0.58	3.95±0.62	0.50
Mean serum PTH (ng/L)	199 [140, 329]	225 [134, 315]	0.52	207 [118, 474]	214 [179, 333]	0.22

Results are expressed as mean ± SD or median [IQR]

HP, Haemoproteinuria; P, proteinuria alone

doi:10.1371/journal.pone.0128575.t002

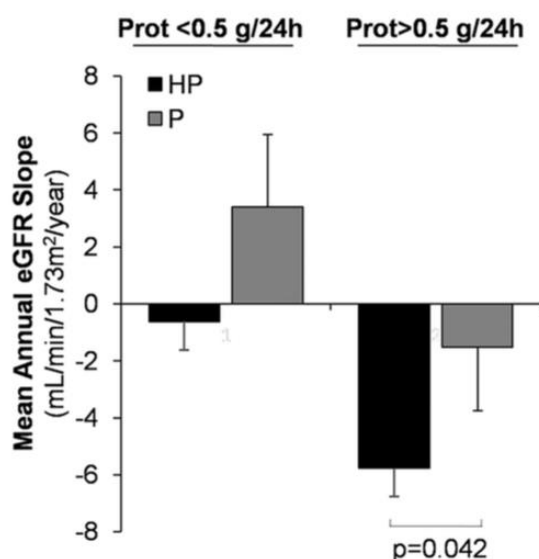


Fig 3. Differences in the mean annual eGFR slope in patients according to proteinuria levels and presence of haematuria. Values are expressed as mean±SD.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.g003

progression of eGFR (mean serum phosphate, serum PTH, proteinuria and mean serum calcium), as well as the presence of haematuria, were included in the multiple regression analysis. In such model, mean proteinuria ($\beta = -2.47$ $p < 0.005$), mean serum PTH ($\beta = -4.83$, $p < 0.005$) and haematuria ($\beta = -4.316$, $p < 0.05$) persisted as independent predictors of eGFR deterioration (Table 5).

Discussion

In the current study we demonstrated that haematuria is a significant and independent predictor of eGFR deterioration in patients with advanced CKD. Furthermore, we found that the association between haematuria and the rate of decline in eGFR was mainly restricted to younger CKD patients with high proteinuria levels.

Table 3. Differences in analytical data by proteinuria and presence of haematuria.

Analytical data	Proteinuria < 0.5 g/ 24 h			Proteinuria > 0.5g /24 h		
	HP (n = 18)	P (n = 19)	p value	HP (n = 16)	P (n = 17)	p value
Gender (male)	13 (57.9%)	11 (72.2%)	0.49	9(56.3%)	10 (58.8%)	0.58
Hypertension (yes, %)	14 (77.8%)	17 (89.5%)	0.41	14(87.5%)	16(94.1%)	0.6
Mean Annual GFR slope (mL/min/1.73m ² /year)	-1.5±9.4	3.4±11.1	0.15	-5.7±6.4	-0.62±7.4	0.042
Mean proteinuria (g/24 h)	0.18±0.16	0.12±0.17	0.29	1.85±1.47	1.95±1.13	0.84
Mean serum phosphate (mg/dL)	4.02±0.53	3.9±0.57	0.46	4.05±0.61	4.3±0.9	0.33
Mean serum PTH (ng/L)	234[114, 340]	196 [173, 295]	0.71	232 [178,484]	219 [148, 329]	0.34

Results are expressed as mean ± SD or median [IQR]

HP, Haemoproteinuria; P, proteinuria alone

doi:10.1371/journal.pone.0128575.t003

Table 4. Univariate analysis by Lineal Regression. Factors associated with the rate of eGFR deterioration.

	β	95% CI	p value
Age (years)	0.09	-0.06, 0.24	0.24
Gender (Male)	1.90	-2.655, 6.45	0.41
Hypertension (Yes)	2.07	-4.633, 8.78	0.54
Mean proteinuria (g/24 h)	-2.89	-4.502, -1.29	<0.001
Mean serum phosphate (mg/dL)	-5.24	-8.393, -2.09	0.001
Mean serum PTH (ng/L)	-0.02	-0.03, -0.01	0.010
Mean serum calcium (mg/dL)	4.64	0.37, 8.92	0.033
Urinary excretion of urea nitrogen (g/24h)	0.27	-0.12, 0.66	0.18
Antihypertensives (Yes)	-0.33	-1.81, 1.15	0.66
Haemoproteinuria (Yes)	-4.69	-9.05, -0.32	0.035

PTH: parathyroid hormone.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.t004

Although hematuria is a common manifestation of glomerular damage, associated with different renal diseases, its relation with CKD progression has traditionally been forgotten in the largest epidemiological studies [6, 7]. This fact may be due to the difficult detection and quantification of glomerular haematuria [23]. Recent reports have highlighted the negative implications of haematuria on renal function deterioration [8, 9]. Thus, it has been reported both acute and long-term worsening of renal function during episodes of macroscopic haematuria in IgAN and WRN patients [9, 16]. In the same line, the largest cohort reported by Vivante et al, showed that persistent asymptomatic isolated microscopic haematuria was significantly associated with increased risk of ESRD after 22 years of follow-up in 1 million young adults [8]. Similarly, persistent glomerular haematuria in kidney donors has been reported as a risk factor for proteinuria and deterioration of renal function at 2.3 years after donation [10]. Goto et al. showed that mild haematuria was associated with the risk of ESRD during 10-year follow-up of IgAN patients and included haematuria in the algorithm to predict renal outcome in these patients [24]. Mild haematuria (1–29 RBCs/high-power field) was the best predictor of renal deterioration in patients with eGFR > 60 mL/min/1.73m², without severe proteinuria (<100 mg/dL), with an OR of 2.3 (95% CI, 1.2–4.3) for renal deterioration at 10-year follow up [25]. Furthermore, disappearance of both haematuria and proteinuria has been proposed as clinical remission markers on IgAN [26] and it is commonly used in clinical trials [20, 27]. In addition, the most influential renal guidelines advised that IgAN with haematuria and minimal proteinuria may be a progressive disease [18]. Nevertheless, there are several contradictory reports, ruling out the repercussion of microhaematuria on the outcome of IgA nephropathy, specially in patients with minimal or no proteinuria [28] or even mild proteinuria [29].

Table 5. Multivariate analysis by Lineal Regression. Factors associated with the rate of eGFR deterioration.

	β	95% CI	p value
Mean proteinuria (g/24 h)	-2.47	-3.96, -0.99	0.001
Mean serum PTH (ng/L)	-4.83	-7.82, -1.85	0.002
Haemoproteinuria (Yes)	-4.32	-8.09, -0.54	0.026
Intercept	29.38	13.29, 45.47	0.001

Adjusted R² = 0.2907. PTH: parathyroid hormone.

doi:10.1371/journal.pone.0128575.t005

Furthermore, no relation between persistent microscopic haematuria and renal function was reported in patients with ANCA vasculitis [19]. Therefore, the real role of microhaematuria on renal function outcome remains uncertain. In our study, haematuria was significantly associated with a faster progression of renal function decline in advanced CKD patients. Importantly, in our study, the effect of haematuria on eGFR deterioration remained significant after adjusting for traditional risk factors, including proteinuria. This fact may indicate the role of haematuria as a glomerular disease activity marker in patients with chronic renal damage, as reported in advanced CKD patients. To our knowledge, this is the first study analyzing the role of haematuria on the progression of renal disease in patients with advanced CKD.

Haematuria could induce glomerular damage by the cytotoxic, oxidant and inflammatory effects of haemoglobin (Hb) and Hb-related molecules, such, heme and iron [30, 31]. Erythrocyte egression across the glomerular filtration barrier (GFB) induces mechanical stress, leading to a distorted cytoskeleton that is unable to keep Hb lock inside erythrocyte cytoplasm. As consequence, Hb is released from RBC to the urinary space, being then uptaked by tubular epithelial cell where is further transformed into heme and globin. Free heme is extremely toxic, promoting lipid oxidation from intracellular membranes, denaturing proteins, or inducing chemokines release, as monocyte chemoattractant protein [30, 32, 33]. This heme-induced oxidant and inflammatory status could be involved in the faster progression of eGFR decline observed in our study in CKD patients with haematuria. However, new studies are necessary to validate this hypothesis. Importantly, we also found that the harmful effect of haematuria on eGFR slope was maximized in patients with high proteinuria levels. It is probable that proteinuria, by increasing oxidative stress and inflammation, may potentiate the injurious actions promoted by haematuria, thus leading to a more harmful environment that may accelerate progression of renal disease, as we have observed. Therefore, our findings suggest that haemato-proteinuric patients would benefit of a more intensive medical surveillance and treatment.

The reduction of eGFR is considered a biological process associated to aging [34]. However, ESRD progression is slow in elderly patients, probably because they present a less aggressive clinical presentation, with low proteinuria, and more easily controlled hypertension [35]. This fact could explain our results, where HP patients > 65 years progressed slowly as compared with the youngest HP patients. Haematuria bouts are much more frequent on early CKD stages of IgAN [14], when glomerulosclerosis is still not present, explaining our findings. A number of reports suggest that haematuria is more intense and recurrent on early CKD stages (1 to 3), pointing glomerular disease activity flares. From these early CKD stages, episodic bouts of haematuria may then progress towards a persistent and low-grade haematuria on advanced CKD, secondary to chronic histological lesions (as fibrosis), maintaining inflammatory stress and promoting CKD progression.

CKD is more frequent in men and male gender has been classically considered as a risk factor for CKD. In agreement with previous reports [8, 36, 37], our data show that the presence of haematuria was more frequent in men. However, we did not find differences on mean annual eGFR slope in HP patients according to gender. Thus, we found that the presence of HP increased the progression of eGFR in both men and women, but significant differences were not reported between genders. Haematuric males presented worse outcome than haematuric females in Alport syndrome, thin glomerular basement nephropathy, C3 glomerulopathy (such CFHR5 nephropathy) [36], and Fabry disease [38], whereas no significant differences were reported in IgAN [37]. Therefore new studies are necessary to address this issue.

It is important to note that the principal limitation of our study is that we could not analyze the effect of the intensity of haematuria on decline of renal function, ie, as a categorical variable quantifying the impact of its intensity. Haematuria was detected by dipstick in the major part of our patients, being unable to quantify the intensity of haematuria. Furthermore, although

haematuria was confirmed by microscopic examination in all subjects, quantification of RBC in urine was not reported in a high number of patients. Another limitations of the study are that our results cannot be extrapolated to a more general population, such as patients with less renal damage (CKD stages 1–3), and the small sample size; therefore the results obtained in this study should be confirmed in new studies, with a higher sample size, to corroborate the negative effects of haematuria on progression of renal disease in patients with CKD.

In conclusion, advanced proteinuric CKD patients with haematuria progressed significantly faster to ESRD as compared with patients with proteinuria alone. Younger patients with high proteinuric levels seem to be more sensible to the effect of haematuria. Haematuria, in addition to proteinuria and high serum PTH levels were associated with renal function deterioration. For that reasons it seems mandatory to improve glomerular haematuria detection and the use of quantification techniques to identify patients at higher risk of CKD progression.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CY JMLG JAM. Performed the experiments: CY DB IA AV SA AS NM. Analyzed the data: CY JAM. Contributed reagents/materials/analysis tools: CY DB IA AV SA AS NM IM ARN. Wrote the paper: EG MP JE CY JMLG JAM.

References

- Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; S16–S19 PMID: 16336570
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169 PMID: 14581387
- Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, North K, Russell M. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 21–28 PMID: 18155529
- Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 677–689 doi: 10.1038/nrneph.2009.173 PMID: 19935815
- Gale DP. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1183–1193 doi: 10.1007/s00467-012-2399-y PMID: 23325022
- Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014; 311: 2518–2531 PMID: 24892770
- Khan UA, Garg AX, Parikh CR, Coca SG. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71784 doi: 10.1371/journal.pone.0071784 PMID: 24009665
- Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011; 306: 729–736 doi: 10.1001/jama.2011.1141 PMID: 21846854
- Gutierrez E, Gonzalez E, Hernandez E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 51–57 PMID: 17699387
- Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, et al. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant* 2010; 10: 1597–1604 doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03077.x PMID: 20353466
- Frimat L, Briancon S, Hestin D, Aymard B, Renoult E, Huu TC, et al. IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Néphrologues de l'Est. Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2569–2575 PMID: 9430853
- Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donker AJ, Hoedemaeker PJ, et al. Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 549–556 PMID: 3702212

13. Espinosa M, Ortega R, Gomez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, et al. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 886–891 doi: [10.1093/ndt/gfn563](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn563) PMID: [18842673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842673/)
14. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842 PMID: [9186068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9186068/)
15. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004; 24: 179–196 PMID: [15156525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15156525/)
16. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80: 181–189. doi: [10.1038/ki.2011.44](https://doi.org/10.1038/ki.2011.44) PMID: [21389969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389969/)
17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266 PMID: [11904577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/)
18. Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110: 434–437 PMID: [11331053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11331053/)
19. Chen TK, Murakami C, Manno RL, Geetha D. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 198–201 doi: [10.1016/j.semarthrit.2014.03.008](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.03.008) PMID: [24775913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24775913/)
20. Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, Okamoto H, Kimura K, Hirano K, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1546–53. doi: [10.1093/ndt/gfu020](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu020) PMID: [24596084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24596084/)
21. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martínez A, Abad S, Verdalles-Guzmán Ú, et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2013; 33: 685–691 doi: [10.3265/Nefrologia.pre2013.May.11900](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.May.11900) PMID: [24089160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089160/)
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470 PMID: [10075613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075613/)
23. Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 1052–1067 doi: [10.1053/j.ajkd.2007.11.039](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.11.039) PMID: [18501787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501787/)
24. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3068–3074 doi: [10.1093/ndt/gfp273](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp273) PMID: [19515800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515800/)
25. Goto M, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Endoh M, Tomino Y. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1242–1247 doi: [10.1093/ndt/gfn610](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn610) PMID: [19017674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017674/)
26. Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, et al. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 555–562 doi: [10.1007/s10157-012-0744-x](https://doi.org/10.1007/s10157-012-0744-x) PMID: [23224025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224025/)
27. Suzuki K, Miura N, Imai H. Estimated glomerular filtration rate and daily amount of urinary protein predict the clinical remission rate of tonsillectomy plus steroid pulse therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 606–12 doi: [10.1007/s10157-013-0867-8](https://doi.org/10.1007/s10157-013-0867-8) PMID: [24052158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052158/)
28. Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1753–1760 PMID: [22956820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956820/)
29. Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2014;
30. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 2000; 57: 2423–2433 PMID: [10844611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10844611/)
31. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 414–420 PMID: [17229906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229906/)
32. Paller MS, Jacob HS. Cytochrome P-450 mediates tissue-damaging hydroxyl radical formation during reoxygenation of the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7002–7006 PMID: [8041736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8041736/)
33. Heyman SN, Brezis M. Acute renal failure in glomerular bleeding: a puzzling phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 591–593 PMID: [7566565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7566565/)
34. Abdel-Rahman EM, Okusa MD. Effects of aging on renal function and regenerative capacity. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 15–20 doi: [10.1159/000363708](https://doi.org/10.1159/000363708) PMID: [25343814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25343814/)

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

35. El-Ghoul B, Elie C, Sqalli T, Jungers P, Daudon M, Grünfeld JP, et al. Nonprogressive kidney dysfunction and outcomes in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2217–2223 doi: [10.1111/j.1532-5415.2009.02561.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02561.x) PMID: 20121987
36. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1221–1231 doi: [10.1007/s00467-011-1935-5](https://doi.org/10.1007/s00467-011-1935-5) PMID: 21688191
37. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402–2414 doi: [10.1056/NEJMra1206793](https://doi.org/10.1056/NEJMra1206793) PMID: 23782179
38. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 450–456 doi: [10.1161/CIRCGENETICS.109.862920](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.109.862920) PMID: 20031620

7.1.2. Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Egido J, Praga M, Moreno JA. The pathogenesis of glomerular haematuria. *WJN* 2015; 4: 185-195



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
 Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
 DOI: 10.5527/wjn.v4.i2.185

World J Nephrol 2015 May 6; 4(2): 185-195
 ISSN 2220-6124 (online)

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

REVIEW

Pathogenesis of glomerular haematuria

Claudia Yuste, Eduardo Gutierrez, Angel Manuel Sevillano, Alfonso Rubio-Navarro,
 Juan Manuel Amaro-Villalobos, Alberto Ortiz, Jesus Egido, Manuel Praga, Juan Antonio Moreno

Claudia Yuste, Department of Nephrology, Gregorio Marañón Hospital, 28007 Madrid, Spain

Eduardo Gutierrez, Angel Manuel Sevillano, Manuel Praga, Department of Nephrology, 12 de Octubre, 28041 Madrid, Spain
 Alfonso Rubio-Navarro, Juan Manuel Amaro-Villalobos, Alberto Ortiz, Jesus Egido, Juan Antonio Moreno, Renal, Vascular and Diabetes Research Lab, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Autonoma University (UAM), 28040 Madrid, Spain

Author contributions: All the authors contributed to this work.
 Supported by Grants from FIS (Programa Miguel Servet: CP10/00479, PI13/00802 and PI14/00883) and Spanish Society of Nephrology to Moreno JA; and Institute of Research Queen Sophia, FRIAT and ISCIII fund PI10/00072 to Egido J.
 Conflict-of-interest: There are no conflicts of interest.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Correspondence to: Juan Antonio Moreno, PhD, Renal, Vascular and Diabetes Research Lab, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Autonoma University (UAM), Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain. jamor_eno@fjd.es
 Telephone: +34-91-5504800
 Fax: +34-91-5504800

Received: August 20, 2014
 Peer-review started: August 21, 2014
 First decision: September 28, 2014
 Revised: December 19, 2014
 Accepted: December 29, 2014
 Article in press: December 31, 2014
 Published online: May 6, 2015

Abstract

Haematuria was known as a benign hallmark of some glomerular diseases, but over the last decade, new evidences pointed its negative implications on kidney

disease progression. Cytotoxic effects of oxidative stress induced by hemoglobin, heme, or iron released from red blood cells may account for the tubular injury observed in human biopsy specimens. However, the precise mechanisms responsible for haematuria remain unclear. The presence of red blood cells (RBCs) with irregular contours and shape in the urine indicates RBCs egression from the glomerular capillary into the urinary space. Therefore glomerular haematuria may be a marker of glomerular filtration barrier dysfunction or damage. In this review we describe some key issues regarding epidemiology and pathogenesis of haematuric diseases as well as their renal morphological findings.

Key words: Haematuria; Pathogenesis; Glomerular filtration barrier; Dysmorphic red blood cells; Chronic kidney disease; Microscopic haematuria

© **The Author(s) 2015.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Recent advances suggest that glomerular haematuria may be a negative prognostic factor for renal function outcome. A more fragile and easily ruptured glomerular filtration barrier (GFB) may be responsible for glomerular bleeding. Several factors have been associated to this pathogenic process, including: (1) genetic alteration of GFB components, leading to a more fragile and easily ruptured GFB structure; (2) aberrant deposition of toxic molecules in the GFB; and (3) enhanced inflammatory response, as reported in autoimmune diseases, infections, or primary glomerulonephritis. In this review we fully describe these pathological mechanisms, with special interest in haematuric diseases and their renal morphological findings.

Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M, Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol* 2015; 4(2): 185-195 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v4/i2/185.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v4.i2.185>

INTRODUCTION

Haematuria is a common presenting feature of renal and urological diseases. It is described as the presence of more than 2 red blood cells (RBCs) per high-power field in the urine sediment. When the presence of RBCs in the urine is massive, the urine colour is red and is called macroscopic haematuria. Microscopic haematuria (MH) is detected by microscopical examination or dipstick, so its real incidence is unknown^[1,2]. According with its origin haematuria can be glomerular or non-glomerular, however in this review we will focus exclusively on glomerular haematuria due to its implications in renal prognosis. The precise pathogenic mechanisms responsible of glomerular haematuria remain unclear. However, the identification of the specific molecular defect responsible of different genetic disorders commonly associated with haematuria has highlighted possible mechanisms. These genetic diseases originate glomerular filtration barrier (GFB) damage, leading to a more fragile and easily ruptured structure. Sometimes by directly alteration of the glomerular basement membrane (GBM) [as reported in Alport syndrome (AS), thin basement membrane nephropathy (TBMN) or hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps (HANAC) syndrome] or podocyte structure [Myosin heavy chain 9 (MYH9)-associated kidney disease], and others by aberrant deposition of toxic compounds like in storage disorders (Fibronectin glomerulopathy, Immunotactoid and Fibrillary glomerulonephritis). Inherit genetic mutations can also lead in an abnormal regulation of the complement alternative pathway and therefore C3 glomerular deposition [C3 glomerulopathies as complement factor H-related protein 5 (CFHR5) nephropathy or dense deposit disease], inducing a potent inflammatory response that results in phagocyte chemotaxis, with opsonization and lysis of cells which can easily explain haematuria. Haematuria can also be produced by inflammatory status as reported in autoimmune diseases [anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), Vasculitis, GBM disease, systemic lupus erythematosus or Cryoglobulinemia], infections (Endocapillary glomerulonephritis), or primary glomerulonephritis [IgA Nephropathy (IgAN), Membranoproliferative, Crescentic] (Table 1). In this review we will describe the molecular mechanisms responsible for histopathological findings in these diseases in order to explain the pathogenesis of haematuria and their relation with renal outcome.

PROGNOSTIC VALUE OF HAEMATURIA

Haematuria has traditionally been considered as a hallmark of some glomerular diseases, without repercussion on short and long-term kidney function^[3]. However, over the last decade new evidences reported negative prognostic implications for both microscopic^[4] and macroscopic haematuria^[5] on the progression of renal disease. Thus, Vivante *et al.*^[4] reported that

persistent asymptomatic isolated microscopic haematuria in 1 million young Israeli adults was significantly associated with increased risk of end stage renal disease (ESRD) after 22 years of follow up. Moreover, persistent glomerular haematuria in kidney donors has been associated with an increased risk of proteinuria and kidney disease progression at 2.3 years after donation^[6].

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of severe macroscopic haematuria, with an incidence of around 30% in IgAN patients with gross macrohaematuria bouts^[7,8] and around 20% in warfarin-related nephropathy (WRN)^[9]. Gutiérrez *et al.*^[5] reported that around 25% of IgAN patients did not recover baseline serum creatinine after cessation of macroscopic haematuria-associated AKI. In this study, duration of macroscopic bout was the more important prognostic factor determining incomplete recovery of renal function. Similarly in CFHR5-nephropathy almost all male patients who reached ESRD had episodes of macroscopic haematuria episodes after upper respiratory tract infections in childhood and adolescence^[10].

The most important renal guidelines, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative and Kidney Disease: Improving Global Outcome give a contradictory advice about haematuria management. These guidelines recommend to assess every chronic kidney disease (CKD) patient with dipstick^[11,12], but haematuria is not recognized as a risk factor of CKD progression, and not recommend further monitoring or treatment in glomerulonephritis patients with isolated microscopic haematuria^[13]. However they recognize that IgAN with haematuria and minimal proteinuria is a progressive disease^[14], indicating that although clinical outcome for many haematuric patients is good, the lifetime risk for CKD patients may be elevated depending on the specific underlying disease.

CONSEQUENCES OF GLOMERULAR HAEMATURIA

Clinical data and basic research evidences suggest that haematuria induces renal damage. Acute tubular necrosis and intraluminal obstructive RBC casts are the most characteristic histologic findings in AKI during macroscopic haematuria. The principal mechanism of damage is the direct tubular toxicity of hemoglobin (Hb), heme, iron, or other molecules released from RBCs. It has been proposed that RBC passage throughout the GFB induces distortion of erythrocyte cytoskeleton, which is unable to maintain the cellular integrity, leading to RBC rupture. As consequence, the toxic molecules normally lock inside RBC's cytoplasm, such as Hb, heme, or iron, are released into the urinary space.

Hb is internalized into the epithelial tubular cell by the megalin/cubilin complex. Hb under the epithelial cell oxidant conditions dissociates into heme and globin. Heme oxygenase-1 (HO-1) catalyzes the conversion

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

Table 1 Classification of haematuric diseases by histopathological findings

Glomerular endothelial cell layer	GBM disorders	Mesangial deposits	Podocytary slit diaphragm disorders	Subendothelial/subepithelial deposit	Others
ANCA Endocapillary	Primary Alport TBMD HANAC ? LPHS Secondary Anti-GBM disease C3 glomerulopathy CFHR5 nephropathy	IgAN HSP	MYH9 disease Fabry disease	Primary GN MBP Endocapillary Crescentic Secondary GN SLE Cryoglobulinemia Fibrillar deposit Fibronectin Fibrillary Immunotactoid	WRN SCD

GBM: Glomerular basement membrane; ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies; CFHR5: Complement factor H-related 5 nephropathy; GN: Glomerulonephritis; HANAC: Hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome; IgAN: IgA nephropathy; LPHS: Loin back pain syndrome; MBP: Membranoproliferative; SCD: Sickle cell disease; HSP: Henoch-Schönlein purpura; SLE: Systemic lupus erythematosus; TBMD: Thin basement membrane disease; WRN: Warfarin related nephropathy.

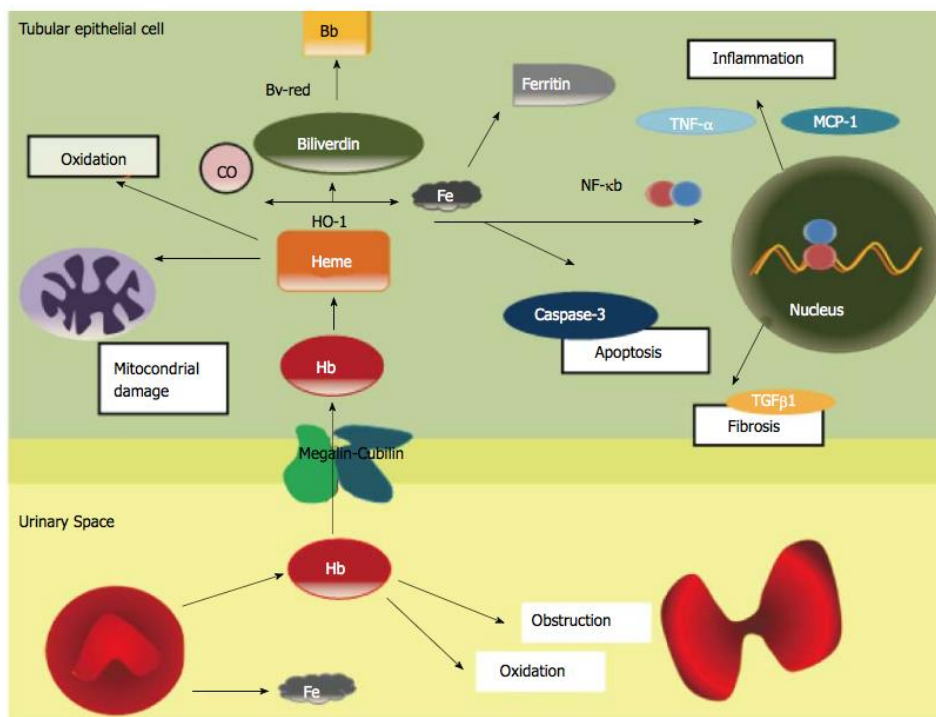


Figure 1 Haematuria-induced kidney injury in tubular cells. Hb: Haemoglobin; Bb: Bilirubin; Bv-red: Biliverdin reductase; CO: Carbon monoxide; Fe: Iron; HO-1: Heme oxygenase 1; MCP: Monocyte chemoattractant protein; NF-κb: Nuclear factor kappa b; TGF-β: Transforming growth factor beta; TNF-α: Tumour necrosis factor alpha.

of heme to biliverdin, iron and carbon monoxide^[15]. At that time, the bilirubin reductase converts biliverdin in bilirubin and the iron is stored as Ferritin (Figure 1). HO-1 is now recognized as a protective molecule with anti-oxidant and anti-inflammatory properties against diverse insults in different tissues^[16].

Free heme is also extremely toxic. In plasma and intracellular membranes, heme can oxidize lipids, denature proteins and perturb the cellular integrity^[17]. In large amounts, heme may be a source of iron that drives oxidant injury after hypoxic and nephrotoxic insults^[18]. Indirectly heme can also induce renal injury by

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

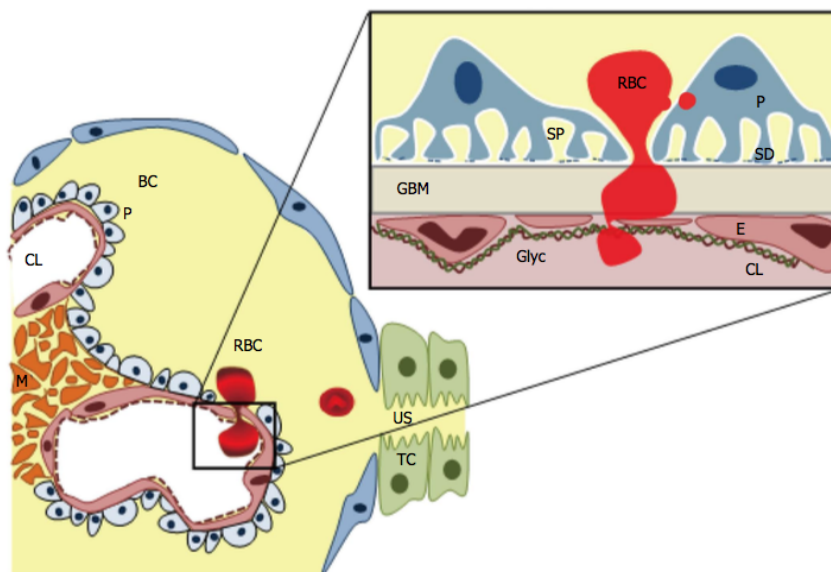


Figure 2 Glomerular filtration barrier structure and red blood cell egression leading to haematuria. CL: Capillary lumen; BC: Bowman's capsule; E: Endothelial cell; GBM: Glomerular basement membrane; Glyc: Glycosaminoglycans; M: Mesangium; P: Podocyte; RBC: Red blood cell; SD: Slit diaphragm; SP: Subpodocyte space; TC: Tubular cell; US: Urinary space.

its proinflammatory effects, as inducing the chemokines such as monocyte chemoattractant protein-1 throughout the redox-sensitive transcription factor NF- κ B^[15]. The heme group of haemoglobin may also decrease nitric oxide availability, promoting intrarenal vasoconstriction and ischemia^[19]. Finally, another possible mechanism involved in haematuria damage may be associated to a delayed dysmorphic RBC's elimination, which may explain the prolonged recovery period in patient with macrohaematuria induced AKI.

PATHOGENESIS OF HAEMATURIA

The presence of dysmorphic RBCs with irregular contours and shape in the urine is almost pathognomonic of glomerular haematuria^[20] and indicates RBCs egression from the glomerular capillary into the urinary space. Therefore glomerular haematuria is a marker of the GFB dysfunction or damage^[21].

GFB is an extremely complex and specialized structure^[22,23], with different constituents and cell types, which allows a free permeability to water, small and mid-sized plasma solutes, but keeps a highly specialized selectivity for proteins and larger molecules according with size and molecular weight^[24]. GFB has five major components: (1) from the vascular side, the endothelial surface layer, a complex glycosaminoglycan net which cover the endothelial layer as well as the fenestrations; (2) the endothelial cell; (3) the GBM; (4) podocytes with its interdigitating foot processes and specialized intercellular junctions, the "slit diaphragms"; and (5) finally on the urinary side, the subpodocyte space, an area delimited between the podocyte cell body and

the foot processes (Figure 2). Furthermore, mesangial cell also indirectly contributes to GFB structure regulating and supporting the blood flow and the glomerular capillary structure, as well as controlling the mesangial matrix turnover (Figure 2). The GFB integrity is maintained by a complex interplay of signaling interactions between the three constituent cell types^[24-26].

It has been thought that under physiological conditions, the endothelium with its fenestrations (50-100 nm) acts as molecular size sieve, self-sufficient to maintain the RBCs (6.2-8.2 μ m) away from the GBM. However, haematuria in some diseases such as TBMN, Fibrillar deposit diseases or MYH9-associated kidney disease with typically intact endothelium, highlighted the key integrative role of GFB complex as a RBCs sieve. Therefore, how the RBCs, 100-fold bigger than the glomerular endothelium's pore, cross the GFB remains unclear. It is possible that a damaged GFB layer may release inflammatory or chemotactic signals promoting RBC passage throughout this layer, however the specific mechanisms have not yet found out.

According to its primary and histopathologic localization the haematuric disorders may be classified into: (1) Glomerular endothelial cell and surface layer injuries; (2) primary and secondary GBM disorders; (3) Diseases with mesangial deposition; (4) Diseases with subendothelial and subepithelial deposition; (5) Podocyte-associated disorders; and (6) Miscellaneous (Table 2).

Glomerular endothelial cell and surface layer injuries

In spite of the relatively big size of glomerular endothelial

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

Table 2 Possible pathogenic mechanisms of haematuria

Disease	Molecular defect	Prevalence	Main glomerular defect	Clinical expression		
				Haematuria	Proteinuria	CKD progression
Genetic disorder						
GFB structural damage						
Structural GBM damage						
ALPORT	X-linked: COL4A5 AR: COL4A3/COL4A4	1/50000	GBM	MH	Variable	100% approximately 20-30 yr
TBMD	COL4A3/COL4A4	1%	GBM	MH	Usually absent	20% CKD
HANAC	COL4A1	3 families	GBM	MH or gross	Not described	Variable
Structural podocyte damage						
MYH9	Non muscle myosin IIA heavy chain	1:100000	None	MH	Variable	ESRD by young adulthood
Storage disorders						
Fibronectine GN						
	Fibronectin	44 cases	Mesangial/subendoth	60% MH	93% variable degree	ESRD at 20-60 yr
Fibrillary						
	10-30 nm fibrils	Rare	Mesangial/GBM	MH 47%-73% Gross 5%	Present 41%-55% nephrotic	50% ESRD in few years
Immunotactoid						
	> 30 nm fibrils	10-fold rarer than FGN	Mesangial/subepith/subendoth	MH 80%	100%	17% ESRD in 3 yr
Fabry's disease						
	Lysosomal storage	1:3100-1:1600	All the cells	MH	Usually nephrotic	ESRD after age 50 yr
Complement mediated						
C3 glomerulopathy						
	Alternative pathway	1-2 × 10 ⁶	Mesangial/GBM	MH 87%	38%	Variable
Inflammatory disorders						
Autoimmune						
ANCA						
	Ab vs endothelium	10-20 × 10 ⁶	Endothelium	MH	Variable	Variable
	Anti GBM	0.5-1 × 10 ⁶ /yr	GBM	MH	Variable	Variable
Infections (endocapillary)						
Primary GN (IgAN, membranoproliferative, crescentic)						
	IgAN	Galactose-deficient IgA1	Mesangial	MH always 75% gross	Rare nephrotic Usual proteinuria	20% ESRD 20 yr after diagnosis
Miscellaneous						
WRN						
	Unknown	16.5% non-CKD 33% CKD	None	Usually MH	None	Accelerated CKD progression GFR > 60
LPHS						
	Unknown	Unknown	GBM (?)	MH or gross	Absent or minimal	

ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies; AR: Autosomal recessive; CKD: Chronic kidney disease; COL4A1: Alpha 1 chain of type IV collagen; COL4A3: Alpha 3 chain of type IV collagen; COL4A4: Alpha 4 chain of type IV collagen; COL4A1: Alpha 1 chain of type IV collagen; ESRD: End stage renal disease; GFB: Glomerular filtration barrier; GFR: Glomerular filtration rate; HANAC: Hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps syndrome; IgAN: IgA nephropathy; LPHS: Loin back pain haematuria syndrome; MH: Microscopic haematuria; TBMD: Thin basement membrane disease; WRN: Warfarin related nephropathy.

fenestrations, they play an important role in GFB perm selectivity due to its coating glycocalyx layer, composed principally by proteoglycans^[27]. Glomerular endothelial cell glycocalyx and its associated surface layer retain more than 95% of the circulating proteins.

The glomerular endothelial layer is the main target of ANCA, which attack small-vessel causing vasculitis, leading to necrotizing and crescentic glomerulonephritis. ANCA-vasculitis present an overall annual incidence of approximately 10-20 cases/million people, with an onset age peak of 65-74 years^[28]. ANCA can induce the production and release of reactive oxygen species and lytic enzymes by infiltrated neutrophils^[29], complement system *via* the alternative pathway^[30] as well as endothelial cell as an amplification disease loop, resulting in endothelium lysis^[31]. On early stages of ANCA-vasculitis the endothelial lesion could explain the onset of haematuria, although in advanced stages it could be explained by a severe GFB impairment

usually involving all its layers. Although haematuria has been classically considered a marker of glomerular injury activity in ANCA, a recent report showed not repercussion of persistent haematuria (determined by dipstick) in GFR at 1 year^[32]. However, in this study, persistent haematuria was associated to low baseline GFR and ANCA status.

Endothelial cell damage has been also reported in endocapillary glomerulonephritis (GN) and infection-associated GN. With a decreasing incidence over the last decades in developed countries^[33], endocapillary GN is now more frequent in fragile patients, such as elder, alcoholics and intravenous drug users^[34]. The typical presentation is nephritic syndrome or acute renal failure 15 d after an infection^[35], in which haematuria is almost always present. Although the prognosis is excellent for children, in the 20%-74% of adults renal impairment persists^[34-37]. The immune complexes produced *in situ* or deposited from circulation induce a severe inflammatory

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

response resulting in neutrophils chemotaxis and endocapillary hypercellularity, leading to haematuria. Endocapillary GN has been recently proposed as a C3 glomerulopathy, because the nephrogenic antigen triggers the activation of the complement alternative pathway.

GBM disorders

As previously reported, GBM has a key role on the glomerular filtration barrier permeability. GBM is composed of a dense gel-like meshwork of type IV collagen (COL4) and laminin, along with sulfated proteoglycans. The causes of GBM injury can be categorized on primary GBM disorders, as the collagen nephropathies, and secondary GBM diseases, including diseases with GBM as a target.

Primary GBM disorders: Collagen nephropathies are the main primary GBM disorders. Type IV collagen is the main component of GBM, so its mutations produce abnormal tight winding of the collagen triple helix. Type IV collagen-associated diseases are the most common hereditary disorders presenting with isolated microscopic haematuria resulting from mutations in genes for type IV collagen^[38], especially on its alpha 3 (COL4A3) and 4 chains (COL4A4)^[39].

AS was the first characterized GBM collagen-disorder. AS has a prevalence of 1 case/50000 live births^[10]. The 85% of AS cases are due to X-linked mutations in $\alpha 5$ collagen chain (COL4A5), whereas the remaining 15% are due to autosomal recessive mutations in COL4A3 or COL4A4, although a minority of cases have been described as autosomal dominant sporadic mutations. X-linked AS is characterized by sensorineural hearing loss, ocular abnormalities and progressing nephropathy. These alterations are more severe in males. Autosomal recessive Alport has the same clinical features than X-linked AS, with more aggressive and early CKD impairment (mean age at ESRD is 21 years^[40]) without gender preference, and with typically asymptomatic parents genetically related. The electron microscopy show GBM thickening and thinning plus splitting and lamellation of lamina densa^[41]. These alterations render in a persistent expression of foetal COL4A1 and COL4A2, being fragile and sensitive to proteases, allowing RBCs egression in the urinary space, and therefore persistent microhematuria. Persistent microhematuria is more frequent in children, often with macroscopic haematuria bouts, which suggest an exacerbating trigger factor over this chronically damaged GBM, although this promoter agent has not been yet identified. Importantly, renal function decreases progressively to ESRD before the fourth decade in 90% of patients^[42,43].

Heterozygous mutations in the COL4A3, COL4A4 or COL4A5 genes produce TBMN. TBMN has an incidence of 1% and is characterized by a GBM < 150 nm. The slightly more compact GMB, due to a lack of non-

collagenous molecules, is more fragile, which could explain the persistent isolated haematuria. TBMN's typical presentation include microhematuria and minimal or no proteinuria, with normal glomerular filtration rate and blood pressure. However, recent evidences showed a worse prognosis than it has been thought^[44], where microhematuria progress to proteinuria, to renal cysts^[45] and to CKD in 26.6% of all patients, and in 48% of all patients > 50 years old^[10,46].

HANAC syndrome is an extraordinary infrequent systemic basement-membrane disease, due to heterozygous mutation in COL4A1^[47]. HANAC syndrome could present either with micro- or macroscopic bouts, related or not with impaired glomerular filtration rate and/or renal cysts. ESRD has not been yet described probably due to the low number of patients reported to date. Electron microscopy showed thickening and splitting on the basement membranes (including tubules, capillaries and GBM)^[48]. The micro- and macroscopic haematuria bouts may be the result of the abnormal remodeling of the extracellular matrix and altered composition of all basement membranes^[47].

Although loin pain haematuria syndrome (LPHS) is not a collagen nephropathy, we include it here due to its similarities with TBMN and AS histopathologic features. More frequent in females (70%), LPHS presents with recurrent haematuria by the third decade of life. The electron microscopy showed abnormally thin or thick GBM^[49]. It has been proposed that abnormalities on GBM allow RBCs leak into the urinary space causing intratubular obstruction and clots. The intratubular obstruction could induce interstitial edema and intraglomerular hypertension which originates further glomerular haemorrhage.

Secondary GBM disorders: Some disorders attack GBM, such as Anti-GBM disease and C3 glomerulopathy. Anti-GBM disease is characterized by autoantibodies against the alpha3 chain non-collagen 1 domain of type IV collagen. Anti-GBM disease shows an incidence of 0.5-1 case/million people per year^[50]. It has been proposed that anti-GBM disease could be triggered over genetically predisposed patients (HLA-DRB1*1501 allele and genes of the FCGR and KLK families^[51]) by environmental or cellular/humoral immunity factors. These auto-antibodies attack GBM disturbing its intrinsic structure, explaining the almost always present haematuria, with nephritic syndrome and crescentic glomerulonephritis.

On the other hand, the recently introduced C3 glomerulopathy, as a glomerular pathology with C3 accumulation with none significant immunoglobulin deposition^[52]. C3 glomerulopathy clinically has been associated to haematuria, proteinuria and different degrees of renal dysfunction^[53]. C3 glomerulopathy is secondary to an aberrant regulation of complement alternative pathway, either genetic or acquired. C3 glomerulopathies include dense deposit disease (DDD), C3 glomerulonephritis and complement factor H-related

(*CFHR*) genes mutations^[54], such as hybrid *CFHR3-1* gene and an internal duplication within the *CFHR5* gene^[55]. C3 glomerulopathy's incidence has been estimated in 1-2 cases/million people, independently of gender, although it has been reported an increased severity in males. DDD is characterized by linear, hyperosmiophilic, intramembranous dense deposit in lamina densa, restricted to both tubular and Bowman's capsular basement membranes. Haematuria is observed in the 87% of the cases, mainly microscopic haematuria (68%)^[53] and that persists during the follow up. Haematuria can be explained by the GBM impairment, although mesangial, subendothelial and subepithelial deposits has been also described^[53]. Two evidences suggested the role of an infection triggering C3 glomerulopathies, firstly the concurrence of macroscopic bouts of haematuria with upper respiratory tract infections in *CFHR5* nephropathy^[54], and secondly the elevated antistreptolysin-O (a substance produced by group A *Streptococcus* bacteria) titers in C3 glomerulopathy^[53]. Although proteinuria has pointed as the most important prognostic factor, in the Athanasiou cohort^[56] all patients that reached ESRD presented macroscopic haematuria bouts associated with fever upper respiratory tract infections in the childhood and adolescence.

Mesangial deposit disorders

IgAN is the most common cause of glomerular haematuria. IgAN has an uncertain prevalence (10%-16%)^[57] and is characterized by the presence of persistent isolated microscopic haematuria, with occasional macroscopical bouts associated to upper respiratory or gastrointestinal infections. Haematuria may be accompanied by proteinuria, sometimes in the nephrotic range. Although it has been consider benign, nearly 20% of patients develop ESRD within 20 years of diagnosis^[58-61]. Mesangial hypercellularity is the usual histological finding, being the degree of interstitial fibrosis and tubular atrophy the strongest predictors of renal outcome^[62]. However haematuria's role over IgAN outcome has not been properly addressed. Macroscopic haematuria bouts has negative implications on long-term prognosis^[5] and although the prognosis of IgAN patients with isolated MH have been reported as good, almost 50% of the largest cohort presented spontaneous remission of MH during the follow up^[63].

Even though mechanism of haematuria is unknown, during the episodes of macroscopic haematuria it has been detected an increase in circulating immune complexes composed of galactose-deficient IgA1 complexed with antiglycan antibodies^[64]. These circulating immune complexes are deposited in the mesangium, inducing cell proliferation and secretion of several inflammatory mediators (including cytokines, growth factors and aldosterone/angiotensin) which can be released to the urinary space and induce both, podocytes and proximal tubular epithelial cells damage^[65]. Therefore,

these mediators could compromise GBM filtration-barrier function, allowing RBCs egression. The same pathological mechanism has been observed in Henoch-Schönlein purpura (HSP), a systemic disorder characterized by the coincidence of IgAN and leukocytoclastic vasculitis. In HSP patients, the plasma concentration of galactose-deficient IgA1 complexes are also increased and the subendothelial deposits, crescents as well as glomerular-tuft necrosis are even more frequent than in IgAN^[65].

Subendothelial and subepithelial deposits diseases

Many nephropathies are characterized by the presence of deposits in subendothelial and subepithelial spaces, inducing a significant impairment in the GFB integrity and therefore haematuria.

Primary glomerulonephritis: Membranoproliferative, Endocapillary and Crescentic GN are the main primary GN associated with subendothelial and subepithelial deposits. It has been proposed that leucocytes and immune-complex can produce a severe inflammatory response activating glomerular cells and interfering with GBM structure, leading haematuria.

Fibril deposit disease: Fibronectin glomerulopathy (GFND) is a rare autosomal-dominant nephropathy due to a mutation in Fibronectin 1 (*FN1*) gene expressed^[66]. FN1 is a dimeric glycoprotein constituent of the extracellular matrix. Its mutations altered the protein-dimers assembly into fibrils in the extracellular matrix and produce a disbalance between soluble and insoluble fibronectin, leading to its pathognomonic deposition in mesangium and subendothelial area^[66,67]. In addition to fibronectine deposition, it has been reported IgA, C1q and fibrinogen deposits^[68]. GFND may present at different ages, although mostly in adolescence or early adulthood. GFND is characterized by microhaematuria, proteinuria and hypertension. GFND patients progress to ESRD from second to sixth decade of life^[66]. In these patients ESRD can recur after renal transplantation^[69].

Fibrillary and Immunotactoid GN presented fibrils or microtubules deposition in mesangium, GBM or both. Immunotactoid GN can be differentiated from Fibrillary due to its typically wider fibrils with focal parallel alignment. The pathogenesis is unclear, however its response to immunosuppression pointed an underlying autoimmune condition^[70]. Fibrillary GN presents deposits infiltrating both mesangium and lamina densa^[71], which implied a severe impairment in the GFB allowing RBCs egression, explaining the pathogenesis of haematuria in these diseases.

Podocyte associated disorders

The podocytes are highly specialized epithelial cells, with interdigitating foot processes and specialized intercellular junctions term the "slit diaphragms", playing a key role in GFB integrity. Mutations in proteins involved

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

in the slit diaphragm and foot processes have been mainly associated with familial nephrotic syndrome. A previously kind of familial benign haematuria, MYH9-associated kidney disease, has been recently described as a genetic variation on *MYH9* gene. *MYH9* encode non-muscle myosin IIA heavy chain, a major protein of the actin-myosin's podocyte contractile apparatus, necessary to keep the capillary wall integrity^[72]. Other autosomal-dominant syndromes as May-Hegglin anomaly and the Flechtner and Epstein syndromes also include abnormalities in *MYH9* gene, with a total incidence < 1:100000^[38]. *MYH9* gene mutations presented variable degrees of sensorineural deafness and glomerulopathy^[73], usually in African people. Haematuria and/or proteinuria are typically present since childhood, with a progression to ESRD by young adulthood^[74]. Electron microscopy showed occasional focal thickening and splitting of the GBM^[74,75]. *MYH9* mutations produce a more fragile podocyte and capillary wall which allow RBCs egression, explaining the presence of haematuria^[75].

Fabry's disease also present haematuria. Fabry's disease is a lysosomal storage X-linked disorder, much more common than it has been though (1:3100^[76]-1:1600^[77]) and more frequent and aggressive in males. This lysosomal impairment leads to intracellular accumulations of globotriaosylceramide in almost all the human cells^[78]. The globotriaosylceramide accumulation induce autophagy in podocytes and endothelial cells damage, resulting in focal and segmental sclerosis, as well as a significant impairment in the GFB, therefore leading proteinuria and haematuria^[79].

Miscellaneous

There are several diseases associated to haematuria without any obvious histopathological finding to justify it. Warfarin coagulopathy (international normalized ratio > 3.0) may induce AKI, the so called WRN^[80]. AKI could be caused by intratubular obstruction of RBC casts during glomerular haemorrhage, although atheroembolism^[81], interstitial nephritis^[82], and direct effects of warfarin on the glomerulus^[83] have been also pointed. The real WRN incidence could be 16% in non-CKD and 37% in CKD patients^[84]. There has been described several risk factors for WRN, including: (1) aspirin therapy; (2) drugs that increase glomerular hydrostatic pressure, such as dihydropyridine calcium channel blockers; (3) low serum albumin levels; and (4) concurrent congestive heart failure^[85]. The correction of the warfarin coagulopathy with vitamin K prevents WRN, and could promote the recovery on animal models^[86]. In WRN, 66% of the patients with macroscopic haematuria bouts show impairment of renal function. WRN is associated with an accelerated CKD progression and mortality rate, although this was related with the patient's comorbidities^[9]. It has been speculated that this warfarin iatrogenic coagulopathy may be observed in patients with permeable and previous "fragile" GFB (like subclinical GN or TBMD), allowing RBC egression.

Sickle cell disease (SCD) is a multisystemic disorder with homozygous or heterozygous inheritance of β -globin mutated gene, leading in the production of hemoglobin S (HbS), with a global incidence of 30/ million people. HbS produce abnormally dense and rigid RBCs with tendency to sickle. The 3%-4% of SCD patients presented haematuria, although it is more frequent on heterozygotes with the sickle cell trait. The tortuous sickle RBCs can easily extravasate the glomerulus capillary wall, raising blood viscosity, and promoting microthrombi formation and ischemic necrosis in the vasa recta, and therefore inducing structural changes and haematuria^[87]. Haematuria is mainly recurrent and macroscopic, and could be asymptomatic or painful due to passage of clots through the ureter. Furthermore, haemoglobinuria is also frequent in this patients due to its recurrent haemolytic anaemia crisis.

CONCLUSION

Recent findings suggest a pathogenic role for glomerular hematuria in kidney disease. Thus, the occurrence of macroscopic hematuria-associated AKI in IgAN nephropathy is associated with subsequent persistent impairment of renal function in a significant proportion of patients. An excessive anticoagulation, as a result of warfarin therapy, may also result in macroscopic hematuria-associated AKI and may compromise long-term renal function. Finally, persistent isolated microhematuria may also induce ESRD. The intrinsic pathogenical mechanism of glomerular haematuria remains unclear. Dysmorphic urinary RBCs pointed GFB dysfunction or damage as a possible alteration associated to this pathological process. Three possible pathological mechanisms may be implicated in GFB dysfunction and subsequent haematuria onset, including genetic alteration of GFB components, aberrant deposition of toxic molecules in the GFB, and an enhanced inflammatory response. However, although it has been identified some of the mechanisms involved in haematuria-associated renal damage, it is necessary to characterize new pathogenic effects of hematuria to identify new potential therapeutic targets. Future studies, in this line, will be of great interest.

REFERENCES

- 1 Kelly JD, Fawcett DP, Goldberg LC. Assessment and management of non-visible haematuria in primary care. *BMJ* 2009; **338**: a3021 [PMID: 19151065 DOI: 10.1136/bmj.a302]
- 2 Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2330-2338 [PMID: 12788998 DOI: 10.1056/NEJMc012694]
- 3 Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ, Haynes WD, Chan YL, Jackson B. IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 1977; **8**: 459-471 [PMID: 589877]
- 4 Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E,

Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011; **306**: 729-736 [PMID: 21846854 DOI: 10.1001/jama.2011.1141]

5 **Gutiérrez E**, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; **2**: 51-57 [PMID: 17699387 DOI: 10.2215/CJN.02670706]

6 **Kido R**, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Teraoka S. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant* 2010; **10**: 1597-1604 [PMID: 20353466 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03077.x]

7 **Kincaid-Smith P**, Bennett WM, Dowling JP, Ryan GB. Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1983; **19**: 206-210 [PMID: 6851258]

8 **Praga M**, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM, Bello I, Rodicio JL. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; **28**: 69-74 [PMID: 4046327]

9 **Brodsky SV**, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; **80**: 181-189 [PMID: 21389969 DOI: 10.1038/ki.2011.44]

10 **Deltas C**, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; **27**: 1221-1231 [PMID: 21688191 DOI: 10.1007/s00467-011-1935-5]

11 **National Kidney Foundation**. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-266 [PMID: 11904577]

12 KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; **3**: 1-150

13 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; **2**: 139-274

14 **Szeto CC**, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, Lui SF, Li PK. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; **110**: 434-437 [PMID: 11331053]

15 **Nath KA**. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; **23**: 17-24 [PMID: 24275768 DOI: 10.1097/01.mnh.0000437613.88158.d3]

16 **Nath KA**, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, Haggard JJ, Croatt AJ, Payne WD, Alam J. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001; **59**: 106-117 [PMID: 11135063 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00471.x]

17 **Tracz MJ**, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 414-420 [PMID: 17229906 DOI: 10.1681/ASN.2006080894]

18 **Paller MS**, Jacob HS. Cytochrome P-450 mediates tissue-damaging hydroxyl radical formation during reoxygenation of the kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 7002-7006 [PMID: 8041736 DOI: 10.1073/pnas.91.15.7002]

19 **Heyman SN**, Brezis M. Acute renal failure in glomerular bleeding: a puzzling phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* 1995; **10**: 591-593 [PMID: 7566565]

20 **Fairley KF**, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982; **21**: 105-108 [PMID: 7077941 DOI: 10.1038/ki.1982.16]

21 **Moreno JA**, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, Egido J. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 28-34 [PMID: 22287699 DOI: 10.1093/ndt/gfr749]

22 **Jarad G**, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; **18**: 226-232 [PMID: 19374010 DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283296044]

23 **Salmon AH**, Neal CR, Harper SJ. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; **18**: 197-205 [PMID: 19365184 DOI: 10.1097/MNH.0b013e328329f837]

24 **Menon MC**, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol* 2012; **2012**: 749010 [PMID: 22934182 DOI: 10.1155/2012/749010]

25 **Eremina V**, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; **111**: 707-716 [PMID: 12618525]

26 **Haraldsson BS**. The endothelium as part of the integrative glomerular barrier complex. *Kidney Int* 2014; **85**: 8-11 [PMID: 24380900 DOI: 10.1038/ki.2013.317]

27 **Fridén V**, Oveland E, Tenstad O, Ebefors K, Nyström J, Nilsson UA, Haraldsson B. The glomerular endothelial cell coat is essential for glomerular filtration. *Kidney Int* 2011; **79**: 1322-1330 [PMID: 21412215 DOI: 10.1038/ki.2011.58]

28 **Watts RA**, Scott DG, Jayne DR, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, Harabuchi Y, Kobayashi S, Suzuki K, Hashimoto H. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 3928-3931 [PMID: 18565978 DOI: 10.1093/ndt/gfn354]

29 **Falk RJ**, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 4115-4119 [PMID: 2161532]

30 **Schreiber A**, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 289-298 [PMID: 19073822 DOI: 10.1681/ASN.2008050497]

31 **Kallenberg CG**. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; **12**: 399-405 [PMID: 20878509 DOI: 10.1007/s11926-010-0138-6]

32 **Chen TK**, Murakami C, Manno RL, Geetha D. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; **44**: 198-201 [PMID: 24775913 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.03.008]

33 **Rodriguez-Iturbe B**, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; **19**: 1855-1864 [PMID: 18667731 DOI: 10.1681/ASN.2008010092]

34 **Montseny JJ**, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995; **74**: 63-73 [PMID: 7891544]

35 **Sethi S**, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJ. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; **83**: 293-299 [PMID: 23235567 DOI: 10.1038/ki.2012.384]

36 **Lien JW**, Mathew TH, Meadows R. Acute post-streptococcal glomerulonephritis in adults: a long-term study. *Q J Med* 1979; **48**: 99-111 [PMID: 482595]

37 **Moroni G**, Pozzi C, Quaglini S, Segagni S, Banfi G, Baroli A, Picardi L, Colzani S, Simonini P, Mihatsch MJ, Ponticelli C. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1204-1211 [PMID: 12105242]

38 **Gale DP**. How benign is hematuria? Using genetics to predict prognosis. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**: 1183-1193 [PMID: 23325022 DOI: 10.1007/s00467-012-2399-y]

39 **Miner JH**. Developmental biology of glomerular basement membrane components. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; **7**: 13-19 [PMID: 9442357 DOI: 10.1097/00041552-199801000-00003]

40 **Oka M**, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**: 1535-1544 [PMID: 24633401 DOI: 10.1007/s00467-014-2797-4]

41 **Barsotti P**, Muda AO, Mazzucco G, Massella L, Basolo B, De Marchi M, Rizzoni G, Monga G, Faraggiana T. Distribution of alpha-chains of type IV collagen in glomerular basement membranes

Yuste C *et al.* Pathogenesis of glomerular haematuria

- with ultrastructural alterations suggestive of Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 945-952 [PMID: 11328899 DOI: 10.1093/ndt/16.5.945]
- 42 **Longo I**, Scala E, Mari F, Caselli R, Pescucci C, Mencarelli MA, Speciale C, Giani M, Bresin E, Caringella DA, Borochowitz ZU, Siriwardena K, Winship I, Renieri A, Meloni I. Autosomal recessive Alport syndrome: an in-depth clinical and molecular analysis of five families. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 665-671 [PMID: 16338941 DOI: 10.1093/ndt/gfi312]
- 43 **Jais JP**, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, Weber M, Gross O, Netzer KO, Flinter F, Pirson Y, Verellen C, Wieslander J, Persson U, Tryggvason K, Martin P, Hertz JM, Schröder C, Sanak M, Krejcova S, Carvalho MF, Saus J, Antignac C, Smeets H, Gubler MC. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 649-657 [PMID: 10752524]
- 44 **Carasi C**, Van't Hoff WG, Rees L, Risdon RA, Trompeter RS, Dillon MJ. Childhood thin GBM disease: review of 22 children with family studies and long-term follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; **20**: 1098-1105 [PMID: 15940548 DOI: 10.1007/s00467-005-1879-8]
- 45 **Sevillano A**, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Molina M, Gonzalez E, Praga M. Multiple kidney cysts in thin basement membrane disease with proteinuria and kidney function impairment. *Clin Kidney J* 2014; **7**: 251-256 [DOI: 10.1093/ckj/sfu033]
- 46 **Temme J**, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidt L, Torra R, Grunfeld JP, Weber M, Licht C, Müller GA, Gross O. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int* 2012; **81**: 779-783 [PMID: 22237748 DOI: 10.1038/ki.2011.452]
- 47 **Plaisier E**, Chen Z, Gekeler F, Benhassine S, Dahan K, Marro B, Alamowitch S, Paques M, Ronco P. Novel COL4A1 mutations associated with HANAC syndrome: a role for the triple helical CB3[IV] domain. *Am J Med Genet A* 2010; **152A**: 2550-2555 [PMID: 20818663 DOI: 10.1002/ajmg.a.33659]
- 48 **Van Agtmael T**, Schlötzer-Schrehard U, McKie L, Brownstein DG, Lee AW, Cross SH, Sado Y, Mullins JJ, Pöschl E, Jackson IJ. Dominant mutations of Col4a1 result in basement membrane defects which lead to anterior segment dysgenesis and glomerulopathy. *Hum Mol Genet* 2005; **14**: 3161-3168 [PMID: 16159887]
- 49 **Spetic DN**, Nadasdy T, Nadasdy G, Agarwal G, Mauer M, Agarwal AK, Khabiri H, Nagaraja HN, Nahman NS, Hartman JA, Hebert LA. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 419-427 [PMID: 16490620]
- 50 **Chen M**, Cui Z, Zhao MH. ANCA-associated vasculitis and anti-GBM disease: the experience in China. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 2062-2065 [PMID: 20228070 DOI: 10.1093/ndt/gfq134]
- 51 **Zhou XJ**, Lv JC, Zhao MH, Zhang H. Advances in the genetics of anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Nephrol* 2010; **32**: 482-490 [PMID: 20962523 DOI: 10.1159/000321324]
- 52 **Fakhouri F**, Frémeaux-Bacchi V, Noël LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. *Nat Rev Nephrol* 2010; **6**: 494-499 [PMID: 20606628 DOI: 10.1038/nrneph.2010.85]
- 53 **Medjeral-Thomas NR**, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, Traynor C, Flanagan M, Wong L, Teoh CW, Awan A, Waldron M, Cairns T, O'Kelly P, Dorman AM, Pickering MC, Conlon PJ, Cook HT. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**: 46-53 [PMID: 24178974 DOI: 10.2215/CJN.04700513]
- 54 **Pickering MC**, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; **84**: 1079-1089 [PMID: 24172683 DOI: 10.1038/ki.2013.377]
- 55 **Medjeral-Thomas N**, Malik TH, Patel MP, Toth T, Cook HT, Tomson C, Pickering MC. A novel CFHR5 fusion protein causes C3 glomerulopathy in a family without Cypriot ancestry. *Kidney Int* 2014; **85**: 933-937 [PMID: 24067434 DOI: 10.1038/ki.2013.348]
- 56 **Athanasίου Y**, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, Maxwell PH, Cook HT, Demosthenous P, Hadjisavvas A, Kyriacou K, Zouvani I, Pierides A, Deltas C. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 1436-1446 [PMID: 21566112 DOI: 10.2215/CJN.09541010]
- 57 **Suzuki K**, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; **63**: 2286-2294 [PMID: 12753320 DOI: 10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x]
- 58 **Hastings MC**, Delos Santos NM, Wyatt RJ. Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 317-318 [PMID: 17024389 DOI: 10.1007/s00467-006-0303-3]
- 59 **Ronkainen J**, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Meremies J, Mustonen J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 1266-1273 [PMID: 16838184 DOI: 10.1007/s00467-006-0163-x]
- 60 **Kusumoto Y**, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol* 1987; **28**: 118-124 [PMID: 3665204]
- 61 **Syrjänen J**, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 34-42 [PMID: 10607765 DOI: 10.1093/ndt/15.1.34]
- 62 **Roberts IS**. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014; **10**: 445-454 [PMID: 24861083 DOI: 10.1038/nrneph.2014.92]
- 63 **Gutiérrez E**, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1753-1760 [PMID: 22956820]
- 64 **Novak J**, Tomana M, Matousovíc K, Brown R, Hall S, Novak L, Julian BA, Wyatt RJ, Mestecky J. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int* 2005; **67**: 504-513 [PMID: 15673298]
- 65 **Wyatt RJ**, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; **368**: 2402-2414 [PMID: 23782179 DOI: 10.1056/NEJMra1206793]
- 66 **Deltas C**, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2013; **28**: 2946-2960 [PMID: 24046192 DOI: 10.1093/ndt/gft253]
- 67 **Ström EH**, Banfi G, Krapf R, Abt AB, Mazzucco G, Monga G, Gloor F, Neuweiler J, Riess R, Stosiek P. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int* 1995; **48**: 163-170 [PMID: 7564073 DOI: 10.1038/ki.1995.280]
- 68 **Yoshino M**, Miura N, Ohnishi T, Suzuki K, Kitagawa W, Nishikawa K, Imai H. Clinicopathological analysis of glomerulopathy with fibronectin deposits (GFND): a case of sporadic, elderly-onset GFND with codeposition of IgA, C1q, and fibrinogen. *Intern Med* 2013; **52**: 1715-1720 [PMID: 23903505 DOI: 10.2169/internal-medicine.52.0046]
- 69 **Gemperle O**, Neuweiler J, Reutter FW, Hildebrandt F, Krapf R. Familial glomerulopathy with giant fibrillar (fibronectin-positive) deposits: 15-year follow-up in a large kindred. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 668-675 [PMID: 9158203]
- 70 **Javaugue V**, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, Ragot S, Aucouturier P, Touchard G, Bridoux F. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: a case series of 27 patients. *Am J Kidney Dis* 2013; **62**: 679-690 [PMID: 23759297 DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.031]
- 71 **Nasr SH**, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, Fervenza FC. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 775-784 [PMID: 21441134 DOI: 10.2215/CJN.08300910]
- 72 **Arrondel C**, Vodovar N, Knebelmann B, Grünfeld JP, Gubler MC, Antignac C, Heidt L. Expression of the nonmuscle myosin heavy

- chain IIA in the human kidney and screening for MYH9 mutations in Epstein and Fechtner syndromes. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 65-74 [PMID: 11752022]
- 73 **Kopp JB**, Winkler CA, Nelson GW. MYH9 genetic variants associated with glomerular disease: what is the role for genetic testing? *Semin Nephrol* 2010; **30**: 409-417 [PMID: 20807613 DOI: 10.1016/j.semnephrol.2010.06.007]
- 74 **Han KH**, Lee H, Kang HG, Moon KC, Lee JH, Park YS, Ha IS, Ahn HS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of patients with MYH9-related disorders. *Pediatr Nephrol* 2011; **26**: 549-555 [PMID: 21210153 DOI: 10.1007/s00467-010-1735-3]
- 75 **Kopp JB**. Glomerular pathology in autosomal dominant MYH9 spectrum disorders: what are the clues telling us about disease mechanism? *Kidney Int* 2010; **78**: 130-133 [PMID: 20588287 DOI: 10.1038/ki.2010.82]
- 76 **Spada M**, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; **79**: 31-40 [PMID: 16773563]
- 77 **Lin HY**, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, Lin SJ, Chen CH, Chiang CC, Ho HJ, Lee PC, Kao CH, Cheng KH, Hsueh C, Niu DM. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; **2**: 450-456 [PMID: 20031620 DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.862920]
- 78 **Prabakaran T**, Birn H, Bibby BM, Regeniter A, Sørensen SS, Feldt-Rasmussen U, Nielsen R, Christensen EI. Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; **29**: 619-625 [PMID: 24215016 DOI: 10.1093/ndt/gft452]
- 79 **Liebau MC**, Braun F, Höpker K, Weitbrecht C, Bartels V, Müller RU, Brodessaer S, Saleem MA, Benzing T, Schermer B, Cybulla M, Kurschat CE. Dysregulated autophagy contributes to podocyte damage in Fabry's disease. *PLoS One* 2013; **8**: e63506 [PMID: 23691056 DOI: 10.1371/journal.pone.0063506]
- 80 **Brodsky SV**, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009; **54**: 1121-1126 [PMID: 19577348 DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.04.024]
- 81 **Moll S**, Huffman J. Cholesterol emboli associated with warfarin treatment. *Am J Hematol* 2004; **77**: 194-195 [PMID: 15389900]
- 82 **Kapoor KG**, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 2008; **38**: 281-283 [PMID: 18380703 DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01646.x]
- 83 **Yanagita M**. Gas6, warfarin, and kidney diseases. *Clin Exp Nephrol* 2004; **8**: 304-309 [PMID: 15619028]
- 84 **Brodsky SV**, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, Wu H, Bhatt U, Nadasdy T, Hebert LA. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010; **115**: c142-c146 [PMID: 20413993 DOI: 10.1159/000312877]
- 85 **An JN**, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, Chin HJ, Na KY, Chae DW. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013; **8**: e57661 [PMID: 23560034 DOI: 10.1371/journal.pone.0057661]
- 86 **Ozcan A**, Ware K, Calomeni E, Nadasdy T, Forbes R, Satoskar AA, Nadasdy G, Rovin BH, Hebert LA, Brodsky SV. 5/6 nephrectomy as a validated rat model mimicking human warfarin-related nephropathy. *Am J Nephrol* 2012; **35**: 356-364 [PMID: 22473220 DOI: 10.1159/000337918]
- 87 **Pham PT**, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000; **57**: 1-8 [PMID: 10620181 DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00806.x]

P- Reviewer: Landry DL S- Editor: Gong XM L- Editor: A
E- Editor: Lu YJ



7.2. OTROS ARTÍCULOS PUBLICADOS RELACIONADOS

- Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Praga M, Egido J. **Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review.** *Pediatr Nephrol* 2015; 4:185-95

Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review

Juan Antonio Moreno¹ · Claudia Yuste² · Eduardo Gutiérrez³ · Ángel M. Sevillano³ · Alfonso Rubio-Navarro¹ · Juan Manuel Amaro-Villalobos¹ · Manuel Praga³ · Jesús Egido^{1,4}

Received: 3 March 2015 / Revised: 15 April 2015 / Accepted: 20 April 2015 / Published online: 17 May 2015
© IPNA 2015

Abstract Haematuria has long been considered to be a benign condition associated with glomerular diseases. However, new evidences suggest that haematuria has a pathogenic role in promoting kidney disease progression. An increased risk for end-stage renal disease has been reported in adolescents and young adults with persistent microscopic haematuria. A persistent impairment of renal function has been also reported following macroscopic haematuria-associated acute kidney injury in immunoglobulin A nephropathy. Haematuria-induced renal damage has been related to oxidant, cytotoxic and inflammatory effects induced by haemoglobin or haem released from red blood cells. The pathophysiological origin of haematuria may be due to a more fragile and easily ruptured glomerular filtration barrier, as reported in several glomerular diseases. In this review we describe a number of the key issues associated with the epidemiology and pathogenesis of haematuria-associated diseases, provide an update of recent knowledge on the role of haematuria on renal function outcome and discuss specific therapeutic approaches in this setting.

Key summary points

1. Glomerular haematuria is a common observation in a number of renal diseases that may lead to persistent renal injury.
2. Haematuria in children differs from that in adults in specific aspects, particularly in the frequency of glomerular diseases and renal disease outcome.
3. Regular follow-up of renal function in children with isolated microhaematuria may be recommended.

Keywords Haematuria · Chronic kidney disease · Acute kidney injury · Red blood cells · Glomerulonephritis

Introduction

Haematuria is defined by the presence of more than two red blood cells (RBCs) per high-power field in the urine on at least two to three different occasions, independent of trauma, exercise, menstruation or sexual activity [1]. The presence of haematuria can be occasional, recurrent or persistent. It is important to differentiate microhaematuria from macrohaematuria. Macrohaematuria is characterized by the massive presence of RBCs in the urine, leading to the latter acquiring a clearly discernable red-brownish colour, while microhaematuria can only be observed by dipstick or microscopic examination. Haematuria is a frequent abnormality in both glomerular and non-glomerular diseases. In this review we focus on glomerular haematuria because of its repercussion on renal outcome. Classically, haematuria has been considered to be a benign condition associated with glomerular diseases. However, recent data from clinical and experimental studies suggest a negative role of glomerular haematuria on kidney disease

✉ Juan Antonio Moreno
jamoreno@fjd.es

¹ Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory, IIS-Fundación Jiménez Díaz, Autonoma University, Av. Reyes Católicos 2, 28040 Madrid, Spain

² Department of Nephrology, Gregorio Marañón Hospital, 28007 Madrid, Spain

³ Department of Nephrology, 12 de Octubre Hospital, 28041 Madrid, Spain

⁴ Spanish Biomedical Research Network in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), Madrid, Spain

REFERENCIAS

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ¹ Gorostidi M et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2014; 34: 302-16
- ² Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, Levey AS, Coresh J, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 241-9
- ³ Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: the NHANES III study. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1270-7
- ⁴ Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 677-689
- ⁵ Coresh J, Turin TC, Matsushita K et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014; 311: 2518-2531
- ⁶ Khan UA, Garg AX, Parikh CR, Coca SG. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71784
- ⁷ Tesser Poloni JA, Bosan IB, Garigali G, Fogazzi GB. Urinary red blood cells: not only glomerular or nonglomerular. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: 36-41
- ⁸ Fairley KF, Birch DF. Microscopic urinalysis in glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 1993; 42: S9-12
- ⁹ Scharnhorst V, Gerlag PG, Nanlohy Manuhutu ML, van der Graaf F. Urine flow cytometry and detection of glomerular hematuria. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:1330-4
- ¹⁰ Shayanfar N, Tobler U, von Eckardstein A, Bestmann L. Automated urinalysis: first experiences and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1251-6
- ¹¹ Wah DT, Wises PK, Butch AW. Analytic performance of the iQ200 automated urine microscopy analyzer and comparison with manual counts using Fuchs-Rosenthal cell chambers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 290-6
- ¹² Fogazzi GB, Verdesca S, Garigali G. Urinalysis: core curriculum 2008. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 1052-67

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ¹³ Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* 1989; 262: 1214-9
- ¹⁴ Hiatt RA, Ordoñez JD. Dipstick urinalysis screening, asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 439-43
- ¹⁵ Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8
- ¹⁶ Ong LM, Punithavathi N, Thurairatnam D, Zainal H, Beh ML, Morad Z, Lee SY, Bavanandan S, Kok LS. Prevalence and risk factors for proteinuria: the National Kidney Foundation of Malaysia Lifecheck Health Screening programme. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18:569-75
- ¹⁷ Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaitey Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* 2011; 306: 729-36
- ¹⁸ Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl* 2005; S23-7
- ¹⁹ Zhai YH, Xu H, Zhu GH, Wei MJ, Hua BC, Shen Q, Rao J, Ge J. Efficacy of urine screening at school: experience in Shanghai, China. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2073-9
- ²⁰ Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2402-14
- ²¹ Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1221-31
- ²² Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, Stejskalová A, Dusek J, Herout V. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3040-9
- ²³ Makino H, Kawasaki H, Murakami K, Hironaka K, Amano T, Ota Z. Mechanism of haematuria in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 934-6
- ²⁴ Collar JE, Ladva S, Cairns TD, Cattell V. Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2001; 59:2069-72
- ²⁵ Liapis H, Foster K, Miner JH. Red cell traverse through thin glomerular basement membrane. *Kidney Int* 2002; 61: 762-3

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ²⁶ Jarad G, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 226-32
- ²⁷ Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol* 2012; 2012:749010
- ²⁸ Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-16
- ²⁹ Haraldsson BS. The endothelium as part of the integrative glomerular barrier complex. *Kidney Int* 2014; 85:8-11
- ³⁰ Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M, Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015 ; 4:185-95
- ³¹ Jalalah SM, Alzahrani IH, Furness PN. Glomerular changes in microscopic haematuria, studied by quantitative immunoelectron microscopy and in situ zymography. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1586-93
- ³² Liapis H, Jain S. The interface of genetics with pathology in alport nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1925-7
- ³³ Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c9-c18
- ³⁴ Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 289-98
- ³⁵ Haas M, Racusen LC, Bagnasco SM. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a report of 13 cases with common ultrastructural features. *Hum Pathol* 2008; 39:1309-16
- ³⁶ Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP, Damianou L, Patsias C, Zavros M, Maxwell PH, Cook HT, Demosthenous P, Hadjisavvas A, Kyriacou K, Zouvani I, Pierides A, Deltas C. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1436-46
- ³⁷ Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119-31
- ³⁸ Roos A, Rastaldi MP, Calvaresi N, Oortwijn BD, Schlagwein N, van Gijlswijk-Janssen DJ, Stahl GL, Matsushita M, Fujita T, van Kooten C, Daha MR. Glomerular activation of the lectin pathway

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1724-34

³⁹ Zipfel PF, Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9:729-40

⁴⁰ Stejskal J, Pirani CL, Okada M, Mandelarakis N, Pollak VE. Discontinuities (gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal diseases. *Lab Invest* 1973; 28: 149-69

⁴¹ Lin JT, Wada H, Maeda H, Hattori M, Tanaka H, Uenoyama F, Suehiro A, Noguchi K, Nagai K. Mechanism of hematuria in glomerular disease. An electron microscopic study in a case of diffuse membranous glomerulonephritis. *Nephron* 1983; 35: 68-72

⁴² Mouradian JA, Sherman RL. Letter: Passage of erythrocyte through a glomerular basement membrane gap. *N Engl J Med*. 1975; 293: 940-1

⁴³ Bohle A, von Gise H, Mikeler E, Rassweiler J. Morphologic contribution on gross hematuria in mild mesangioproliferative glomerulonephritis without crescents. *Klin Wochenschr*. 1985; 63: 371-8

⁴⁴ Neal CR, Michel CC. Openings in frog microvascular endothelium induced by high intravascular pressures. *J Physiol* 1996; 492:39-52

⁴⁵ Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, Habib R. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981; 70: 493-505

⁴⁶ Fogazzi GB, Ferrari B, Garigali G, Simonini P, Consonni D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:330-2

⁴⁷ Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH, Lew SQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int* 2000; 57:1-8

⁴⁸ Miura H, Suwabe A, Tominaga M. Evaluation of dysmorphic red cells in the urinary sediment. *Rinsho Byori* 2001; 49: 638-45

⁴⁹ Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, Haggard JJ, Croatt AJ, Payne WD, Alam J. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int* 2001; 59: 106-17

⁵⁰ Nath KA. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 17-24

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ⁵¹ Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M, Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015 ; 4:185-95
- ⁵² Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:414-20
- ⁵³ Paller MS, Jacob HS. Cytochrome P-450 mediates tissue-damaging hydroxyl radical formation during reoxygenation of the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7002-6
- ⁵⁴ Heyman SN, Brezis M. Acute renal failure in glomerular bleeding: a puzzling phenomenon. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:591-3
- ⁵⁵ Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 51-7
- ⁵⁶ Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, Poortema K, Donker AJ, Hoedemaeker PJ, van der Hem GK. Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 1986; 29:549-56
- ⁵⁷ Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, Aljama P. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 886-91
- ⁵⁸ Kido R, Shibagaki Y, Iwadoh K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Teraoka S. Persistent glomerular hematuria in living kidney donors confers a risk of progressive kidney disease in donors after heminephrectomy. *Am J Transplant* 2010; 10: 1597-604
- ⁵⁹ Gutiérrez E, Moreno JA, Praga M; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Persistent microhaematuria with negative or low proteinuria. *Nefrologia* 2014; 34: 110-4
- ⁶⁰ Rauta V, Finne P, Fagerudd J, Rosenlöf K, Tömroth T, Grönhagen-Riska C. Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function—a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrol* 2002; 58: 85-94
- ⁶¹ Hastings MC, Delos Santos NM, Wyatt RJ. Renal survival in pediatric patients with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 317-8
- ⁶² Ronkainen J, Ala-Houhala M, Autio-Harmainen H, Jahnukainen T, Koskimies O, Merenmies J, Mustonen J, Ormälä T, Turtinen J, Nuutinen M. Long-term outcome 19 years after childhood IgA nephritis: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1266-73

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ⁶³ Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Harada T, Naito S. Long-term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. *Clin Nephrol* 1987; 28:118-24
- ⁶⁴ Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 34-42
- ⁶⁵ Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3068-74
- ⁶⁶ Goto M, Kawamura T, Wakai K, Ando M, Endoh M, Tomino Y. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1242-7
- ⁶⁷ Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, Matsushima M, Hanaoka K, Ogura M, Utsunomiya Y, Hosoya T. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:555-62
- ⁶⁸ Suzuki K, Miura N, Imai H. Estimated glomerular filtration rate and daily amount of urinary protein predict the clinical remission rate of tonsillectomy plus steroid pulse therapy for IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 606-12
- ⁶⁹ Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1546-53
- ⁷⁰ Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, Zouvani I, Christodoulidou S, Hadjiconstantinou V, Ioannou K, Athanasiou Y, Patsias C, Alexopoulos E, Pierides A, Kyriacou K, Deltas C. COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3004-16
- ⁷¹ Szeto CC, Lai FM, To KF, Wong TY, Chow KM, Choi PC, Lui SF, Li PK. The natural history of immunoglobulin a nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001; 110: 434-7
- ⁷² Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM, Bello I, Rodicio JL. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28: 69-74

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ⁷³ Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80: 181-9
- ⁷⁴ Ryan M, Ware K, Qamri Z, Satoskar A, Wu H, Nadasdy G, Rovin B, Hebert L, Nadasdy T, Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy is the tip of the iceberg: direct thrombin inhibitor dabigatran induces glomerular hemorrhage with acute kidney injury in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2228-34
- ⁷⁵ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; Suppl 3: 1-150
- ⁷⁶ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 139–274
- ⁷⁷ Rivera F. Biopsia renal. *NefroPlus* 2009; 2: 1-8
- ⁷⁸ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
- ⁷⁹ KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012; 2: 8–12;
- ⁸⁰ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3: 5–14
- ⁸¹ Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, Stanescu C, Charasse C, Ang KS, Leonetti F, Cam G, Laruelle E, Autuly V, Rioux N. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004; 66: 905-8
- ⁸² Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF, Strippoli GF, Schena FP; Italian Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890-4
- ⁸³ López-Gómez JM, Rivera F; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3: 674-81
- ⁸⁴ Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D, Basta-Jovanovic G, Nestic V. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877-85

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ⁸⁵ Chang JH, Kim DK, Kim HW, Park SY, Yoo TH, Kim BS, Kang SW, Choi KH, Han DS, Jeong HJ, Lee HY. Changing prevalence of glomerular diseases in Korean adults: a review of 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2406-10
- ⁸⁶ Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, Mahala B, Wearne N, Alagbe S, Barday Z, Arendse C, Rayner B. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1853-61
- ⁸⁷ Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 490-6
- ⁸⁸ Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088-97
- ⁸⁹ Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C. Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 419-24
- ⁹⁰ Haider DG, Friedl A, Peric S, Wiesinger GF, Wolzt M, Prosenz J, Fischer H, Hörl WH, Soleiman A, Fuhrmann V. Kidney biopsy in patients with glomerulonephritis: is the earlier the better? *BMC Nephrol* 2012; 13: 34
- ⁹¹ Moroni G, Pozzi C, Quaglini S, Segagni S, Banfi G, Baroli A, Picardi L, Colzani S, Simonini P, Mihatsch MJ, Ponticelli C. Long-term prognosis of diffuse proliferative glomerulonephritis associated with infection in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1204-11
- ⁹² Verde E, Quiroga B, Rivera F, López-Gómez JM. Renal biopsy in very elderly patients: data from the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2012; 35:230-7
- ⁹³ Brown CM, Scheven L, O'Kelly P, Dorman AM, Walshe JJ. Renal histology in the elderly: indications and outcomes. *J Nephrol* 2012; 25:240-4
- ⁹⁴ Kincaid-Smith P, Bennett WM, Dowling JP, Ryan GB. Acute renal failure and tubular necrosis associated with hematuria due to glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1983; 19: 206-10
- ⁹⁵ D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398-411
- ⁹⁶ Lai WL, Yeh TH, Chen PM, Chan CK, Chiang WC, Chen YM, Wu KD, Tsai TJ. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 102-111

DAÑO RENAL INDUCIDO POR HEMATURIA DE ORIGEN GLOMERULAR

- ⁹⁷ Vivante A, Calderon-Margalit R, Skorecki K. Hematuria and risk for end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:325-30
- ⁹⁸ Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJ. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* 2013; 83: 293-9
- ⁹⁹ Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, D'Agati V, Appel G. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 445-53
- ¹⁰⁰ Sethi S, Zand L, Nasr SH, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014; 7: 531-7
- ¹⁰¹ Petri M et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-8
- ¹⁰² Okpechi IG, Swanepoel CR, Tiffin N, Duffield M, Rayner BL. Clinicopathological insights into lupus nephritis in South Africans: a study of 251 patients. *Lupus* 2012; 21:1017-24
- ¹⁰³ Ding JY, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Isolated hematuria and sterile pyuria may indicate systemic lupus erythematosus activity. *J Rheumatol* 2015; 42: 437-40
- ¹⁰⁴ Chen S, Chen H, Liu Z, Zhang H, Hu W, Tang Z, Liu Z. Pathological spectrums and renal prognosis of severe lupus patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Rheumatol Int* 2015; 35: 709-17
- ¹⁰⁵ Bose B, Silverman ED, Bargman JM. Ten common mistakes in the management of lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 667-76
- ¹⁰⁶ Dall'Era M, Cisternas M, Smilek D, Straub L, Houssiau F, Cervera R, Rovin B, Mackay M. Predictors of long-term renal outcome in Lupus Nephritis Trials: Lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015
- ¹⁰⁷ Tanaka K, Moriyama T, Iwasaki C, Takei T, Nitta K. Effect of hematuria on the outcome of IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2014
- ¹⁰⁸ Chen TK, Murakami C, Manno RL, Geetha D. Hematuria duration does not predict kidney function at 1 year in ANCA-associated glomerulonephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 198-201
- ¹⁰⁹ Abdel-Rahman EM, Okusa MD. Effects of aging on renal function and regenerative capacity. *Nephron Clin Pract* 2014; 127: 15-20

¹¹⁰ El-Ghoul B, Elie C, Sqalli T et al. Nonprogressive kidney dysfunction and outcomes in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2217-2223

¹¹¹ Lin HY, Chong KW, Hsu JH et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 450-456

¹¹² Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int* 2000; 57: 2423-2433

¹¹³ Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: implications for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:414-20