

Una causa infrecuente de hematuria

A rare cause of haematuria

Pablo José Sanz Navarro^a, Joaquín de Juan Ribera^b, José Rodríguez Contreras^c y Susana Cruz Maeso^c

^a Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Petrer I. Petrer. Alicante (España)

^b Especialista en Nefrología. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda. Elda. Alicante (España)

^c Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Petrer I. Petrer. Alicante (España)

CORREO ELECTRÓNICO:

Pablo José Sanz Navarro.
pj.sanz.navarro@outlook.es

Recibido el 25 de septiembre de 2023.
Aceptado para su publicación el 11 de enero de 2024

RESUMEN

La hematuria es una afección cuya prevalencia varía entre el 2,1 y el 31,4%. Suele ser secundaria a una neoplasia de vía urinaria, aunque a veces puede deberse a tóxicos, fármacos, infecciones... El **gold standard** para su valoración inicial sigue siendo la determinación con anormales y sedimento de orina. La mesalazina es un fármaco empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con un perfil seguro respecto al desarrollo de enfermedad renal crónica (0,17 casos por 100 pacientes-año). Se presenta el caso de una mujer de 24 años que inicia con un cuadro de alteración de la coloración de la orina asintomática tras comenzar el tratamiento con mesalazina. Siguiendo el algoritmo de Naranjo para reacciones adversas a medicamentos, la secuencia temporal es plausible con tres casos similares descritos en la bibliografía. La valoración de estos pacientes con síntomas atípicos debe ser cautelosa, ha de haber una buena coordinación entre Atención Primaria y nefrología, y debe tenerse siempre presente el estado general del paciente.

Palabras clave: hematuria, mesalazina, Atención Primaria de Salud, nefrología, efectos colaterales, reacciones adversas relacionados con medicamentos.

ABSTRACT

The prevalence of haematuria is approximately 2.1% to 31.4%. It usually presents following neoplasia of the urinary tract. However, at other times it may be due to toxic substances, medicines and infections. The gold standard for its initial evaluation remains determination with abnormalities and urine sediment. Mesalamine is a drug used to treat inflammatory bowel disease. It is safe against the development of chronic kidney disease (0.17 cases per 100 patients-year). We report the case of a 24-year-old woman who begins with an asymptomatic urine coloration abnormality after commencing treatment with mesalamine. Using Naranjo's algorithm for adverse drug reactions, the temporal sequence is plausible. Three similar cases in the literature are published. Atypical symptoms should be evaluated with caution. Effective coordination between Primary Care and Nephrology is required. We cannot overlook adapting our decisions to the patient's general condition.

Keywords: drug-related side effects and adverse reactions, haematuria, mesalamine, nephrology, Primary Health Care.

INTRODUCCIÓN

La hematuria se define como la presencia de hematíes en la orina. Se distingue entre microhematuria (aspecto normal) y macrohematuria (el color puede variar entre rojo y marrón oscuro). El abordaje diagnóstico-etiológico depende de diversos factores (**tabla 1**)¹.

Las series americanas cifran la prevalencia de hematuria entre el 2,1 y el 31,4%. Suele ser secundario a neoplasias de vía urinaria. También puede deberse a infecciones, fármacos o tóxicos, exposición a agentes químicos, etc. Una prueba útil es la determinación con tiras reactivas de orina, aunque, sustancias como el hipoclorito de sodio (lejía) o ciertas peroxidasas vegetales pueden dar un falso positivo. El **gold standard** es el sedimento urinario².



El contenido de la Revista Clínica de Medicina de Familia está sujeto a las condiciones de la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la hematuria en función del contexto

INFORMACIÓN	DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA
Disuria	Infección del tracto urinario
Antecedentes personales de infección respiratoria o digestiva	Nefropatía IgA Glomerulonefritis posinfecciosa
Ejercicio	Hematuria inducida por el ejercicio Rabdomiólisis
Hematuria cíclica (mujeres)	Endometriosis en el tracto urinario
Viajes	Infección por <i>Schistosomas</i> o micobacterias
Fármacos	Nefritis tubulointersticial aguda Necrosis tubular aguda
Antecedentes familiares	Síndrome de Alport Enfermedad de Fabry Poliquistosis renal

Adaptada de: Rivera Hernández F et al¹.

La mesalazina pertenece al grupo de fármacos que contiene ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). El 28% de ella es absorbido en el tubo digestivo y se elimina por el riñón. El riesgo de aparición de nefritis intersticial por reacción de hipersensibilidad es infrecuente. Datos del Reino Unido cifran la incidencia de enfermedad renal asociada en 0,17 casos por 100 pacientes-año³.

La correcta filiación de antecedentes, la comprobación de los hallazgos y su diagnóstico diferencial inicial son parte de la consulta diligente en Atención Primaria (AP), pero requieren de un manejo combinado con nefrología si existe sospecha de patología subyacente o de una entidad secundaria a fármacos.

CASO CLÍNICO

Mujer de 24 años con alteración de la coloración de la orina.

Antecedentes personales: intolerancia digestiva a amoxicilina/ácido clavulánico.

Antecedentes familiares: padre con microhematuria persistente no biopsiada.

Cronograma:

- Episodio de orina color refresco de cola sin clínica miccional. Valorada en punto de atención continuada (PAC), donde se pauta fosfomicina.
- Vuelve a presentar coluria 15 días después y se realiza tira reactiva de orina en el centro de salud (CS): pH: 6,0; densidad: 1.015; cuerpos cetónicos. El urocultivo resulta negativo, y el sedimento, sin hematuria. Albuminuria libre (MAL): 0,3 mg/dl.
- Tras otros 5 días, presenta un nuevo episodio de orina marroñea-anaranjada y poso sobre taza del inodoro (figura 1).

Acude al PAC y se realiza tira reactiva (sangre +++, cuerpos cetónicos +++, proteínas ++++). Es derivada al servicio de urgencias hospitalario (SUH), donde se realiza anormales y sedimento con presencia de hematíes 250/μl y 10-25 hematíes por campo.

- Un mes después del primer evento, su especialista en Medicina Familiar y Comunitaria (MFyC) contacta con nefrología para valoración conjunta y 4 meses más tarde se cita a la paciente en consulta de Nefrología con estudio analítico completo. Presentaba función renal conservada, sedimento y albuminuria normales, bioquímica hepática, hemograma y estudio básico de autoinmunidad sin alteraciones (Cr 0,79 mg/dl; filtrado glomerular estimado [FGe] 104 ml/min/1,73 m²; MAL 0,3 mg/dl; proteinograma C3 y C4 y anticuerpos antinucleares en rango de normalidad; anticuerpos antitransglutaminasa [IgA] 7,5; velocidad de sedimentación globular 16 mm). Tras revisar su historia clínica, se observa un ingreso a cargo de medicina digestiva por diarrea, en el que se detectó *Campylobacter jejuni*, y recibió el alta once días antes de la aparición del primer episodio de orina color refresco de cola. En la colonoscopia, se objetivaron datos de colitis de distribución parcheada (probable enfermedad de Crohn), por lo que se tomaron biopsias y se inició tratamiento con mesalazina 15 días antes de la alteración del aspecto de la orina.

Figura 1. Fotografía aportada por la paciente de la taza del inodoro tras la micción. Se objetiva poso de aspecto entre rojo teja y oscuro



- *Proceso diagnóstico*: se amplía estudio con ecografía renal y nuevo estudio analítico incluyendo analítica de orina de 24 horas con oxalato, citrato, urato y calcio
- *Juicio clínico y diagnóstico diferencial*: alteraciones del aspecto macroscópico de la orina en probable contexto de tratamiento con mesalazina frente a macrohematuria aislada.
- *Plan*: se contacta con medicina digestiva para valorar retirada de mesalazina.
- *Evolución*: la paciente mantiene el tratamiento durante casi 1 año. Tras la retirada del fármaco, no ha vuelto a aparecer la clínica. No se objetivaron alteraciones en las pruebas complementarias solicitadas.

DISCUSIÓN

La sensibilidad para detectar hematuria de las tiras de orina es del 100%, con una especificidad del 65-99%. Existen limitaciones, como la contaminación con soluciones antisépticas oxidantes (falso positivo) o el tratamiento con captopril o vitamina C (falso negativo). Una tira de orina positiva obliga a confirmar el resultado (sedimento)⁴.

Existen casos de modificaciones del color de la orina con el tratamiento con mesalazina. Se trata de cambios en el aspecto de la orina al contactar con el agua del inodoro tras haber limpiado con lejía. Un chico de 16 años comenzó con hematuria/coluria tras 3 años de tratamiento con mesalazina (asintomático)⁵. Otro hombre de 38 años, con enfermedad de Crohn y en tratamiento con mesalazina, inició episodios de coluria, y una mujer de 36 años, con colitis ulcerosa y en tratamiento con mesalazina, asoció dolor abdominal con las crisis de hematuria/coluria⁶.

La mesalazina se acetila en ácido N-acetil-5-mesalazina a través de la enzima N-acetil-transferasa 1 (NAT1). Existen polimorfismos de esta enzima que conllevan diferentes niveles de actividad. Se trabaja sobre la hipótesis de que niveles de actividad traen consigo diferentes formas de excreción que puedan alterar el aspecto de la orina⁷.

Un estudio de solubilidad de la mesalazina ha objetivado que esta precipita a un pH menor (entre 2 y 6). Factores asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal, como la diarrea (disminución de volumen) y la orina concentrada, pueden aumentar el riesgo de precipitación⁸.

Los protocolos de evaluación de hematuria desde AP se centran en filiar la causa de la misma:

- Comprobar la hematuria mantenida (repetiendo el análisis en el plazo de 3-4 semanas).
- Descartar infección.
- Valorar su relación con factores externos (ejercicio físico, traumatismos, procesos febriles, consumo de fármacos/tóxicos, etc.).

- Valorar la presencia de alteraciones en el sedimento (cilindros, proteinuria, etc.).
- Determinar la función renal y descartar insuficiencia renal.

En función de estos datos, se procederá a la solicitud de pruebas de imagen, siendo la más rentable la ecografía de vías urinarias y vejiga⁹.

Es importante el proceso de identificación de eventos adversos de los fármacos, con lo que cobra importancia el algoritmo de Naranjo (tabla 2). Se debe tener en cuenta la asociación temporal y hay que basarse en estrategias que aporten evidencia y refuercen la sospecha. También debe evaluarse la respuesta clínica tras la retirada del mismo¹⁰.

Se calculó la puntuación de Naranjo con 5 puntos (relación probable):

- Sí existen notificaciones sobre esta reacción en la evidencia (tres casos a nivel mundial) y hay datos de polimorfismo de actividad de la enzima que pueden explicar la etiopatogenia (+1 punto).

Tabla 2. Preguntas integrantes del algoritmo de Naranjo

PREGUNTA	SÍ	NO	NO SÉ
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas (diferentes al fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	+1	+2	0
¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o fue menos severa al disminuirla?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0

Puntuación: relación segura = 9 puntos; relación probable = 5-8 puntos; relación posible = 1-4 puntos; relación improbable = 0 puntos.
Adaptada de: Naranjo CA, Busto Y, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.

- Se produjo la reacción adversa tras el inicio del fármaco (+2 puntos).
- Mejoró la situación tras la retirada de la mesalazina (+1 punto).
- Existen causas alternativas al fármaco (+1 punto).

Es importante tener en cuenta que, en casos atípicos como el expuesto, debemos descartar la afectación renal aguda y tratar hipótesis diagnósticas hasta llegar a un diagnóstico de certeza, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente. El trabajo combinado de especialistas en MFyC y nefrología es fundamental para alcanzar un manejo diligente.

AGRADECIMIENTOS

Se obtuvo el consentimiento firmado de la paciente para la publicación del artículo.

CONSIDERACIONES

Se han tenido en cuenta las recomendaciones del CARE Statement en la redacción de este caso clínico.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro, formando parte de la asistencia clínica en consulta diaria. El manejo de la paciente se ha llevado a cabo de acuerdo con los criterios del Médico Responsable y las evidencias científicas derivadas de la práctica clínica diaria. El caso clínico, así como la labor asistencial descrita, cumple con los requisitos de la Declaración de Helsinki para investigación en humanos. Se ha llevado a cabo la descripción del caso clínico y el manejo de datos según las guías de buena práctica clínica.

CONFLICTO DE INTERESES

El caso clínico descrito no se ha presentado en ninguna otra actividad (congreso, talleres, sesiones clínicas...) ni ha sido remitido para evaluación por otras revistas científicas.

El autor principal y los autores colaboradores declaran no tener conflictos de interés ni con la *Revista Clínica de Medicina de Familia* ni con la industria farmacéutica en relación con la valoración del artículo.

El autor principal pertenece al Consejo Editorial de la *Revista FML* (Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitaria [SoVaM-FiC]) como revisor científico y maquettador.

El doctor Pablo José Sanz Navarro, el doctor José Rodríguez Contreras y la doctora Susana Cruz Maeso son socios federados de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el doctor Joaquín de Juan Ribera es socio de la Sociedad Española de Nefrología.

El doctor Pablo José Sanz Navarro colabora con GSK (GlaxoSmithKline, S.A.) en la actividad Workshop con residentes de Atención Primaria, Pediatría y Urgencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Hernández F, Anaya Fernández S, Romera AM, Rivera I, Vozmediano Poyatos C. Síndromes clínicos en nefrología. [Internet]. En: Lorenzo V, López Gómez JM. Nefrología al día. Madrid: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología; 2020. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-258>
2. Ingelfinger JR. Hematuria in adults. *N Engl J Med*. 2021;385(2):153-63.
3. Adiga A, Goldfarb DS. The association of Mesalamine with kidney disease. *AdvChronicKidneyDis*. 2020;27(1):72-76.
4. Ordóñez Álvarez FA. Hematuria, proteinuria: actitud diagnóstica. *Pediatr Integral*. 2017;21:518-28.
5. Sacks A, Davis MK. A curious case of red-brown urine in a child taking mesalamine. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013;56(5):e38-e39.
6. Smeets T, Van Hunsel F. Red-brown urine discolouration in two patients taking mesalamine. *Drug Saf-Case Rep*. 2016; 3(6).
7. Walker K, Ginsberg G, Hattis D, Johns DO, Guyton KZ, Sonawane B. Genetic polymorphism in N-Acetyltransferase (NAT): population distribution of NAT1 and NAT2 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2009; 12(5-6): 440-72.
8. Hasan MN, Tiselius HG. Mesalamine: a rare constituent of urinary tract concretions. *Urolithiasis*. 2013;41:271-2.
9. González Dacal J, Asensi A, Sánchez Merino JM, Chantada Abal V, Suárez Pascual G, Montes Coucerio M, et al. Evaluación en Atención Primaria del sangrado de origen urológico. En: Sánchez Merino JM, Chantada Abad V. *Urología en Atención Primaria: Manual de algoritmos diagnóstico-terapéuticos*. Barcelona: Edikamed; 2012. ISBN: 978-84-7877-719-8. pp. 29-50.
10. Murali M, Suppes SL, Feldman K, Goldman JL. Utilization of the Naranjo Scale to evaluate adverse drug reaction at a free-standing children's hospital. *PLoS ONE*. 2021; 16(1): e0245368.