

Hematuria microscópica

Dr. Germán Morales Peñaloza
Coordinador Unidad de Urología, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá

Dr. Fernando Valero Cely
Profesor Asociado, Unidad de Urología, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina

Dr. José Luis Gaona
Residente III Unidad de Urología, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Introducción

Existen pocas dudas acerca de la necesidad de realizar una evaluación completa en los pacientes con hematuria macroscópica, toda vez que este signo se asocia con problemas urológicos significativos, en más del 80% de los casos²; está presente en al menos el 85% de los tumores vesicales y en el 40% de los tumores renales⁷, en la mayoría de los casos su origen puede ser identificado y aún en pacientes menores de 40 años se acompaña de un porcentaje significativo de entidades malignas²⁰. Sin embargo, con la hematuria microscópica (HM) el panorama no resulta tan claro y son muchos los puntos que generan controversia, desde la forma de definirla hasta la manera como deben ser estudiados los pacientes.

La presente revisión tiene por objeto recopilar los conceptos más recientes que se encuentran en la literatura con respecto a la hematuria microscópica, para de este modo facilitar la tarea del urólogo durante su práctica diaria.

Definición

Si bien el 4 - 20 % de la población presenta algún número de glóbulos rojos en la orina^{8,10,20,22}, la determinación del grado de hematuria que debe considerarse "normal" no se ha estandarizado debido a muchos impedimentos encontrados en los diferentes es-

tudios, tales como la utilización de diferentes métodos de medición⁷, el inadecuado control de actividades previas a la recolección de la muestra que pudieran provocar hematuria fisiológica⁷ y la imposibilidad para correlacionar el grado de hematuria microscópica con una mayor probabilidad de hallar patología urológica significativa^{3,4,20}. Ciertos autores consideran cualquier grado de hematuria (> de 1 glóbulo rojo por campo de alto poder -HPF-) como anormal^{3,4,5}; otros sugieren como significativa la presencia de más de 2 (dos) glóbulos rojos por HPF⁶ y algunos conceptúan que el número máximo de eritrocitos aceptables es de 5 (cinco)¹. Sin embargo, la mayoría de los estudios parecen aceptar como normal, la presencia de hasta tres glóbulos rojos por HPF o 300 eritrocitos por ml de orina^{2,8,10,12}. Dado que este límite resulta arbitrario y no está lo suficientemente respaldado en la literatura, es conveniente ordenar un estudio urológico completo a pacientes con hematuria microscópica, acompañada de factores de riesgo para patología urológica maligna aun cuando sólo se presenten uno o dos glóbulos rojos por HPF⁸.

Puesto que la hematuria microscópica asociada a patología urológica significativa puede tener un carácter intermitente y puede ser secundaria a causas fisiológicas (ejercicio, menstruación, actividad sexual), Mariani¹⁰ ha propuesto considerar como hematuria significativa, aquella que se detecta en al menos dos

de tres muestras apropiadamente recolectadas, aunque sugiere que un episodio único de más de 100 eritrocitos por HPF amerita estudio completo, independientemente del resultado de otros parciales de orina.

Cuantificación en el laboratorio

La muestra de orina encaminada a evaluar la presencia de hematuria microscópica debe cumplir con varios requerimientos a saber^{5,6,8,10}: tener un volumen de al menos 10 cc, ser fresca (no pueden transcurrir más de dos horas entre el momento de su recolección y el momento del análisis), ser recogida a la mitad del chorro urinario, no asociarse con ningún tipo de instrumentación urológica durante la última semana, no asociarse con enfermedades virales, actividad sexual o ejercicio físico vigoroso durante las últimas 48 horas y no recogerse durante la primera micción del día.

El grado de hematuria microscópica puede cuantificarse en el laboratorio mediante diferentes técnicas^{7,8,10}, las cuales son: el examen directo del sedimento centrifugado con lente de alto poder, la determinación del número de eritrocitos por ml de orina (conteo de cámara) y el empleo de tiras reactivas. Estas últimas cambian de color cuando existe hematuria debido a que la hemoglobina libre o contenida en los glóbulos rojos cataliza dentro de ellas una reacción de oxidación^{7,8}. La técnica estandarizada para el estudio del sedimento, consiste en centrifugar 10 cc de orina durante cinco minutos a 200 rpm, re suspender el

sedimento en 0.5-1 cc de orina y finalmente analizar una gota de esta orina re suspendida en el microscopio⁸.

La sensibilidad (S) de la tira reactiva para detectar la presencia de dos o más glóbulos rojos por HPF es del 91-100%^{2,6,7,8}, pero su especificidad (E) es más baja (65-99%) debido a que la reacción de oxidación puede desencadenarse por la presencia de elementos en la orina tales como la mioglobina, la povidona, el hipoclorito o las peroxidasas bacterianas^{2,6,7,8}. Por otro lado, si bien el conteo de cámara ha mostrado superioridad sobre el examen del sedimento en términos de sensibilidad y especificidad, en la práctica diaria se prefiere evaluar la hematuria microscópica mediante esta última técnica en virtud de su simplicidad y su menor costo¹³.

Prevalencia

La tabla 1 muestra los estudios más representativos relacionados con la prevalencia de la hematuria microscópica. En ellos el número de personas sometidas a tamizaje ha oscilado entre 1.000 y 95.200⁷. En la mayoría de los casos se ha encontrado una correlación directa entre la edad y la probabilidad de presentar hematuria^{6,17}.

Etiología

La etiología de la hematuria microscópica puede demostrarse en el 32 - 100% de los casos a través de una evaluación urológica completa^{6,8,10,19,20}. Green²¹ clasificó en 1956 las

Tabla No. 1
Prevalencia de la hematuria microscópica en diferentes estudios

Grupo de Pacientes	Prevalencia %	Criterio Empleado	Autor
H>35 M>55	13	>10 Eritrocitos x campo	Mohr (5)
H>35 M> 5	2.9	Tira de Reacción	Hiatt (14)
H>18	16	> 1 Eritrocito x campo	Froom (15)
H>40	2.5	Tira Reacción	Ritchie (16)
H>40	2.5	> 1 Eritrocito x campo	Thompson (18)
H>60	13 a 20	Tira Reacción Positiva	Britton (17)
H>50	10 a 21	> 2 Eritrocitos x campo	Messing (6)

posibles causas de la hematuria en tres grupos, de acuerdo al tipo de tratamiento que requieren: enfermedades significativas, si amenazan la vida y demandan una cirugía mayor; enfermedades moderadamente significativas, si son susceptibles de manejo médico; y enfermedades insignificantes, si son inocuas para el paciente (tabla 2). Mariani²² recientemente ha propuesto un nuevo esquema de cuatro categorías: enfermedades riesgosas, cuadros significantes que obligan tratamiento, entidades significantes que permiten manejo expectante y enfermedades insignificantes; pero la mayoría de los autores sigue empleando la clasificación de Green en virtud de su mayor simplicidad.

Observando las diferentes series publicadas, se encuentra que la entidad etiológica más frecuente es la Hiperplasia Prostática Benigna, la cual explica el 1.6 - 37% de los casos^{1-5,15,20,21,29,109}. Dentro de las demás entidades causales significativas o moderadamente significativas figuran, en orden de frecuencia, los tumores urológicos (0.2 - 20% de los casos), la urolitiasis (0.6 - 15%), los cuadros nefrológicos (0 - 14 %) y la infección urinaria (0

- 10%)^{1-5,15,20,21,29,109}. Entre los tumores urológicos malignos la distribución de acuerdo a la frecuencia es la siguiente: tumores vesicales (0.2 - 13%), tumores renales (0 - 7%), tumores prostáticos (0 - 3%) y tumores de uréter o pelvis renal (0 - 1%)^{1,2, 20,29}.

Asociación entre hematuria microscópica y enfermedad urológica significativa

Hatt y Ordóñez¹⁴ encontraron que la Sensibilidad, la Especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) de la hematuria microscópica asintomática en la identificación de patología urológica significativa es de 2.9%, 96% y 0.5%, respectivamente. La tabla número 3 enumera los diferentes estudios que han tratado de establecer la correlación entre hematuria microscópica y enfermedades significativas o moderadamente significativas. Sobresale el trabajo publicado por Ritchie¹⁶, pues se realizó con base en un tamizaje de la población general, en tanto que los demás estudios partieron de grupos de pacientes que mostraron alto riesgo para malignidad urológica o fueron re-

Tabla No. 2
Causas reportadas de Hematuria Microscópica (según Green)

Altamente Significativas	Moderadamente Significativas	Insignificantes
Carcinoma Renal	Cistitis Bacteriana	HPB Sintomatica
Carcinoma Prostatico	Reflujo Vesicoureteral	Trigonitos
Litiasis Renal o Ureteral	Cistitis Intersticial	Quiste Renal Simple
Hidronefrosis	Diverticulo Vesical	Doble Sistema Colector
Estenosis Arteria Renal	Esterchez Pielo Ureteral	Ciestocele
Linfoma Renal	Cistitis Actínica	Vejiga Neurógena
Carcinoma Transicional Alto	Necrosis Papilar	Litiasis Prostatica
Carcinoma Metastasico	Enfermedad Renal Parenquimatosa	Ureterocele
Aneurisma Aortico	Atrofia Renal	Polipos Cuello Vesical
Enfermedad Renal Parenquimatosa	Fistula Renal Arterio Venosa	Polipos Uretrales
Contusion Renal	Diverticulo Vesical	Cistitis Quistica
Riñon Poliquistico	HPB Sintomatica	Varices Vesicales
Estenosis Uretral	Riñon Cicatricial	Carúncula Uretral
Tuberculosis Vesical	Prostatitis	Verumontanitis
	Papiloma Vesical	Uretritis
	Riñon Pelvico	Hematuria por ejercicio

mitidos al servicio de urología por médicos de atención primaria. La mayor asociación entre enfermedad significativa y hematuria se observa en las series de Britton y Messing^{6,17,23-25}, las cuales incluyeron únicamente pacientes mayores de 50 años.

Evaluación nefrológica del paciente con hematuria microscópica

La evaluación nefrológica de un paciente con hematuria microscópica está indicada, si esta se presenta junto con proteinuria significativa y/o cilindros hemáticos y/o predominio de glóbulos rojos dismórficos en la muestra de orina^{9,10}. La proteinuria significativa es aquella que supera los 500 mg en 24 horas y debe sospecharse cuando la tira reactiva para proteínas muestra dos o más cruces¹⁰. La presencia de cilindros hemáticos es patognomónica de sangrado glomerular, pero desafortunadamente no tiene buena sensibilidad⁹. El porcentaje de eritrocitos crenados que se necesitan para clasificar la muestra como "dismórfica" no se ha establecido claramente y varía entre el 20% y el 80% según los diferentes trabajos². La mayoría de autores considera que una muestra dismórfica, y por ende sugestiva de sangrado de causa nefrológica, es aquella en la cual más

del 80% de los glóbulos rojos son crenados, en tanto una muestra isomórfica, compatible con sangrado urológico, es aquella que presenta más del 80% de sus eritrocitos con morfología normal⁹. Muestras intermedias entre estos dos patrones no pueden ser concluyentes con respecto al origen de la hematuria⁹. Desafortunadamente, la Sensibilidad y la Especificidad de las muestras dismórficas para predecir el origen de la hematuria no es la ideal, pues se han encontrado en el 39 - 100% de las hematurias glomerulares y en el 0 - 21% de los sangrados no glomerulares. En virtud de lo anterior, Frachia²⁷ y Schromck³⁰ han sugerido que el único nivel de dismorfismo (con o sin cilindros hemáticos asociados) que permite descartar de plano la necesidad de una evaluación urológica adicional, es aquel de 100%.

Las hematuria de origen glomerular puede ser dependiente de procesos sistémicos (lupus, vasculitis, enfermedades malignas, hepatitis, endocarditis) o fenómenos renales (glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía por Ig A, enfermedades renales intersticiales). Actualmente se recomienda restringir la biopsia renal sólo para aquellos casos en los cuales no puede demostrarse una etiología sistémica de la hematuria⁹.

Tabla No. 3
Correlación entre Hematuria y Enfermedad

Autor	Población con Malignidad	Porcentaje	Población Estudiada
Ritchie (16)	17	2.6	General
Thompson (18)	22	1.2	H>40
Britton (17)	56	8.2	H>60
Messing (6)	53	26	H>60
Messing (24)	48	25.8	H>50
Messing (25)	33	8.3	H>50
Maurakami (1)	22	30	Remitidos a Urologia con Hematuria
Fracchia (27)	13	5	Remitidos a Urologia con Hematuria
Carson (4)	52	13	Remitidos a Urologia con Hematuria
Golin (29)	22	10	Remitidos a Urologia con Hematuria
Mariani (22)	32	8.6	Remitidos a Urologia con Hematuria
Davides (3)	49	8.7	Remitidos a Urologia con Hematuria
Greene (21)	9.4	2.2	Remitidos a Urologia con Hematuria
Khadra (20)	18.7	9.4	Remitidos a Urologia con Hematuria

Los cuadros que no presentan indicios de sangrado glomerular en los cuales la evaluación urológica es negativa han sido denominados como “hematuria aislada” o “hematuria esencial”⁹. Diferentes estudios histológicos³¹⁻³³ han encontrado nefropatías no proteinúricas en más de la mitad de estos casos. Las entidades más relacionadas son la nefropatía por IgA y la nefropatía de membrana basal delgada. El pronóstico de las mismas es excelente desde el punto de vista del desarrollo de insuficiencia renal³³ y por este motivo la mayoría de los nefrólogos no consideran indicada la biopsia renal en casos de hematuria aislada⁹, limitando el manejo al monitoreo de la tensión arterial y la cuantificación periódica de la proteinuria.

Evaluación urológica del paciente con hematuria microscópica (HM)

Cistoscopia: Ofrece una S aproximada del 90% para el diagnóstico de tumores vesicales^{2,37}. La mayoría de los subdiagnósticos se presentan en casos de CA in situ, tumores sésiles o masas localizadas en los divertículos vesicales².

Dado que el porcentaje de malignidad o de enfermedad urológica significativa que se observa en pacientes mayores de 40 años, la mayoría de autores coincide en afirmar que este grupo etáreo requiere siempre de una evaluación urológica completa⁹. Sin embargo, existe controversia acerca de la conveniencia de la cistoscopia en los pacientes menores de 40, debido a que en ellos la mayoría de las series no han demostrado casos de carcinoma vesical^{1,20,26,28,82,83}. La tendencia actual parece en consecuencia encaminada a recomendar la cistoscopia antes de la cuarta década de vida sólo en pacientes con factores de riesgo para tumores vesicales⁹. Si bien algunos autores han desestimado la utilidad de la cistoscopia en mujeres de cualquier edad^{5,28}, existen estudios recientes que han demostrado la utilidad de la misma en mayores de 40 años debido a la existencia de porcentajes significativos de malignidad vesical^{19,20}.

Bajo la luz blanca la detección de masas depende únicamente de patrones morfológicos. Por este motivo, desde 1960 se han buscado métodos para mejorar la detección a partir de la observación de la fluorescencia de diferentes sustancias¹⁰⁵. El mayor éxito se ha obtenido con el ácido 5-aminolevulínico aplicado intravesicalmente 2 horas antes de la cistoscopia (1.5 mg disuelto en una solución de 50 ml de fosfato dodecahidrato sódico monohidrato al 5.7%)¹⁰⁶. Este compuesto excita la fluorescencia de la protoporfirina IX, la cual se encuentra en altas concentraciones en los tumores uroteliales, lo cual hace que estos últimos luzcan rojizos con el empleo de una fuente de luz azulosa de 375 - 440 nm¹⁰⁵. La prueba ha demostrado una S, de 86 - 97% y una E, de 18 - 76% para la detección de malignidad vesical¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Ureteroscopia Flexible: Constituye una herramienta útil para el diagnóstico de carcinoma pieloureteral. En tres series publicadas³⁴⁻³⁶, demostró la causa de la Hematuria Microscópica. unilateral en cerca del 65% de los casos. Desafortunadamente, el costo del procedimiento, la necesidad de anestesia y la fragilidad del equipo hacen que esta técnica se limite a casos en los cuales la citología urinaria sugiere malignidad, pero se acompaña de cistoscopia y estudios imagenológicos normales¹⁰.

3. **Citología urinaria:** Ha sido tradicionalmente empleada como un complemento para la cistoscopia debido a su fácil recolección, su bajo costo y su buena S para el CA in situ y tumores de alto grado^{38,39}. Los hallazgos sugestivos de malignidad son la hiperromasía o la hipocromasía celular, la cromatina irregular, la irregularidad a nivel de la membrana nuclear y el aumento de la relación núcleo: citoplasma³⁸. Se debe evitar una muestra de la primera orina de la mañana debido a que la degeneración celular puede afectar su interpretación³⁸. Estudios recientes han sugerido que en pacientes sin antecedente de CA vesical, su S no varía significativamente si se recoge la muestra por micción espontánea o por lavado vesical^{40,41}. Mariani¹⁰ ha mostrado que la recolección de

múltiples muestras no resulta costo-efectiva, pese a que ello mejora la S del estudio⁴². Su S y E para el diagnóstico de carcinoma vesical encontradas en las diferentes publicaciones es en promedio del 35 - 40% y 90 - 100%, respectivamente^{40,41,44-46,76}. Presenta desafortunadamente múltiples inconvenientes como son la poca utilidad en casos de tumores de bajo grado (su S para grados I, II y III/CA in situ es de 17, 61 y 90%, respectivamente), su variable interpretación demostrada ocasionalmente entre diferentes citólogos y su no disponibilidad en todos los centros médicos^{9,37,39,43}. Por todo lo anterior resulta claro que no puede reemplazar a la cistoscopia como método de tamizaje en pacientes mayores de 40 años con Hematuria Microscópica, pero se constituye en un complemento útil en virtud de su alta S para la detección de CA in situ y tumores de alto grado^{9,39,43}. En pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo resulta un sustituto válido de la endoscopia, de manera que puede restringirse ésta última sólo para casos en los que el reporte citológico señala cambios “indeterminados” o “sugestivos de malignidad”^{9,10,47}.

Citometría de flujo: Su utilización en la práctica clínica no se recomienda debido a que no ha demostrado mejores niveles de S y E que la citología urinaria, y por otro lado resulta dispendiosa por cuanto requiere de lavado vesical para obtener un número suficiente de células^{10,38,43}.

Nuevos marcadores tumorales: Durante los últimos años se han descrito más de 25 nuevos marcadores tumorales urinarios. A continuación se enuncian los más estudiados:

- Pruebas de orina del antígeno tumoral de la vejiga (BTA stat, BTA trak): miden los niveles de proteína relacionada con el factor H del complemento, producida por varias líneas celulares de tumores renales y vesicales^{38,39}. Presentan un alto índice de falsos positivos debido a que dicha proteína se encuentra normalmente en la sangre,
- y por tanto también en la orina hematurica^{39,48}.
- NMP 22: detecta un complejo protéico nuclear que se expresa durante la mitosis y se libera hasta niveles detectables durante el ciclo celular de las células tumorales^{39,52,53,60}. Como en el caso anterior, muestra un alto índice de falsos positivos debido a la presencia habitual del complejo protéico en casos de hematuria⁴⁹.
- Aura-Teck FDP (ACCU-DX): detecta los productos de la degradación del fibrinógeno en la orina, los cuales se elevan cuando existe CA vesical^{39,63}.
- Inmunocyt: es un ensayo de inmunofluorescencia que emplea anticuerpos monoclonales para identificar mucinas y una forma especial de antígeno carcinoembrionario, los cuales son dos antígenos particularmente elevados en cuadros de CA vesical^{39,64,65}.
- Telomerasa: es una ribonucleoproteína que se encarga de mantener la integridad de los telómeros cromosomales para preservar la inmortalidad celular. Se expresa en las células tumorales pero no en las células somáticas, por lo cual la medición de su actividad se convierte en un marcador tumoral útil^{39,43,50}.
- Acido hialurónico/Hialuronidasa: son dos compuestos que se elevan dos a siete veces en la presencia de un CA vesical^{39,70-72}.
- Sistema quanticyt de cariometría: mide la forma nuclear y el contenido de DNA de las células obtenidas con lavado vesical^{39,43,57}.
- Antígeno Lewis: se mide a nivel de las células exfoliadas de la orina en virtud de que su expresión aumenta significativamente durante cuadros de CA vesical^{7,75}.

Entre los nuevos marcadores sobre los cuales no puede aún definirse su papel en la práctica clínica debido a la escasez de publi-

caciones, figuran la citoqueratina 20, el CD 44, la proteína de matriz celular BCLA - 4, el DD 23, la uroplaquina, los microsatélites de DNA y el Ensayo Visis-Urovisión^{39,50}.

La tabla 4 muestra los diferentes niveles de S y E obtenidos con los nuevos marcadores tumorales en los diferentes estudios.

Con base en los valores expuestos anteriormente, pueden sacarse dos conclusiones concretas^{10,38,39,43}: a) los nuevos marcadores tumorales no pueden reemplazar a la cistoscopia, pues su S en general no supera el 90%. La excepciones son el NMP 22, la prueba de la Telomerasa y el antígeno Lewis, pero la primera ofrece una alta tasa de falsos positivos y los otros dos aún no son disponibles comercialmente; b) La citología urinaria continúa siendo un complemento básico dentro del estudio de la Hematuria Microscopica, debido a que los nuevos marcadores no la superan desde el punto de vista de su alta E y su buena S para tumores de alto grado y CA in situ. La telomerasa es el único marcador que ha mostrado una E superior al 90% en los diferentes estudios.

Imagenología del tracto urinario alto: El abordaje imagenológico del tracto urinario alto de los pacientes con H.M. ha sido objeto de controversia durante los últimos 30 años⁹⁵. La necesidad de estudiar pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo ha sido puesta en duda por algunos autores⁸⁴ debido a que en este grupo etáreo la posibilidad de encontrar malignidad urológica es menor

del 1%⁵. Sin embargo, la mayoría de trabajos recomiendan la evaluación imagenológica en todos los pacientes con H.M. debido a la probabilidad de encontrar a cualquier edad entidades significativas tales como la litiasis^{7,9,10,85}. A continuación se describen las alternativas existentes:

- Urografía intravenosa: ha sido considerada por años el “gold standard” de la evaluación imagenológica. Ofrece ventajas tales como el permitir estudio anatómico del tracto superior y el fácil acceso en la mayoría de los centros médicos. Sus desventajas son la imposibilidad para diferenciar entre masas renales sólidas y quísticas, el tiempo y las incomodidades que demanda al paciente para su realización, y la posibilidad de efectos secundarios al medio de contraste (morbilidad: 1-3%, muerte:1:30.000)^{1,9,11,20,85,100}. Su S aproximada para la urolitiasis es de 52-59%⁸⁵, para tumores de la pelvis renal de 61-69%^{86,91} y para masas renales menores de 1 cm, entre 1 y 2 cm, entre 2 y 3 cm y mayores de 3 cm, de 10%, 21%, 52% y 85%, respectivamente⁸⁸.
- Ecografía renal y de vías urinarias: ha sido propuesta por muchos como un reemplazo válido de la urografía^{1,11,19,100-102}. Sus ventajas son la rapidez y seguridad de su realización, un mejor valor predictivo positivo que la urografía para el diagnóstico de tumores renales (50% versus 6%) y una gran exactitud

Tabla No. 4
Nuevos marcadores tumorales

Test	% Sensibilidad	% Especificidad	Referencias
BTA Stat- BTA Trak	57-83	46-82	40,44,50,51,110
NMP 22	47-100	60-91	40,44,51,53,58,59,62,74,76,77.
Accu-Dx	52-81	75-90	63,73
Antígeno Lewis	94	36-85	75,77,110
Immunocyt	86	79	64-65
Telomerasa	46-86	60-93	50-53,66-69,74
HA-Haasa	92	84	70-72
Quaticyt	60-70	70	40,57

para diferenciar masas renales sólidas y quísticas^{9,86}. Sus desventajas son el hecho de ser operador dependiente, el no ofrecer un mapa anatómico exacto del tracto urinario alto y el no mostrar una buena S para litiasis y tumores uroteliales altos^{19,85}. Su S para litiasis ureteral es de 19%^{9,85,89,90}, para tumores de la pelvis de 36%⁹¹ y para masas renales menores de 1 cm, entre 1 y 2 cm, entre 2 y 3 cm y mayores de 3 cm, de 26%, 60%, 82% y 85%, respectivamente⁸⁸.

- Combinación de ecografía más Rx de abdomen simple: algunos la proponen con el fin de suplir las deficiencias de la ecografía sola para la detección de cálculos^{85,89}, pues su S aproximada para urolitiasis es del 89%⁸⁹. La S que ofrece para cuadros de malignidad no ha sido reportada.
- TAC abdominopélvico: es el estudio que presenta la mayor S para la detección de urolitiasis y tumores renales o uroteliales altos^{88,89,91-93,111,112}. Permite obtener una visión completa de todo el árbol urinario y además muestra la anatomía extrínseca^{111,112}. Sus desventajas son el mayor costo, la mayor irradiación a la que se expone el paciente y la posibilidad de efectos secundarios al medio de contraste. Su S para litiasis es de 94 - 100%⁹, para tumores de la pelvis de 88%⁹¹, para masas renales menores de 2 y 3 cm de 47 - 100% y 75 - 100%, respectivamente⁹². En un estudio reciente⁹³, permitió diagnosticar 21 de 23 tumores del parénquima renal.

Los estudios disponibles hasta el momento sugieren que la urografía intravenosa o la ecografía como estudios únicos en el paciente con H.M. no son suficientes en virtud de la baja S y el bajo valor predictivo positivo de la primera para el diagnóstico de masas renales, y la deficiencia de la última para la evaluación de la urolitiasis y los tumores uroteliales^{29,85,88,94}. Sin duda, la combinación de ecografía más Rx de abdomen simple resulta

atractiva por varias razones: a) ofrece una S adecuada para el diagnóstico de litiasis o tumores del parénquima renal; b) muestra una morbilidad mínima y probablemente un costo aceptable; c) pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo, en quienes no se recomienda la cistoscopia (ver antes), pueden beneficiarse con la ecografía debido a que ésta permite una aceptable visualización de la vejiga; d) si bien no se logra una buena sensibilidad para tumores uroteliales, se sabe que estos últimos representan sólo el 1 - 5% de la patología maligna del tracto urinario⁷ y en muchas ocasiones pueden sospecharse por el hallazgo de hidronefrosis o la menor ecogenicidad de la pelvis o el uréter⁹⁵⁻¹⁰⁰; además, un reporte reciente señala que los tumores de células transicionales que no se detectan con ecografía suelen ser de bajo grado y generalmente se diagnostican dentro de los siguientes tres meses debido a la persistencia de la hematuria¹⁹.

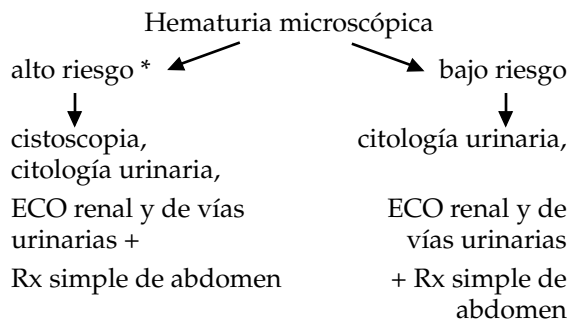
La TAC abdominopélvica buscará posicionarse en el futuro como el estudio imagenológico de primera elección en el paciente con H.M. una vez se realicen estudios del balance costo-beneficio de esta modalidad^{7,111}. Se ha sugerido que basta con una imagen sin contraste en caso de que ésta demuestre urolitiasis y el paciente no tenga factores de riesgo para tumores urológicos⁹.

Balance riesgo-beneficio de la evaluación de la hematuria microscópica: Mariani^{10,22} ha mostrado que después de una evaluación con cistoscopia, urografía intravenosa y citología urinaria, el riesgo que se corre de sufrir complicaciones secundarias al estudio (insuficiencia renal, anafilaxia, sepsis etc.) es mucho menor que la posibilidad de diagnosticar condiciones que ponen en riesgo la vida (0.3% versus 3.9%).

Balance costo-beneficio de la evaluación de la HM: Mariani^{10,22} calculó el costo-beneficio de la evaluación de la H.M. estableciendo la diferencia entre el precio de los estudios diagnósticos y el precio de los cuadros tumorales metastásicos no diagnosticados a tiempo

bajo el supuesto de una evaluación urológica retardada. Concluyó que el balance es favorable cuando se estudia tempranamente al paciente, salvo en el grupo de mujeres menores de 40 años. Sus resultados son cuestionados debido a que incluyó en sus trabajos un escaso número de pacientes jóvenes de sexo femenino⁷.

Algoritmo de manejo del paciente con HM



* Pacientes mayores de 40 años, historia de tabaquismo, síntomas irritativos en ausencia de infección urinaria, antecedente de hematuria macroscópica, historia de exposición química, antecedente de malignidad urológica urotelial o renal.

Hematuria microscópica en pacientes anticoagulados

La asociación entre hematuria macroscópica y anticoagulación ha sido estudiada por varios autores y se ha demostrado que en al menos el 60% de los pacientes se pueden encontrar cuadros urológicos significativos⁷⁸⁻⁸¹. Desde el punto de vista de la H.M. por el contrario, el número de pacientes que ha sido objeto de investigación es escaso. Las series disponibles sugieren que la incidencia de H.M. en los pacientes anticoagulados es de 1 - 9%⁷⁸ y que aproximadamente en el 50% de esos pacientes se encuentra una patología urológica significativa^{78,79}, lo cual hace que se justifique una evaluación completa en este grupo de pacientes.

Hematuria microscópica en pacientes con infección urinaria

La H.M. se encuentra en el 40 - 60% de los casos de cistitis y es infrecuente en otros sín-

dromes urinarios irritativos^{103,104}. Parece haber un acuerdo en cuanto a que si se demuestra un urocultivo positivo en un paciente con H.M. debe suministrarse antibiótico y repetirse el uroanálisis seis semanas post tratamiento^{9,10}. En caso de no demostrarse H.M. nuevamente, no es recomendable proseguir con una evaluación urológica debido a la gran probabilidad de que la infección haya sido la causa de la hematuria^{9,10}.

Seguimiento de los pacientes con evolución inicial negativa

La evaluación inicial del paciente con H.M. no revela la causa de la misma en aproximadamente el 10% de los casos². Si se continúa con un control periódico, los estudios mostrarán un cuadro de malignidad en el 1 - 3% de los pacientes, lo cual ocurrirá generalmente durante los primeros tres años de seguimiento^{1,2,4,9,29}. Con base en las anteriores cifras, el grupo de expertos de la Asociación Americana de Urología reunido recientemente⁹ sugiere el seguimiento de todos los pacientes con evaluación inicial negativa mediante parcial de orina y citología urinaria, los cuales se deben practicar a los 6, 12, 24 y 36 meses después del estudio inicial. Si en los controles se detecta algún signo de sangrado glomerular, el paciente deberá remitirse al nefrólogo. Si el paciente desarrolla hematuria macroscópica, presenta síntomas irritativos en ausencia de infección urinaria, o tiene reportes de citología anormales, requerirá nuevamente una evaluación urológica completa. Finalmente, si al cabo de los tres años no se presenta ninguna de las condiciones anteriormente mencionadas, no se recomienda ningún monitoreo adicional.

Conclusión

La hematuria microscópica es uno de los cuadros clínicos a los que tiene que enfrentarse el urólogo con más frecuencia. Su prevalencia es de 2.5 - 20 % y las patologías significativas que generalmente la explican son la hiperplasia prostática, los tumores urológicos, la uro-

litiasis, las nefritis y las infecciones urinarias. La evaluación del paciente dependerá de los factores de riesgo asociados y de la presencia de signos de sangrado glomerular, y desde el punto de vista urológico los pilares de la misma continúan siendo la cistoscopia y la citología urinaria y los estudios imagenológicos del tracto urinario alto. Entre estos últimos la TAC es la modalidad que ofrece mejores resultados, pero en la práctica cotidiana resulta aceptable la combinación de ecografía con Rx simple de abdomen. En caso de que el estudio del paciente no muestre la causa de la hematuria, se deberá cumplir un seguimiento estricto durante los primeros tres años.

Bibliografía

- Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J: Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1034 patients. *J Urol*. 1990; 144: 99.
- Sutton J: Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990; 263: 2475.
- Davides KC., King L, Jacobs D: Management of microscopic hematuria: twenty-year experience with 150 cases in a community hospital. *Urol* 1986; 28: 453.
- Carson C, Segura J, Greene L: Clinical importance of microhematuria. *JAMA* 1979; 241: 149.
- Mohr D, Offord K, Owen R, Melton J: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. *JAMA* 1986; 256: 224.
- Messing E, Young T, Hunt V, Emoto S, Wehbie J: The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987; 137: 919.
- Grossfeld G, Carroll P: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *Urol Clin North Am* 1998; 25:661.
- Grossfeld G, Litwin M, Wolf S, Hricak H, Shuler C, Agerter D, Carroll P: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: The American Urological Association best practice policy - part I: definition, detection, prevalence and etiology. *Urol* 2001; 57: 599.
- Grossfeld G, Litwin M, Wolf S, Hricak H, Shuler C, Agerter D, Carroll P: Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: The American Urological Association best practice policy - part II: Patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urol* 2001; 57: 604.
- Mariani A: The Evaluation of Adult Hematuria: A Clinical Update. *AUA Update Series* 1998; 17 (lesson 24): 185.
- Corwin H, Silverstein M: The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: a decision analysis. *J Urol* 1988; 139: 1002.
- Brendler Ch: Evaluation of the Urologic patient. *Campbell 's Urology* 1998; Seventh Edition , Vol 1: 131.
- Mariani AJ, Luangphinit S, Loo S, Scottolini A, Hodges CV: Dipstick chemical urinalysis: an accurate cost - effective screening test. *J Urol* 1984; 132: 64.
- Hiatt RA, Ordonez JD: Dipstick urinalysis screening , asymptomatic microhematuria, and subsequent urological cancers in a population- based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 439.
- Froom P, Ribak J, Benbassat J: Significance of microhematuria in young adults. *BMJ* 1984; 288: 20.
- Ritchie CD, Bevan EA, Collier SJ: Importance of occult hematuria found at screening. *BMJ* 1986; 292: 681.
- Britton JP, Dowel AC, Whelan P: Dipstick haematuria and bladder cancer in men over 60: Results of a community study. *BMJ* 1989; 299: 1010.
- Thompson MI: The evaluation of microscopic hematuria: A population - based study. *J Urol* 1987; 138: 1189.
- Jaffe J, Ginsberg P, Gill R, Harkaway R: A new diagnostic algorithm for the evaluation of microscopic hematuria. *Urol* 2001; 57: 889.
- Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE: A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000; 163: 524.
- Greene LF, O'Shaughnessey JEJ, Hendricks DE: Study of five hundred patients with asymptomatic microhematuria. *JAMA* 1956; 161:610.
- Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C: The significance of adult hematuria: 1000 Hematuria evaluations including a risk-benefit and cost -effectiveness analysis. *J Urol* 1989; 141: 350.
- Britton JP, Dowell AC, Whelan P: A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. *J Urol* 1992; 148: 788.
- Messing EM, Young TB, Hunt V B: Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria

- dipsticks in healthy men over 50 years of age. *Cancer* 1989; 64: 2361.
25. Messing EM, Young TB, Hunt VB: Home screening for hematuria: Results of a multiclinic study. *J Urol* 1992; 148: 289.
 26. Jones DJ, Langstaff RJ, Holt SD , et al: The value of cystourethroscopy on the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years: a prospective study of 100 patients. *Br J Urol* 1988; 62: 541.
 27. Fracchia GD, Motta J, Miller LS, et al: Evaluation of asymptomatic microhematuria. *Urol* 1995; 46: 484.
 28. Bard RH: The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications: a ten - year study. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2629.
 29. Golin AL, Howard RS: Asymptomatic microscopic hematuria. *J Urol* 1980; 124: 389.
 30. Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M , et al: Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhaematuria. *Lancet* 1989; 2: 1316.
 31. Copley Jb: Isolated asymptomatic hematuria in the adult. *Am J Med Sci* 1986; 291: 101.
 32. McGregor DO, Lynn KI, Barley RR et al: Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998; 49: 345.
 33. Nieuwhof C, Doorenbos C, Grave W , et al: A prospective study of the natural history of idiopathic non-proteinuric hematuria. *Kidney int* 1996; 49: 222.
 34. Bagley DH, Allen J: Flexible ureteropyeloscopy in the diagnosis of benign essential hematuria. *J Urol* 1990; 143: 549.
 35. Kamon H, Taugara N , Mutsamura Y , et al: Endoscopic diagnosis and treatment of chronic unilateral hematuria of uncertain etiology. *J Urol* 1990; 143: 554.
 36. Nakada SK , Elashry OM , Picus D , et al: Long term outcome of flexible ureterorenoscopy in the diagnosis and treatment of lateralizing essential hematuria. *J Urol* 1997; 157: 776.
 37. Walker L , Liston TGL , Loyd - Davier RW: Does flexible cystoscopy miss more tumors than rod-lens examination ? *Br J Urol* 1993; 72: 449.
 38. El-Gabry E, Strup S, Gomella L: El cáncer superficial de vejiga: epidemiología, diagnóstico e historia natural. *AUA Update Series Edición en español* 2001; 2: 35.
 39. Lokeshwar V, Soloway M: Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity ? *J Urol* 2001; 165: 1067.
 40. Wiener H, Milan C, Haitel A ,et al: Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer ? *J Urol* 1998; 159: 1876.
 41. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, et al: Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol int* 1999; 62: 26.
 42. Badalament RA, Kimel m , Gay H , et al: The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder cancer. *Cancer* 1987; 59: 2078.
 43. Van der Poel H, Debruyne F: Can biological markers replace cystoscopy ? An update. *Curr Op Urol* 2001; 11: 503.
 44. Leyh H, Marberger M , Conort P , et al: Comparison of BTA Stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 52.
 45. Takashi M , Schenck U, Kissel K , et al: Use of diagnostic categories in urinary cytology in comparison with the bladder tumor antigen (BTA) test in bladder cancer patients. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 189.
 46. Pode D, Shapiro A, Wald M , et al: Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol* 1999; 161: 443.
 47. Novicki D, Stern J, Nemeč R, Lidner T: Cost - effective evaluation of indeterminate urinary cytology. *J Urol* 1998; 160: 734.
 48. Öge Ö , Kozaci D, Gemalmaz H: The BTA stat test is nonspecific for hematuria: an experimental hematuria model. *J Urol* 2002; 167: 1318.
 49. Atsü N, Ekici S, Öger Ö, Ergen A, Hascelik G, Özen H: False - positive results of the NMP 22 test due to hematuria. *J Urol* 2002; 167: 555.
 50. Halling K, King W, Sokolova I, Karnes J , et al: A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, Telomerase and Vysis Urovysion Assays for the Detection of Urothelial Carcinome in Urine. *J Urol* 2002; 167: 2001.
 51. Rumakumar S, Bhuiyan J, Basse JA, et al: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 388.
 52. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L , et al: Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP 22 and BTA Stat. *J Urol* 1999; 162: 53.
 53. Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al: Sensitivity and specificity of NMP 22, telomerase, and BTA in

- the detection of human bladder cancer. *Urol* 1998; 52: 398.
54. Mahnert B, Kriegmair TM, Mariaschmitt U, et al: BTA - TRAK - a useful diagnostic tool in urinary bladder cancer ?. *Anticancer Res* 1999; 19: 2615.
 55. Abbate I, D'Introno A, Cardo G, et al: Comparison of nuclear matrix protein 22 and bladder tumor antigen in urine of patients with bladder cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 3803.
 56. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C , et al: BTA stat and BTA TRAK: a comparative evaluation of urine testing for the diagnosis if transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 1999; 35: 89.
 57. Van der Poel HG, Van Balken MR, Schamhart DH , et al: Bladder wash cytology , quantitative cytology and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urol* 1998; 51: 44.
 58. Sözen S, Biri H, Sinik Z, et al: Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 36: 225.
 59. Shelfo S, Soloway MS: The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional - cell cancer of the bladder. *World J Urol* 1997; 15: 107.
 60. Hughes JH , Katz RL, Rodríguez-Villanueva J , et al: Urinary matrix protein 22: a diagnostic adjunct to urine cytologic examination for the detection of recurrent transitional - cell carcinoma of the bladder. *Diagn Cytopathol* 1999; 20: 285.
 61. Del Nero A, Esposito N, Curro A, et al: Evaluation of urinary level of NMP 22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol* 1999; 35: 93.
 62. Witjes JA, van der Poel HG, van Balken MR, et al: Urinary NMP22 and karyometry in diagnosis and follow-up of patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 387.
 63. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, et al: Further study of fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol* 1997; 158: 801.
 64. Fradet Y, Lockhart C and the Immunocyt trialists: Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: Immunocyt. *Canad J Urol* 1997; 4: 400.
 65. Mian C, Pycha A, Weiner H, et al: Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 1999; 161: 1486.
 66. Kavalier E, Landman J, Chamg Y, et al: Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82: 708.
 67. Yokota K, Kanda K, Inoue Y, et al: Semi-quantitative analysis of telomerase activity in exfoliated human urothelial cells and bladder transitional cell carcinoma. *Br J Urol* 1998; 82: 727.
 68. MüllerM, Krause H, Heicappell R, et al: Comparison of human telomerase RNA and telomerase activity in urine for diagnosis of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1949.
 69. Ito H, Kyo S, Kanaya T, et al: _Expression of human telomerase subunits and correlation with telomerase activity in urothelial cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1603.
 70. Lokeshwar VB, Öbek C, Soloway MS, et al: Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol* 2000; 163: 348.
 71. Lokeshwar VB, Öbek C, Soloway MS , et al: Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 773.
 72. Pham HT, Block NL, and Lokeshwar VB: Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 778.
 73. Johnston B, Morales A, Emerson L, et al: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point or care tests. *J Urol* 1997; 158: 2098.
 74. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, et al: A study comparing various noninvasive methods of detecting bladder cancer in urine. *BJU Int* 2002; 89: 369.
 75. Golijanin D, Sherman Y, Shapiro A, et al: Detection of bladder tumors by immunostaining of the Lewis X antigen in cells from voided urine. *Urol* 1995; 46: 173.
 76. Eissa S, Swellam M, Sadek M, et al: Comparative evaluation of the Nuclear Matrix Protein, Fibronectin, Urinary Bladder Cancer Antigen and Voided Urine Cytology in the detection of bladder tumors. *J Urol* 2002; 168: 465.
 77. Friedrich M, Hellstern A, Hautmann S, et al: Clinical use of urinary markers for the detection and prognosis of bladder carcinoma: a comparison of Immunocytology with Monoclonal Antibodies against Lewis X and 486p3/12 with the BTA STAT and NMP 22 tests. *J Urol* 2002; 168: 470.
 78. Schuster G , Lewis G: Clinical significance of hematuria in patients on anticoagulant therapy. *J Urol* 1987; 137: 923.

79. Van Savage JG, Fried FA: Anticoagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol* 1995; 153: 1594.
80. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H: Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urol* 2000; 55:22.
81. Cuttino JT, Clark RL, Feaster SH, Zwicke DL: The evaluation of gross hematuria in anticoagulated patients: efficacy of i.v. urography and cystoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 527.
82. Sultana SR, Goodman CM, Byrne DJ, Baxby K: Microscopic haematuria: urological investigation using a standard protocol. *Br J Urol* 1996; 78: 691.
83. Alisahhi S, Byrne D, Goodman CM, Baxby K: Haematuria investigation based on a standard protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy. *J R Coll Sug Edinb* 2002; 47: 422.
84. Zeitlin S, Levitin A, Hakimian O, et al: Is intravenous urography indicated in a young adult with hematuria? *Urol* 1996; 48: 365.
85. Brehmer M: Imaging for microscopic haematuria. *Curr Op Urol* 2002; 12: 155.
86. Aslaksen A, Gadeholt G, Gothlin JH: Ultrasonography versus intravenous urography in the evaluation of patients with microscopic haematuria. *Br J Urol* 1990; 66:144.
87. Aslaksen A, Halvorsen OJ, Gothlin JH: Detection of renal and renal pelvic tumours with urography and ultrasonography. *Eur J Radiol* 1990; 11: 54.
88. Warshauer D, McCarthy S, Street L: Detection of renal masses: sensitivities and specificities of excretory urography/ linear tomography, US, and CT. *Radiology* 1988; 169: 363.
89. Gorelik G, Ulish M, Yagil K: The use of standard imaging techniques and their diagnostic value in the work of renal colic in the setting of intractable flank pain. *Urol* 1996; 47: 637.
90. Shokeir M, Abdulmaabound P: Prospective comparison of nonenhanced helical Tomography and doppler ultrasonography for the diagnosis of renal colic. *J Urol* 2001; 165: 1082.
91. Paivansalo M, Merikanto J, Mylly V, et al: Radiological and cytological detection of renal pelvic transitional - cell carcinoma. *Rofo Fortschr Geb Roentgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1990; 153: 266.
92. Jamis-Doww CA, Choyke PL, Jennings SB, et al: Small (< 3 cm) renal masses: Detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996; 198: 785.
93. Lang E, Macchia R, Thomas R, et al: Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol* 2002; 167: 547.
94. Speelman HR, Kessels AG, Bongaerts AH, et al: Haematuria: intravenous urography, ultrasound or both? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 1996; 165: 524.
95. Arger PH, Mulhern CB, Pollack HM, et al: Ultrasonic assessment of renal transitional cell carcinoma: preliminary report. *AJR Am J Roentgenol* 1979; 132: 407.
96. Grant DC, Dee GJ, Yoder IC, Newhouse JH: Sonography in transitional cell carcinoma of the renal pelvis. *Urol Radiol* 1986; 8: 1.
97. Kanematsu M, Imaeda T, Yamawaki Y, et al: Renal pelvic and ureteral carcinoma with huge hydronephrosis: US, CT, and MR findings. *Radiat Med* 1996; 14: 321.
98. Hadas-Halpern I, Farkas A, Patlas M, et al: Sonographic diagnosis of ureteral tumors. *J Ultrasound Med* 1999; 18: 639.
99. Killi RM, Cal C, Pourbagher A, Yurtseven O: Doppler sonographic diagnosis of primary transitional cell carcinoma of the ureter. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 361.
100. Spencer J, Lindsell D, Mastorakou I: Ultrasonography compared with intravenous urography in the investigation of adults with haematuria. *BMJ* 1990; 301: 1074.
101. Datta SN, Allen GM, Evans R, et al: Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria: a report of over 1000 cases. *Ann R Coll Surg Engl* 2002; 84: 203.
102. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al: Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol* 1990; 144: 1097.
103. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980; 303: 409.
104. Wigton RS, Hollerich VL, Ornato JP, et al: Use of clinical findings in the diagnosis of urinary tract infection in women. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2222.
105. Kriegmair M, Zaak D, Rithenberger K, et al: Transurethral resection for bladder cancer using 5-aminolevulinic acid induced fluorescence endoscopy versus white light endoscopy. *J Urol* 2002; 169: 475.
106. Kriegmair M, Baumgartner R, Knüchel R, et al: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996; 155: 105.

107. Koenig F, McGovern F, Larne R, et al: Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolaevulinic acid. *BJU* 1999; 83: 123.
108. De Dominicis C, Liberti M, Perugia G, et al: Role of 5-aminolevulinic acid in the diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: improvement in diagnostic sensitivity. *Urology* 2001; 57: 1059.
109. Khan M, Shaw G, Paris AMI: Is microscopic haematuria a urological emergency ? *BJU Int* 2002; 90: 355.
110. Friedrich M, Hellstern A, Hautmann S, et al: Clinical use of urinary markers for the detection and prognosis of bladder carcinoma: a comparison of immunocytology with monoclonal antibodies against Lewis X and 486p3/12 with the BTA STAT and NMP 22 tests. *J Urol* 2002; 168: 470.
111. Sears C, Ward J, Sears S, et al: Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 2002; 168: 2457.
112. Lang E, Macchia R, Thomas R, et al: Improved detection of renal pathologic features on multiphasic helical CT compared with IVU in patients presenting with microscopic hamaturia. *Urology* 2003; 61: 528.