

Microalbuminuria y macroalbuminuria en el pronóstico de la transformación hemorrágica en el accidente cerebrovascular isquémico agudo

M. Rodríguez-Yáñez, MD, PhD; M. Castellanos, MD, PhD; M. Blanco, MD, PhD; M. Millán, MD, PhD;
F. Nombela, MD, PhD; T. Sobrino, BsC; I. Lizasoain, MD, PhD; R. Leira, MD, PhD; J. Serena, MD, PhD;
A. Dávalos, MD, PhD, y J. Castillo, MD, PhD

Resumen – *Antecedentes:* La transformación hemorrágica (TH) después de una isquemia cerebral parece estar relacionada con la ruptura del endotelio provocada por el proceso isquémico. Recientemente se ha descubierto que la albuminuria es un marcador de la lesión endotelial crónica. *Objetivo:* Investigar la relación entre albuminuria y TH en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo. *Métodos:* Estudiamos a 200 pacientes (51,5% hombres, edad $72,5 \pm 8,5$ años) con ACV isquémico dentro de las primeras 24 horas de evolución. La aparición de TH se estudió con una tomografía computarizada (TC) realizada entre los días 4.^o y 7.^o de la evolución y se clasificó de acuerdo con los criterios del European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II. Se recogieron muestras de orina dentro de las tres primeras horas del ingreso de los pacientes y se determinó la presencia de albuminuria –que se consideró presente cuando la relación albúmina/creatinina era ≥ 30 mg/g de creatinina– por nefelometría dentro de las primeras 24 horas de evolución. *Resultados:* Cuarenta y nueve de los pacientes (24,5%) tenían albuminuria y 36 (18%) tenían TH al hacer la segunda TC. Después de realizar un ajuste por posibles factores de confusión, entre ellos antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión o fibrilación auricular, la gravedad del ACV, la presencia de signos incipientes de isquemia y de leucoaraiosis en la TC inicial y el tratamiento con anticoagulantes por vía intravenosa (i.v.), el análisis de regresión logística demostró que la albuminuria se asociaba de forma independiente con la TH (*odds ratio* [OR], 7,45; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,30 a 24,16). Es más, la albuminuria también fue un factor pronóstico importante e independiente de hemorragia parenquimatosa de tipo 1 o 2 (OR, 8,30; IC del 95%, 1,77 a 38,89). *Conclusión:* La albuminuria es un factor pronóstico independiente de transformación hemorrágica y especialmente de las hemorragias más graves, en pacientes con ACV isquémico agudo. Debido a la reducida cantidad de acontecimientos, la capacidad de pronóstico de la albuminuria debe confirmarse por medio de estudios más numerosos.

NEUROLOGY 2006;67:1172–1177

La albuminuria se ha identificado como potente marcador del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)^{1,2}, enfermedad coronaria^{3,5} y muerte^{4,6}, independientemente de la función renal, la hipertensión y la diabetes. El riesgo sigue presente incluso con microalbuminuria a niveles muy bajos⁴. La albuminuria también indica el pronóstico futuro, puesto que se ha informado que las elevaciones temporales de excreción de albúmina por la orina en la fase aguda del infarto de miocardio^{7,8} y de ACV^{9,10} se asocian a desenlaces malos.

Es posible que la disfunción del endotelio vascular sirva de conexión entre la albuminuria y el mayor riesgo de cardiovascular. En realidad, ya han aparecido informes acerca de la asociación entre albuminuria

y disfunción endotelial^{11,12}. Puesto que la alteración del endotelio es el principal mecanismo relacionado con la aparición de la transformación hemorrágica (TH) después de una isquemia cerebral, la albuminuria podría predecir la hemorragia secundaria en pacientes con ACV isquémico.

En este estudio, hemos procurado determinar si la presencia de microalbuminuria o macroalbuminuria en pacientes con ACV isquémico agudo podría ser un factor pronóstico de TH del infarto cerebral.

Métodos. Este estudio prospectivo contó con 383 pacientes con ACV isquémico dentro de las primeras 24 horas de aparición de los síntomas, entre marzo de 2001 y octubre de 2002. Más adelante se excluyeron 49 pacientes con fecha conocida de aparición de los sín-

Departamento de Neurología (M. R.-Y., M. B., T. S., R. L., J. C.), Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela; Departamento de Neurología (M. C., J. S.), Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona; Departamento de Neurociencias (M. M., A. D.), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona; Departamento de Neurología (F. N.), Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, y Departamento de Farmacología (I. L.), Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España.

tomas, 74 con ACV isquémico del tronco encefálico, dos con insuficiencia renal y cinco con nefropatía diabética grave. También se excluyó a 37 pacientes que participaban en estudios clínicos de neuroprotección y a otros 16 tratados con activador tisular del plasminógeno (tPA). En total, los que participaron en el estudio fueron 200. El comité de ética aprobó el protocolo y los pacientes o sus familiares otorgaron el consentimiento informado por escrito.

Se elaboró un historial médico de todos los pacientes en el que se hizo constar los factores de riesgo vascular, las pruebas de coagulación y bioquímicas, un electrocardiograma EEG de 12 derivaciones, una radiografía de tórax y un examen ecográfico del tronco arterial supraaórtico.

Un neurólogo con gran experiencia cuantificó al ingreso la gravedad del ACV por medio de la National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)¹⁵. Se evaluó la respuesta a los tres meses aplicando la escala modificada de Rankin (EMR).

También se efectuó al ingreso una tomografía computarizada (TC) exploratoria que se repitió entre los días 4.º y 7.º después de la aparición del ACV o antes de que el paciente sufriese deterioro neurológico, que se definió como un aumento ≥ 4 puntos en la NIHSS entre el ingreso y las 72 horas de evolución. Durante el primer examen radiológico se evaluó la presencia de leucoaraiosis y de los primeros signos de infarto según la TC, entre ellos la presencia de hipodensidad focal coherente con el cuadro clínico, oscurecimiento del núcleo lenticular, oscurecimiento de la corteza y efectos de masa con borrado de los surcos corticales o desviación de las estructuras de la línea media. En la segunda exploración con TC se valoró el volumen del infarto y la presencia de TH. El volumen del infarto se calculó por medio de la fórmula $0,5 \times a \times b \times c$ (donde a y b son las medidas del mayor diámetro perpendicular en la TC y c es el grosor del corte). La TH se clasificó según los criterios del European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III¹⁴, como sigue: el infarto hemorrágico de tipo 1 (IH1) se definió como pequeñas petequias a lo largo de los márgenes del infarto; el de tipo 2 (IH2) como petequias más confluentes dentro de la zona del infarto pero sin efectos de ocupación de espacio; la hemorragia parenquimatosa de tipo 1 (HP1) se definió como coágulos de sangre que no sobrepasan el 30% del infarto, con algún efecto leve de ocupación de espacio, y la HP de tipo 2 (HP2), como coágulos de sangre que sobrepasan el 30% de la zona infartada, con importante efecto de ocupación de espacio. Se consideró que los grupos HP1 y HP2 tenían TH grave. Todas las evaluaciones por TC las hizo el mismo neurorradiólogo, quien no tenía conocimiento alguno de los resultados clínicos y bioquímicos de los pacientes.

Según los criterios de TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment)¹⁶, el subtipo de ACV se clasificó en: aterotrombótico, cardioembólico, enfermedad de vasos pequeños y criptógeno. Únicamente los pacientes con presión arterial sistólica (PAS) ≥ 120 mmHg recibieron fármacos hipotensores dentro de las primeras 48 horas del ingreso. Se administró insulina en caso de hiperglucemia (glucemia > 160 mg/dl) y metazolol o paracetamol en caso de hipertermia (temperatura timpánica $> 37,5$ °C). Inmediatamente después de la hospitalización, se prescribió una dosis baja de heparina subcutánea como prevención de la tromboembolia pulmonar, así como fármacos antiplaquetarios. Durante las primeras 24 horas desde la aparición del ACV se dio heparina i.v. a los pacientes con causa cardioembólica importante, pero no como tratamiento para el avance del ACV. El tratamiento con heparina i.v. se inició con una dosis total de 400 UI/kg/día, realizándose controles del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) cada seis horas (objetivo terapéutico de TTPA: 1,8 a 3,2 del control). Las pruebas de coagulación se repitieron una vez confirmada la presencia de HT.

Análisis clínicos. Determinamos la presencia de albuminuria por el análisis de la primera muestra de orina disponible, que se obtuvo de todos los pacientes dentro de las primeras tres horas de ingresos en el servicio de urgencias, ya sea por micción espontánea o, en caso necesario, con ayuda de un catéter uretral. La muestra de orina se refrigeró y se almacenó a 4 °C hasta su preparación por el laboratorio, lo que en todos los casos ocurrió dentro de las 24 horas. A fin de determinar la relación albúmina/creatinina en orina, se calculó el índice de excreción de albúmina por la orina mediante un procedimiento nefelométrico con un anticuerpo monoclonal anti-albúmina específico, y la creatinina en orina se valoró con el método de Jaffe. Las concentraciones de albúmina y de creatinina se expresan en mg/l y en g/l, respectivamente. Así, la relación albúmina/creatinina se expresa en mg/g. De acuerdo con las recomendaciones de la American Diabetes Association¹⁶ y de la National Kidney Foundation¹⁷, se consideró normal una relación albúmina/creatinina < 30 mg/g de crea-

tinina, en tanto que se consideró que existía albuminuria cuando dicha relación era ≥ 30 mg/g de creatinina. Una relación albúmina/creatinina entre 30 y 300 mg/día de creatinina define el intervalo microalbuminúrico, mientras que si esa proporción es > 300 mg/día de creatinina, se considera que indica macroalbuminuria. Con propósitos de un análisis de sensibilidad, también se determinaron las concentraciones de albúmina en la orina de 24 horas durante la primera semana de hospitalización en 194 pacientes.

Análisis estadísticos. Se comparó las proporciones entre grupos por medio de la prueba de χ^2 . Las variables continuas se expresaron como la media \pm desviación estándar (DE) o la mediana y cuartiles, según si estuvieran distribuidas normalmente o no, y se compararon aplicando la prueba de la t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según conviniera. Se utilizó la correlación de Spearman para comparar las concentraciones de albúmina en la primera muestra de orina disponible inmediatamente después del ingreso y en la orina de 24 horas durante la primera semana. La importancia de la microalbuminuria y la macroalbuminuria para la evolución de la TH se valoró por medio de un análisis de regresión logística, con ajuste por las variables basales que estuviesen relacionadas con la TH en los análisis multivariantes. El modelo se ajustó más aun según el volumen final de hipodensidad en la TC. Además, se comprobaron las interacciones entre la albuminuria y estas variables.

Resultados. Cuarenta y nueve de los pacientes (24,5%) tenían albuminuria en la primera muestra disponible. De ellos, 44 (90%) tenían microalbuminuria, mientras que los cinco restantes (10%) presentaban macroalbuminuria. Se encontró microalbuminuria en la orina de 24 horas de 47 pacientes. La correlación entre concentraciones de albúmina en las dos muestras fue muy alta (0,98 en el coeficiente de Spearman). La tabla 1 muestra las principales características y respuestas de pacientes con albuminuria y sin ella. En los pacientes que la tenían, fue mucho más frecuente encontrar antecedentes de diabetes, y sus presiones arteriales sistólica y diastólica al ingreso fueron significativamente más altas. También fueron más frecuentes en los pacientes con albuminuria los signos precoces de isquemia y la presencia de leucoaraiosis en la TC, y esos pacientes también tenían volúmenes de infarto mayores, presentaban un mayor porcentaje de TH y su pronóstico a tres meses vista era peor.

Treinta y seis pacientes (18%) mostraban TH en la segunda exploración por TC (IH1: 8, IH2: 15, HP1: 11, HP2: 2). La TH fue más frecuente en pacientes con antecedentes de diabetes, hipertensión, fibrilación auricular y ACV cardioembólico y en los que recibieron heparina i.v. después del ingreso (tabla 2). El TTPA medido después de confirmada la TH fue de $42,2 \pm 13,6$ segundos, en comparación con los $41,7 \pm 17,8$ segundos a las 48 horas en los pacientes sin TH tratados con heparina i.v. Ningún paciente tuvo un TTPA mayor de 3,5, que se estableció como control. Ninguno de los pacientes tuvo una TH fuera del territorio de la isquemia.

Las concentraciones de glucosa y las presiones sistólica y diastólica al ingreso fueron significativamente más altas y los primeros signos de isquemia y de leucoaraiosis, significativamente más frecuentes en pacientes con TH. También la albuminuria fue más frecuente en pacientes con hemorragia secundaria (78 frente al 15,5%, $p < 0,0001$) y cuanto mayor la gravedad de la hemorragia, más alta era la relación albúmina/creatinina (figura 1).

El análisis de regresión logística demostró que la albuminuria se asociaba de forma independiente con la TH (OR, 7,4; IC del 95%, 2,3 a 24,2) después de realizar ajustes según el historial de diabetes, hipertensión y fibrilación auricular, gravedad del ACV, presencia de los primeros signos de isquemia y leucoaraiosis y administración de heparina i.v. antes de la segunda TC (tabla 3). El OR de TH para la albuminuria no

Tabla 1 Características clínicas basales, factores de riesgo vascular, subtipo de accidente cerebrovascular, parámetros bioquímicos, hallazgos en estudios de neuroimagen y resultados en pacientes con albuminuria y sin ella

	Albuminuria (-), n = 151	Albuminuria (+), n = 49	p
Edad, años	71,9 ± 8,7	72,1 ± 7,9	0,980
Hombres, número (%)	80 (53,0)	23 (46,9)	0,462
Tiempo desde aparición, horas	7,7 (4,7-15,6)	6,7 (4,1-10,1)	0,584
Factores de riesgo vascular, número (%)			
Antecedentes de diabetes	40 (26,5)	24 (49,0)	0,003
Antecedentes de hipertensión	63 (41,7)	28 (57,1)	0,060
Antecedentes de fibrilación auricular	67 (44,4)	28 (57,1)	0,120
Características clínicas			
NIHSS al ingreso	13 (6-18)	14 (8-16)	0,709
Subtipo de ACV, número (%)			0,183
Aterotrombótico	59 (39,1)	17 (34,7)	
Cardioembólico	56 (37,1)	25 (51,0)	
Enfermedad de vasos pequeños	29 (19,2)	4 (8,2)	
Criptogénico	7 (4,6)	3 (6,1)	
Bioquímica y signos vitales al ingreso			
Temperatura corporal (°C)	36,9 ± 0,6	36,9 ± 0,7	0,116
Presión arterial sistólica (mmHg)	175 (158-190)	197 (182-209)	0,017
Presión arterial diastólica (mmHg)	85 (78-95)	95 (85-105)	0,337
Glucemia (mg/dl)	139 (116-179)	193 (142-256)	<0,0001
Fibrinógeno (mg/dl)	371 (262-422)	359 (319-481)	0,784
Recuento leucocitario ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	6,5 (5,1-8,1)	6,6 (5,1-8,8)	0,615
Recuento plaquetario ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	151 (91-205)	178 (142-232)	0,541
TTPA (segundos)	27,6 ± 3,3	25,7 ± 3,1	0,640
Hallazgos en estudios de neuroimagen			
Signos tempranos de infarto cerebral, número (%)	41 (27,2)	26 (53,1)	0,001
Leucoaraiosis, número (%)	37 (24,5)	34 (69,4)	<0,0001
Volumen del infarto (ml)	93 (46-174)	151 (101-174)	<0,0001
Transformación hemorrágica, número (%)	14 (9,3)	22 (44,9)	<0,0001
Transformación hemorrágica grave, número (%)	3 (2,0)	10 (20,4)	<0,0001
Resultado			
Escala de Rankin a los 3 meses	2 (1-3)	4 (3-5)	<0,0001

Los valores representan la media \pm desviación estándar (DE), el número (%) o la mediana (intervalo).

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; ACV = accidente cerebrovascular; i.v. = intravenoso; TTPA = tiempo de tromboplastina parcial activada.

se modificó sustancialmente después de un nuevo ajuste según el volumen final de hipodensidad de acuerdo con la TC (OR, 6,8; IC del 95 %, 2,2 a 21,8). La interacción entre albuminuria y los antecedentes de diabetes ($p = 0,019$) e hipertensión ($p < 0,001$) fue importante, de manera que el OR de TH para la albuminuria se calculó por separado para las dos categorías de estos factores de riesgo vascular. De aquí que, entre los pacientes con hipertensión (OR, 15,1; IC del 95 %, 3,1 a 73,2) y sin antecedentes de diabetes (OR, 14,3; IC del 95 %, 2,8 a 74,2) tener albuminuria al ingreso se asoció con mayor riesgo de TH. Por el contrario, se halló un efecto no significativo en pacientes con diabetes (OR, 4,5; IC del 95 %, 0,9 a 22,4; $p = 0,057$) y ningún efecto en los que no tenían antecedentes de hipertensión. Cuando se introdujeron en el modelo las variables clínicas (PA sistólica y diastólica, glucosa en suero y ACV cardioembólico) en vez del historial de los factores de riesgo, el OR de la albuminuria para la TH fue de 3,30 (IC del 95 %, 1,03 a 10,57). La albuminuria tam-

bién fue un factor predictor importante e independiente de TH grave (HP1 o HP2) (OR, 8,30; IC del 95 %, 1,77 a 38,89) después de ajustar según los mismos posibles factores de confusión.

Comentario. La presencia de albuminuria en la primera muestra de orina obtenida al ingreso de los pacientes con ACV isquémico hemisférico agudo es un factor de riesgo independiente de TH del infarto cerebral. Es más, la albuminuria aumenta en ocho veces el riesgo de TH grave. Aun cuando en el 90 % de los pacientes albuminúricos las concentraciones estaban dentro del intervalo microalbuminúrico, el grado de albuminuria estuvo relacionado con la gravedad de la TH.

No se conoce bien el mecanismo por el cual la microalbuminuria y la macroalbuminuria se relacionan con la TH del ACV isquémico. Según la hipótesis de Steno¹¹, la albuminuria es marcador de la microangio-

Tabla 2 Características clínicas básicas, factores de riesgo vascular, subtipo de accidente cerebrovascular, parámetros bioquímicos, hallazgos en estudios de neuroimagen y resultados en pacientes con transformación hemorrágica (TH) y sin ella

	Sin TH n = 164	Con TH n = 36	p
Edad, años	72,6 ± 8,3	72,3 ± 9,4	0,275
Hombres, número (%)	85 (51,8)	18 (50,0)	0,842
Tiempo desde aparición, horas	6 (4,5-9)	7 (4,7-11,4)	0,193
Factores de riesgo vascular, número (%)			
Antecedentes de diabetes	42 (25,6)	22 (61,1)	<0,0001
Antecedentes de hipertensión	61 (37,2)	30 (83,3)	<0,0001
Antecedentes de fibrilación auricular	64 (39,0)	31 (86,1)	<0,0001
Características clínicas			
NIHSS al ingreso	10 (7-16)	13 (8-17)	0,184
ACV cardioembólico, número (%)	55 (33,5)	26 (72,2)	<0,0001
Heparina i.v. antes de la segunda TC	62 (37,8)	28 (77,8)	<0,0001
Bioquímica y signos vitales al ingreso			
Temperatura corporal (°C)	36,8 ± 0,7	37,2 ± 0,7	0,576
Presión arterial sistólica (mmHg)	172 (153-184)	190 (172-204)	<0,0001
Presión arterial diastólica (mmHg)	86 (76-95)	90 (85-100)	0,032
Glucemia (mg/dl)	138 (116-170)	224 (196-284)	<0,0001
Fibrinógeno (mg/dl)	360 (319-415)	361 (319-424)	0,621
Recuento leucocitario ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	6,4 (5,2-8,3)	6,7 (5,1-8,9)	0,521
Recuento plaquetario ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	163 (135-212)	174 (138-220)	0,863
TTPA (segundos)	25,9 ± 2,9	26,1 ± 2,9	0,532
Albuminuria, número (%)	27 (16,5)	22 (77,8)	<0,0001
Hallazgos en estudios de neuroimagen			
Primeros signos de infarto cerebral, número (%)	37 (22,6)	30 (83,3)	<0,0001
Leucoaraiosis, número (%)	49 (29,9)	22 (61,1)	<0,0001

Los valores representan la media ± desviación estándar (DE), el número (%) o la mediana (intervalo).

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale; ACV = accidente cerebrovascular; i.v. = intravenoso; TC = tomografía computarizada;

TTPA = tiempo de tromboplastina parcial activada.

patía y la macroangiopatía. La pérdida de sulfato de heparano de la matriz extracelular y de la membrana plasmática puede conducir a un aumento de la permeabilidad de las membranas vasculares y aumentar la acumulación de partículas aterogénicas en las paredes arteriales. A este proceso acompaña, e incluso precede, la disfunción endotelial que está presente en pacientes diabéticos¹⁸ e hipertensos¹⁹ con microalbuminuria²⁰. Es probable que la interacción entre albuminuria y los antecedentes de diabetes e hipertensión sobre la TH signifique que la capacidad de pronóstico de la albuminuria se asocia más a la lesión endotelial que a trastornos glomerulares.

En algunos pacientes, la microalbuminuria detectada durante la fase aguda del ACV isquémico puede ser un reactivo transitorio de la fase aguda^{9,21,22} y, por consiguiente, no ser un biomarcador de angiopatía, en contraposición a la microalbuminuria o la macroalbuminuria persistentes^{11,18,19}. Sin embargo, en este estudio la albuminuria se asoció a la TH después de realizar ajustes según la gravedad del ACV y el volumen infartado final, de manera que es razonable que descartemos un efecto de pronóstico como epifenómeno de la respuesta estresante. Si bien en pacientes con ACV y con microalbuminuria transitoria no se puede atribuir la TH a una lesión vascular anterior, sí se ha demostrado la existencia de una conexión entre microalbuminuria y elevación de los biomarcadores de la reac-

ción inflamatoria en la sangre²³. Esta conexión puede facilitar la aparición de TH durante la fase aguda del infarto cerebral²⁴.

La albuminuria es un importante factor de riesgo de complicaciones vasculares y de mal pronóstico después de acontecimientos vasculares¹⁻⁶. Este efecto se encuentra en concentraciones en orina de entre 30 y 300 mg/24 horas y no se puede detectar por medio de las pruebas analíticas convencionales²⁵, por lo que son necesarias algunas técnicas sensibles y fiables como, por ejemplo, la nefelometría²⁶. El diagnóstico de microalbuminuria necesita que se determine en dos o tres muestras de orina recogidas en un período de 24 horas²⁷. No obstante, nuestro estudio descubrió que la concentración de albúmina en la primera muestra de orina disponible se correlaciona bien con la concentración absoluta de albúmina en orina de 24 horas, como ya se notificó anteriormente^{17,28}. Otra de las limitaciones de este estudio es que no se registraron los factores que pueden influir en la detección de la microalbuminuria, como infecciones urinarias, enfermedades prostaticas o vaginales, insuficiencia cardíaca congestiva o el ejercicio²⁹. Pero nuestro propósito no era estudiar la microalbuminuria en pacientes con ACV agudo, sino más bien determinar el valor de una medición aislada y temprana de la albuminuria como marcador de riesgo de TH en pacientes sin nefropatías. Por último, hemos analizado una gran cantidad de variables de pro-

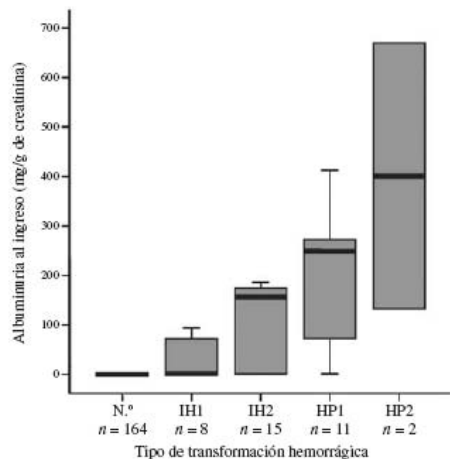


Figura 1. Los diagramas de barras muestran los valores medianos (línea horizontal dentro de la barra), los cuartiles (límites de la barra) y los mayores y menores valores observados (líneas que salen desde el cuerpo de la barra) de la relación albúmina-creatinina.

TH = transformación hemorrágica; IH1 = infarto hemorrágico de tipo 1; IH2 = infarto hemorrágico de tipo 2; HP1 = hematoma parenquimatoso de tipo 1; HP2 = hematoma parenquimatoso de tipo 2.

nóstico para un modelo con solamente 36 resultados, de modo que sería necesario que un estudio más numeroso confirmase la robustez de nuestros resultados.

Otro tema de interés es el posible valor de la microalbuminuria en pacientes a quienes se trata con reperusión. Nuestra serie no nos permite llegar a conclusiones definitivas, pero entre los 16 pacientes tratados con activador del plasminógeno tisular que no incluimos en nuestro estudio, tres de cinco que tenían microalbuminuria y solamente uno de los que no la tenían desarrollaron TH ($p = 0,063$).

Aun cuando estos resultados tienen que confirmarse, la albuminuria podría ser un biomarcador útil de la TH en la fase aguda del ACV isquémico, especialmente en pacientes no diabéticos y en los que tienen antecedentes de hipertensión. Su valor pronóstico puede ser similar al de otros marcadores séricos, como la metaloproteinasas-9^{24,30}, la fibronectina celular³¹, el inhibidor de fibrinólisis activable por trombina³² y el inhibidor del activador de plasminógeno I³². La hipótesis de la microalbuminuria como marcador de la disfunción del endotelio cerebral, que produce un goteo trasvascular multiorgánico de macromoléculas, puede que tenga implicaciones terapéuticas. En realidad, ha quedado demostrado que una alimentación pobre en proteínas y la disminución de las concentraciones de colesterol y glucohemoglobina y de la presión sistólica reduce la microalbuminuria^{5,33}, de manera que estas acciones pueden prevenir la TH en pacientes con ACV isquémico.

Tabla 3 Odds ratio ajustadas de transformación hemorrágica

Variables independientes	OR	IC del 95%	p
Antecedentes de diabetes	2,33	0,75-7,21	0,141
Antecedentes de hipertensión	4,07	1,13-14,66	0,032
Antecedentes de fibrilación auricular	5,96	1,37-25,83	0,017
Gravedad del ACV	0,92	0,68-1,23	0,581
Albuminuria	7,45	2,30-24,16	0,001
Primeros signos de infarto cerebral	11,40	3,24-40,02	< 0,0001
Leucoaraiosis	1,40	0,44-4,93	0,563
Heparina i.v. antes de la segunda TC	2,09	0,52-8,41	0,298

ACV = accidente cerebrovascular; i.v. = intravenoso; TC = tomografía computarizada; OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza.

Referencias bibliográficas

1. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. Arch Neurol 1999;56:699-702.
2. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. J Intern Med 2004;255:247-256.
3. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Ann Intern Med 2003;139:901-906.
4. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. Circulation 2004;110:32-35.
5. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. Circulation 2004;110:921-927.
6. Gerstein HC, Mann JF, Dinneen SF, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA 2001;286:421-426.
7. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini T, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. Eur Heart J 2001;22:1466-1475.
8. Lekatsas I, Kranidis A, Ionnidis G, et al. Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microalbuminuria. Am J Cardiol 2004;94:334-337.
9. Slowik A, Turaj W, Iskra T, Strojny J, Szczudlik A. Microalbuminuria in nondiabetic patients with acute ischemic stroke: prevalence, clinical correlates, and prognostic significance. Cerebrovasc Dis 2002;14:15-21.
10. Szczudlik A, Turaj W, Slowik A, Strojny J. Microalbuminuria and hypertension independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patients. Acta Neurol Scand 2003;107:96-101.
11. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Koloed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. Diabetologia 1989;32:219-226.
12. Koike K, Aiboshi J, Shinozawa Y, Sekine K, Endo T, Yamamoto Y. Correlation of glomerular permeability, endothelial injury, and postoperative multiple organ dysfunction. Surg Today 2004;34:811-816.
13. Brodt T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989;20:864-870.
14. Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. Stroke 1997;28:957-960.
15. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24:35-41.
16. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes (Position Statement). Diabetes Care 2004;27 (suppl 1):S79-S83.
17. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 1999;33:1004-1010.
18. Jensen T, Bjerre-Knudsen J, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. Lancet 1989;1:461-463.
19. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmasi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994;344:14-18.
20. Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Leira R, Castillo J. Platelets, inflammation and atherothrombotic neurovascular disease: the role of endothelial dysfunction. Cerebrovasc Dis 2005;20 (suppl 2):32-39.

21. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1999;56:699-702.
22. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Morán M. Proteinuria is an independent risk factor for ischemic stroke in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999;30:1787-1791.
23. Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Urine albumin excretion in acute ischaemic stroke is related to serum interleukin-6. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:182-185.
24. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:40-46.
25. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39:445-459.
26. Torres Rosa T, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000;18:645-654.
27. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-472.
28. Gatling W, Knigh LC, Hill RD. Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diabetes Med* 1985;2:451-455.
29. Mogensen CE, Vestbo E, Pilsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-581.
30. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107:598-603.
31. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma cellular-fibronectin concentration predicts hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:1671-1676.
32. Ribó M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2004;35:2123-2127.
33. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warran JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type I diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-2293.