



Infarto cerebral en un paciente con diabetes mellitus

C. Mora, M. Macía, J. García y J. F. Navarro

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

Sr. Director:

Aunque la glomeruloesclerosis es la lesión histológica más característica del compromiso renal en la diabetes mellitus (DM), otras formas de afectación renal han sido descritas en estos pacientes, incluyendo lesiones de nefropatía membranosa^{1,2}. Las complicaciones tromboembólicas en el síndrome nefrótico (SN) han sido reconocidas como el resultado de un estado de hipercoagulabilidad³, siendo infrecuente el compromiso arterial, y sólo ocasionalmente se ha descrito trombosis carotídea e infarto cerebral⁴⁻⁶.

Presentamos un paciente de 33 años de edad que fue remitido a nuestro hospital en mayo de 1997 por presentar SN. Entre sus antecedentes destacaba la existencia de una DM tipo 1 diagnosticada en 1992, junto a hiperlipemia e hipertensión arterial. Su tratamiento habitual consistía de insulina, fenofibrato y enalapril. Era fumador de un paquete de cigarrillos diario y negaba el consumo de alcohol y drogas. La exploración física al ingreso, incluyendo un estudio oftalmológico, fue irrelevante excepto por la existencia de edemas maleolares y pretibiales. La tensión arterial era 130/80 mmHg.

Entre los datos de los estudios de laboratorio destacaba una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 103 mm en la primera hora. Los tiempos de protrombina y cefalina eran normales. La creatinina sérica era 0,9 mg/dl, urea 44 mg/dl, colesterol total 708 mg/dl, triglicéridos 519 mg/dl, proteínas totales 3,2 g/dl y albúmina 1,4 g/dl. La analítica urinaria mostró una proteinuria de 11,6 g en 24 horas y el sedimento 20 eritrocitos por campo. Los anticuerpos anti-nucleares, anti-DNA, los niveles de complemento, las crioglobulinas, la proteína C reactiva, el factor reumatoide y los anticuerpos anticoplasma de neutrófilos eran normales o negativos.

Correspondencia: Juan F. Navarro
Servicio de Nefrología
Hospital Nuestra Señora de Candelaria
Carretera del Rosario, s/n.
38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: jnavarro@hcan.rcanaria.es

La ecografía abdominal demostró unos riñones de tamaño y aspecto normales. Se realizó una biopsia renal que reveló alteraciones histológicas compatibles con lesiones de nefropatía membranosa sin evidencia de lesiones de glomeruloesclerosis diabética. Se inició tratamiento con prednisona, furosemida, pravastatina y heparina de bajo peso molecular.

Dos meses más tarde el paciente presentó un episodio de comienzo brusco consistente en cefalea frontal y confusión. La exploración física demostró una afasia global, hemiparesia derecha, con parálisis facial y signo de Babinski positivo ipsilateral. Los pulsos carotídeos eran simétricos pero existía un soplo carotídeo izquierdo. El resto de la exploración física era irrelevante excepto por la existencia de edemas maleolares. Se realizó una tomografía axial computarizada cerebral que fue normal. Dos semanas más tarde se repitió este estudio que puso de manifiesto la existencia de un área hipodensa en el territorio de la arterial cerebral media izquierda compatible con un infarto isquémico (fig. 1). El estudio ultrasonográfico cervical mostró un estrechamiento de la arteria carótida común izquierda con un trombo de 2,5 cm. La arteriografía demostró un trombo parietal en la arteria carótida común izquierda, justo antes de la bifurcación. La ecografía doppler transcraneal demos-



Fig. 1.—Tomografía computarizada cerebral mostrando un infarto isquémico en el territorio de la arteria cerebral media izquierda.

tró un pico sistólico en la arteria cerebral media derecha sugestivo de una estenosis significativa. En los estudios de laboratorio destacaba una VSG de 95 mm en la primera hora. La concentración sérica de albúmina era 1,3 g/dl, con unas proteínas totales de 3,5 g/dl. El colesterol sérico era 656 mg/dl y los triglicéridos 370 mg/dl. La proteinuria en 24 horas era de 4,4 g. La función renal era normal. La actividad de la proteína C estaba aumentada a un 275% (rango normal, 70-130%) y la proteína S era 106% (70-140%). El paciente fue tratado inicialmente con heparina sódica, pasando luego a terapia con heparina de bajo peso molecular y antiagregantes plaquetarios. Su situación clínica mejoró gradualmente y fue dado de alta con una leve afasia residual así como una ligera hemiparesia derecha.

La nefropatía en el contexto de la DM puede no estar relacionada con la enfermedad diabética. En un 2-3% de los casos no seleccionados que presentan proteinuria y una duración de la diabetes superior a 10 años es posible identificar lesiones glomerulares no diabéticas⁷, lo cual puede alterar el manejo y el pronóstico en estos pacientes. En nuestro caso, la existencia de proteinuria masiva en un paciente con una historia de DM de corta evolución sin otros datos de enfermedad microvascular, sugería fuertemente la existencia de una GN. La biopsia renal confirmó esta sospecha al demostrar una nefropatía membranosa sin lesiones diabéticas.

La nefropatía membranosa es una de las GN más comunes que ha sido también descrita previamente en pacientes diabéticos^{1,2}. Aunque la coexistencia de ambas entidades parece ser meramente coincidente, se han presentado algunos argumentos a favor de que esta asociación podría no ser solamente casual. Así, la alteración de los mecanismos inmunorreguladores, particularmente en la DM tipo 1, favorecería la aparición de alteraciones renales mediadas por un mecanismo inmunológico. Por otra parte, la existencia de un daño renal preexistente en el seno de la DM sería un factor predisponente para el desarrollo de diversas anomalías, como por ejemplo, una alteración en los mecanismos de limpieza mesangial. A pesar de ello, la coexistencia de nefropatía membranosa y DM es infrecuente. En un estudio 66 pacientes diabéticos en quienes se realizó una biopsia renal, Orfila y cols.⁸ sólo encontraron un caso de GN membranosa. Por su parte, Waldherr y cols.⁹, en un estudio necrópsico de 210 pacientes diabéticos, no encontraron ningún caso de nefropatía membranosa.

La lesión estenótica carotídea no ha sido descrita como una causa relevante de afectación isquémica en pacientes diabéticos. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que, incluso en aquéllos

casos con una corta evolución de la enfermedad, es posible evidenciar en esta estructura vascular un incremento del grosor de la íntima y media, un índice de la carga individual de arteriosclerosis¹⁰. Por su parte, los fenómenos trombóticos son una bien conocida complicación de la GN membranosa. La mayor parte de los casos afectan al sistema venoso, principalmente venas renales y de las extremidades, siendo las trombosis arteriales infrecuentes, y más aún el compromiso carotídeo y de territorios cerebrales^{4,6}. El desarrollo de estos fenómenos se relaciona con alteraciones de la viscosidad sanguínea, de la función plaquetaria y de los sistemas de coagulación y fibrinolítico. Nuestro paciente presentaba una hipoalbuminemia severa, la cual se asocia con deficiencia de antitrombina y elevaciones de la concentración de fibrinógeno, alteraciones relacionadas con el desarrollo de fenómenos tromboembólicos¹¹.

El paciente presentó un infarto isquémico cerebral a pesar de la terapia anticoagulante profiláctica con heparina de bajo peso molecular (Nadroparina, 50 IU anti-Xa/kg). Esta anticoagulación preventiva es generalmente recomendada en los pacientes con SN cuando la concentración sérica de albúmina es inferior a 2 g/dl. Las heparinas de bajo peso molecular ejercen su acción anticoagulante mediante la inactivación de la antitrombina, la cual cataliza la inactivación del factor Xa¹². Es posible que las pérdidas urinarias de antitrombina que ocurren en el SN sean una causa potencial de la ineficacia de la terapia anticoagulante en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner AM, Ballarín J, Calero F, Algaba F, Corcoy R, Pou J: Manifestaciones histopatológicas en pacientes con DM tipo 2 y proteinuria. *Nefrología* XIX: 508-513, 1999.
2. Yoshikawa Y, Truong LD, Mattioli CA, Ordóñez NG, Balsaver AM: Membranous glomerulonephritis in diabetic patients: a study of 15 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 3: 36-42, 1990.
3. Orth SR, Ritz E: The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 23: 1202-1211, 1998.
4. Marsh III EE, Biller J, Adams HP, Kaplan JM: Cerebral infarction in patients with nephrotic syndrome. *Stroke* 22: 90-93, 1991.
5. Fuh JL, Teng MMH, Yang WC, Liu HC: Cerebral infarction in young men with nephrotic syndrome. *Stroke* 23: 295-297, 1992.
6. Chatuverdi S: Fulminant cerebral infarctions with membranous nephropathy. *Stroke* 24: 473-475, 1993.
7. Olsen S: Identification of non-diabetic glomerular disease in renal biopsies from diabetics -a dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1846-1849, 1999.
8. Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Pipy B, Suc JM: IgA nephropathy complicating diabetic glomerulosclerosis. *Nephron* 79: 279-287, 1998.

9. Waldherr R, Ilkenhans Ritz E: How frequent is glomerulonephritis in diabetes mellitus type II? *Clin Nephrol* 37: 271-273, 1992.
10. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutetakis C: Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM. *Diabetes Care* 21: 1004-1007, 1998.
11. Bellomo R, Atkins RC: Membranous nephropathy and thromboembolism. Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 63: 249-254, 1993.
12. Wood AJJ: Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 4: 688-698, 1997.



NECROLÓGICA

Dr. Fernando Valderrábano, desde el recuerdo

Otoñeaba el verano y el peor de sus vientos se llevó a nuestro querido amigo Fernando. Su partida constituye la pérdida de una figura irrepetible para la medicina, la nefrología, los nefrólogos y un desgarrón en el alma para

sus innumerables amigos, aunque nos queda el consuelo de saber que su presencia sigue y seguirá honda y viva entre nosotros.

Querido Fernando, has pretendido decirnos adiós pero no has podido conseguirlo, porque tu figura y tu legado profesional y humano han quedado con nosotros.

Sabes bien que expresarme en estas circunstancias, me parte el alma, pero sabes también que tras haber compartido toda una vida y una profunda amistad, es inevitable que hoy te recuerde con cariño, admiración y respeto para todos aquellos que no tuvieron como yo, la suerte de conocerte y disfrutar de ti, en tu fecundo y estimulante paso por esta vida.

Déjame decirte que has sido un hombre de bien, delicado y exquisito, entrañable e inmejorable amigo, gigante de la medicina, pionero y constructor de la Nefrología e inigualable maestro de nefrólogos. Lo abordaste todo y todo lo hiciste bien, impregnando tu hacer de ese algo más que sólo aportan los elegidos.

Tuve la suerte de conocerte en la década de los prodigiosos años sesenta, cuando nos formábamos en el Hospital Puerta de Hierro, en una especialidad que no existía, la Nefrología, que cambiaría nuestras vidas y que me regaló la posibilidad de cultivar nuestra amistad y compartir la vida contigo y con tantos amigos comunes que hoy se conducen como yo.

Antes de acabar los sesenta, te vi partir hacia el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, donde has desarrollado toda tu vida profesional y en el que, diferenciaste la Nefrología, conseguiste para ella personalidad y autonomía plenas, creaste el Servicio de Nefrología y formaste un espléndido equipo, orgullo de los nefrólogos y de la Nefrología española.

Has sido un médico ejemplar que has amado y servido a tus pacientes, habiendo conseguido el cariño de todos ellos. Docente vocacional, fuiste maestro de nefrólogos, respetado, admirado y querido. Llenaste España y los países de habla hispana de excelentes profesionales que seguirán transmitiendo tu semilla a otras generaciones y extendiste tu magisterio, como Catedrático de Nefrología, a la Universidad de Madrid.

Como investigador incansable y creativo, has desarrollado y hecho avanzar todas las parcelas de la Nefrología y has liderado, dentro y fuera de España, cuantos campos abordaste, como el manejo de la anemia y

el análisis de la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica, entre otros, lo que hizo obligado que los Foros Científicos más relevantes del mundo contaran con tu presencia de forma permanente.

En la Nefrología española lo has sido todo y en la Sociedad Española de Nefrología dejaste una huella imborrable, como Secretario primero, Presidente y Miembro de Honor, después, como amigo de los nefrólogos, siempre, y como referente inexcusable para todos.

Tu período como Presidente resultó especialmente singular y hermoso para los que tuvimos la suerte de acompañarte. Personalmente, tuve la inmensa fortuna de trabajar codo a codo contigo, enriquecerme con tu conveniencia y ver ahondada cada día nuestra amistad, compartiendo proyectos, tareas y sueños, como el de acercarnos a la América Hispana para apoyar su desarrollo científico y construir una Comunidad Nefrológica Iberoamericana, que si entonces era sólo una ilusión del espíritu, hoy se ha convertido en una realidad viva y pujante de la que fuiste su primer y mejor abanderado y de la que siempre serás el más firme referente.

En la Nefrología Internacional has tenido un protagonismo de primer orden como Miembro del Council y Chairman del Registro de la EDTA-ERA, Miembro de la Comisión Iberoamericana de Nefrología, Medalla de la National Kidney Foundation y Miembro de Honor de la Comunidad Iberoamericana de Nefrología y de un sin fin de Sociedades de Nefrología.

Pero todo esto, con ser mucho, no es apenas nada, porque las obras con ser importantes, lo son menos que el hombre que las hace nacer y las sustenta. Y ahí es donde tu, querido Fernando, has lucido con un brillo de excepción y por ahí es por donde te colaste en los rincones del alma de cuantos te conocimos.

Elegante, singular, curioso, alegre, positivo, delicado, sagaz, sensible, inteligente, receptivo, acogedor, generoso, inquieto, fabricante de sueños, creativo, innovador y artista, viviste la vida creando espacios de encuentro y plataformas de amistad, y abordaste las dificultades, obstáculos y retos, con una actitud positiva que te permitió convertirlos, con tu actitud de manos tendidas, en el éxito de todos.

Por eso yo, Fernando, amigo del alma, evoco ahora los innumerables momentos y sueños que hemos compartido juntos, en tantos lugares del mundo, a lo largo de toda una vida, que han quedado, eternos, en mi memoria, y percibo tu presencia viva, porque no es verdad que te has ido, que sólo has volado a una nube de algodón tras la que asomas tu pícaro sonrisa, mientras continúas disfrutando de seguir entre nosotros.

Dr. D. Dámaso Sanz Guajardo

Presidente de la Sociedad Española de Nefrología

Madrid, 23 de septiembre de 2001