

11233



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**ENFERMEDAD VASCULAR SUBCORTICAL  
OBSERVACIONES CLÍNICAS Y DE NEUROIMÁGEN EN  
61 PACIENTES**

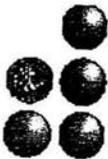
**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

P R E S E N T A :

**DRA. MARÍA TERESA REYES ÁLVAREZ**

TUTOR: DR. CARLOS CANTÚ BRITO



MEXICO, D.F.

2005

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

0349326



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

ENFERMEDAD VASCULAR SUBCORTICAL  
OBSERVACIONES CLINICAS Y DE NEUROIMAGEN EN  
50 PACIENTES

Autor: Dra. Maria Teresa Reyes Álvarez

Tutor: Dr. Carlos Cantú Brito\*

Co-tutores: Dr. Guillermo S. García Ramos\*\*  
Dr. Jesús Higuera Callejas\*\*\*

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Ma. Teresa Reyes

Álvarez

FECHA: 28-Sep-05

FIRMA: [Firma]

\*Médico Neurólogo. Jefe de la Clínica de Evento Vascular Cerebral.

\*\*Médico Neurólogo. Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría.

\*\*\*Médico Neurorradiólogo. Adscrito al Departamento de Radiología e Imagen.



Tutor de Tesis  
Dr. Carlos Cantú Brito

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



Dr. Guillermo S. García Ramos  
Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría



Dr. Luis F. Uscanga  
Director Académico



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

A mis padres por su apoyo incondicional en la trayectoria de mi carrera profesional

A Pedro mi hermano, por sus intrigantes pláticas acerca de sinapsis y manifestaciones neurológicas peculiares

A la abuelita y Josetía por su cariño

A Eva, Arturo, María, Yazmín y Paola por su invaluable amistad y por disfrutar lo mejor de mi persona

Al Dr. García Ramos por su ejemplo de perseverancia y capacidad para transmitir sus conocimientos

A Carlos Cantú, Felipe Vega, Bruno Estañol y Luis Dávila por sus enseñanzas en neurología y en otros aspectos de la vida igual de valiosos

A mis compañeros de la residencia por su amistad durante estos años compartidos

A Kike por su cariño, y por la alegría y energía con la que me comparte su vida

## INDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y METODOS	15
• Universo de estudio	15
• Criterios de inclusión y exclusión	16
• Procedimiento	16
• Variables	17
CONSIDERACIONES ETICAS	19
ANALISIS ESTADISTICO	20
RESULTADOS	22
DISCUSION	33
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAFIA	35

## **ABREVIATURAS UTILIZADAS**

<b>DE</b>	<b>Desviación Estándar</b>
<b>DM</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>
<b>DV</b>	<b>Demencia Vascular</b>
<b>EVC</b>	<b>Evento Vascular Cerebral</b>
<b>EVS</b>	<b>Enfermedad Vascular Subcortical</b>
<b>EEG</b>	<b>Electroencefalograma</b>
<b>FLAIR</b>	<b>Fluid Liquid Attenuation Inverse Recovery</b> <b>(Imagen de atenuación de líquido por inversión-recuperación)</b>
<b>HAS</b>	<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>
<b>INCMNSZ</b>	<b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición</b> <b>Salvador Zubirán</b>
<b>IMC</b>	<b>Índice de Masa Corporal</b>
<b>IRM</b>	<b>Imagen por Resonancia Magnética</b>
<b>HDL</b>	<b>Lipoproteína de Alta Densidad</b>
<b>IMC</b>	<b>Índice de Masa Corporal</b>
<b>LDL</b>	<b>Lipoproteína de Baja Densidad</b>
<b>NIH</b>	<b>National Institutes of Health</b>
<b>NINDS-AIREN</b>	<b>National Institute of Neurological Disorders and</b> <b>Stroke – Association Internationale pour la</b> <b>Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</b>
<b>T/A</b>	<b>Presión Arterial</b>
<b>TC</b>	<b>Tomografía Computada</b>
<b>VI</b>	<b>Ventriculo Izquierdo</b>

## **ANTECEDENTES:**

La enfermedad vascular subcortical (EVS) es una causa importante de Eventos Vasculares Cerebrales (EVC), deterioro cognitivo y demencia. Se considera que una cuarta parte de los EVC lacunares o hemorrágicos tienen enfermedad vascular subcortical como factor predisponente.<sup>(1)</sup> Otras alteraciones clínicas presentes en esta enfermedad incluyen síndrome disejecutivo cognoscitivo y motor, disartria, cambios en el estado de ánimo, problemas urinarios, alteraciones en la marcha y alta incidencia de caídas en personas de edad avanzada. Por lo general su forma de presentación es insidiosa, y los síntomas pueden confundirse con los de la evolución de cualquier otra enfermedad degenerativa. El tratamiento es similar a cualquier EVC isquémico, que consiste en controlar los factores de riesgo cardiovascular y el uso de agentes antiplaquetarios.<sup>(2)</sup>

Las anomalías imagenológicas se visualizan aún tiempo antes de la presentación de los síntomas e inclusive se puede identificar progresión a través del tiempo.

La EVS tiene varios procesos patogénicos. La microangiopatía hipertensiva es uno de los factores de riesgo más prevalentes, sin embargo muchos pacientes hipertensos tienen estudios de imagen normales aún cuando la enfermedad hipertensiva sea severa. Los factores genéticos, la disfunción endotelial y los niveles disminuidos de captadores de radicales libres son factores importantes en la patogénesis de la enfermedad.

La alteración de la sustancia blanca denominada *leucoaraiosis* (del Griego: *leuco* = blanco, y *araiosis* = rarefacción), término introducido por Hachinski in 1986<sup>(3)</sup>, se refiere a la rarefacción de la sustancia blanca, principalmente de localización periventricular en donde puede aparecer en forma difusa o focal. El término deriva de los hallazgos en tomografía computada (TC) en donde las hipodensidades de la sustancia blanca correlacionan histopatológicamente con rarefacción de la mielina.<sup>(4)</sup> Posteriormente con la imagen por resonancia magnética (IRM) se hicieron evidentes mayores anomalías en sustancia blanca, de las cuales se aclaró que solo aquellas de tamaño significativo o definidas como confluentes tempranas o confluentes eran las que correspondían al término leucoaraiosis en TC.<sup>(5)</sup> Por el contrario, las lesiones puntiformes hiperintensas en IRM menores a 5 mm pueden corresponder a un número heterogéneo de etiologías.

La angiografía convencional o la angio-resonancia de alta calidad no pueden visualizar la enfermedad aterosclerótica de vasos menores a 20 a 40  $\mu\text{m}$ , por lo que la única forma de identificar la EVS es a través de monitorear el daño a órgano blanco en la IRM. <sup>(2)</sup>

Los estudios patológicos demuestran que las hiperintensidades periventriculares, incluyendo los capuchones alrededor de los cuernos ventriculares tienen que diferenciarse de las anomalías en subcorticales, ya que los primeros están relacionados a disrupción de la barrera endimaria debido a ensanchamiento subependimario del espacio extracelular sin representar una etiología vascular, mientras que las hiperintensidades puntiformes, confluentes tempranas y confluentes en sustancia blanca

subcortical corresponden a daño tisular isquémico, infartos microquísticos, alteraciones perivasculares, áreas de pérdida de axones y mielina, cavitaciones y arteriosclerosis.<sup>(6)</sup>

Fazekas y colaboradores han descrito una clasificación radiológica que estadifica las lesiones en sustancia blanca subcortical en secuencia T2 y FLAIR  $\geq 5$  mm, ocasionadas por enfermedad de pequeño vaso. Se divide en puntiformes, confluentes tempranas y confluentes y se puede aplicar en estudios clínicos que evalúen la enfermedad vascular subcortical o bien como una clasificación para evaluar la progresión de la enfermedad a largo plazo.<sup>(2)</sup>

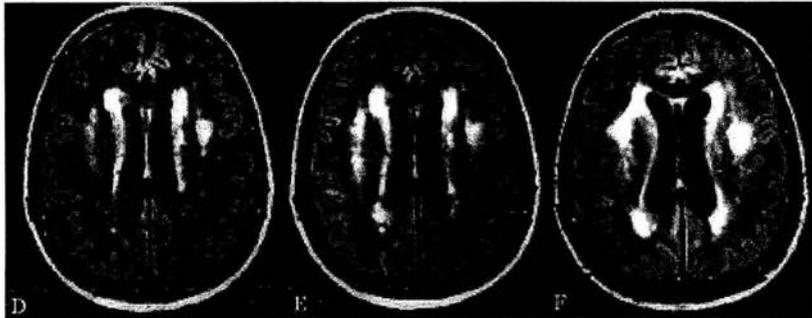
<sup>6)</sup>(Figura 1)



**Figura 1.** Lesiones en sustancia blanca en IRM.  
A. Puntiforme, B. Confluyente temprana, C. Confluyente tardía

El estudio austriaco para prevención de EVC isquémico (Austrian Stroke Prevention Study) observó progresión de la enfermedad vascular subcortical a 3 y 6 años, con un incremento anual en el volumen de las lesiones de 12.5 y 14.4% en sujetos con lesiones confluentes tempranas y de 17.3 y 20.5% en aquellos con lesiones confluentes en el estudio basal de IRM. El volumen

medio del incremento es del 2.7 cm<sup>3</sup> a los 6 años en pacientes con lesiones confluentes tempranas y 9.3 cm<sup>3</sup> en sujetos con anomalía confluyente en sustancia blanca; mientras que no se observaron lesiones nuevas en sujetos con estudio de imagen normal y solo un 14.6% de los sujetos con lesiones puntiformes tuvieron progresión a 6 años. <sup>(7)</sup> (Figura 2)



**Figura 2.** Lesiones en sustancia blanca subcortical.  
D. Imagen basal. E. Imagen a los 3 años F. Imagen a los 6 años

Las lesiones en sustancia blanca son más extensas y prevalentes en pacientes con EVC lacunar y están asociadas con otros signos de enfermedad de pequeño vaso como son las microhemorragias asintomáticas. La severidad de las lesiones de sustancia blanca es consistentemente proporcional a los factores de riesgo cerebrovascular. De hecho, el daño a la sustancia blanca es una causa principal de discapacidad funcional asociada a EVC. <sup>(8)</sup>

Se ha descrito que el antecedente de un EVC o infarto agudo al miocardio (IAM) son variables independientes asociadas a lesiones en sustancia blanca, así como existe relación significativa con hipertensión y niveles plasmáticos de colesterol en sujetos de 65 a 74 años de edad. <sup>(9)</sup> De igual manera el control estricto de la presión arterial se ha comprobado como

benéfico en la prevención de nuevas lesiones en sustancia blanca. Los sujetos con más de 20 años de diagnóstico de hipertensión tienen un riesgo de 24.3 para tener lesiones en sustancia blanca vs. 15.8 en sujetos normotensos. <sup>(10)</sup> La edad y la presencia de diabetes mellitus también se han asociado a un incremento en las lesiones de sustancia blanca subcortical en estudios de seguimiento con IRM. <sup>(11)</sup>

En general, la mayoría de las lesiones que se encuentran en la sustancia blanca en personas de edad avanzada, se pueden atribuir a un origen isquémico, o más específicamente de origen microangiopático, después de excluir esclerosis múltiple. De igual manera se les ha designado el término de "lesiones de sustancia blanca relacionadas a la edad", por asociarse al envejecimiento. Pueden encontrarse en individuos con antecedente de enfermedad cerebrovascular o en mayores de 60 años sin deterioro cognoscitivo y en el 20% de sujetos menores de 40 años. <sup>(11)</sup>

La aterosclerosis es un hallazgo patológico frecuente en personas mayores de 50 años, y la aterosclerosis severa ocurre predominantemente en mayores de 60 años en un 50%. La severidad de la corresponde con la extensión del daño a sustancia blanca.

La EVS se considera una causa frecuente de deterioro cognoscitivo y demencia. En estudios histopatológicos de pacientes con demencia se ha encontrado que el origen vascular podría ser la única causa en el 15 a 33% y ser un factor contribuyente en otros 10 a 35% de los casos (asociado a demencia degenerativa). <sup>(11)</sup>

El deterioro cognitivo de origen vascular es la segunda causa de

demencia y a diferencia de las demencias corticales, existen más posibilidades para prevenirlo en pacientes con riesgo cardiovascular. La demencia vascular subcortical es producida por enfermedad de pequeños vasos y puede manifestarse por infartos lacunares y por lesiones isquémicas de la sustancia blanca, donde el síndrome cognitivo es subcortical e incluye alteraciones en memoria caracterizadas por dificultad en reconocimiento y síndrome disejecutivo. <sup>(12-15)</sup>

En la última década se han descrito varios criterios diagnósticos para la demencia vascular (DV), de los cuales los criterios propuestos por el Grupo NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) <sup>(8, 16-17)</sup> son de los más ampliamente utilizados en la actualidad. En estos criterios se incluyen primeramente las características que permiten considerar el diagnóstico de DV, seguido de las manifestaciones que apoyan el diagnóstico, y finalmente se describen los datos que hacen poco probable o incierto el diagnóstico de demencia vascular. Debe enfatizarse que en estos criterios se otorga un valor sustancial a la presencia de daño vascular cerebral en los estudios de neuroimagen (TC/IRM), de tal forma que la ausencia de lesiones vasculares en los estudios de TC/IRM es un argumento categórico en contra del diagnóstico de una probable demencia de origen vascular.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de demencia vascular de acuerdo con el Grupo NINDS – AIREN**

**I. Los criterios para el diagnóstico de demencia vascular probable incluye todos los siguientes:**

1. Demencia: Afección de la memoria y dos o más dominios cognitivos, que interfieren con las actividades de la vida diaria y sin relación con los efectos físicos del EVC. Criterios de exclusión: pacientes con afasia severa u otras alteraciones neuropsiquiátricas que impidan la valoración mental.
2. Enfermedad cerebrovascular: Signos focales al examen neurológico (hemiparesia, hemianopsia, signo de Babinski, etc.) consistentes con el evento vascular (con o sin EVC previo) y evidencia de daño cerebrovascular en estudios de TC/IRM. Criterios de exclusión: ausencia de lesiones vasculares en estudios de neuroimagen.
3. Relación temporal entre los dos trastornos anteriores (demencia y EVC), con base en los siguientes criterios:
  - a) Desarrollo de la demencia en los tres meses siguientes al evento vascular agudo.
  - b) Deterioro súbito en las funciones cognitivas o deterioro fluctuante o escalonado en forma progresiva de las alteraciones cognitivas.

**II. Manifestaciones clínicas consistentes con el diagnóstico de probable demencia vascular:**

- a) Inicio temprano de trastornos de la marcha (marcha a pasos cortos o marcha apráxica)
- b) Antecedente de inestabilidad y caídas frecuentes no provocadas
- c) Síntomas urinarios tempranos (urgencia, Incontinencia), no explicados por enfermedad urológica.
- d) Parálisis pseudobulbar
- e) Cambios emocionales y personalidad: abulia, depresión, etc.

**III. Características que vuelven el diagnóstico de demencia vascular incierto o poco probable:**

- a) Desarrollo temprano de déficit de memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas como lenguaje, praxias o gnosias, en ausencia de lesiones focales correspondientes en estudios de neuroimagen,
- b) Ausencia de signos neurológicos focales, además de las alteraciones cognitivas.
- c) Ausencia de daño cerebrovascular en TC/IRM.

---

La demencia subcortical vascular suele tener una progresión gradual, signos extrapiramidales, depresión y los hallazgos en imagen ya mencionados, así como un patrón predominante en el estudio neuropsicológico que afecta memoria, atención, funciones ejecutivas y lenguaje.

Los pacientes con demencia subcortical vascular tienen predominantemente alteraciones en memoria de trabajo, que se facilitan con

claves o reconocimiento, así como presentan errores de perseveración en funciones que evalúan el lóbulo frontal. En menor grado existe afección en la comprensión, fluencia semántica, resolución de problemas, conceptualización y manejo de la información y memoria episódica. Esto se debe a que la enfermedad vascular subcortical afecta predominantemente ganglios basales y sustancia blanca frontal.

Además del deterioro cognoscitivo leve a moderado, los pacientes con esta afectación tienen trastornos de la marcha, tendencia a las caídas y presencia de reflejos primitivos. <sup>(18-20)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Se podrán detectar características demográficas y clínicas en pacientes mayores de 50 años de edad con hallazgos en imagen por resonancia magnética de enfermedad vascular subcortical?

## **JUSTIFICACION:**

El advenimiento de la IRM ha permitido identificar la presencia de EVS en sujetos mayores de 50 años de edad, al grado de convertirse en un hallazgo incidental frecuente cuando la IRM es practicada por otras razones. Se ha encontrado que la prevalencia de alteraciones cognoscitivas en pacientes con evidencia de enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso por neuroimagen es mayor que en la población sin estas alteraciones, así como también pueden coexistir con función intelectual normal. Además la enfermedad vascular

cerebral de pequeño vaso ocasiona alteraciones en la marcha, funciones ejecutivas y alteraciones en el estado de ánimo y comportamiento, que deterioran la calidad de vida del sujeto de edad avanzada.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de atención donde se realizan estudios de IRM cerebral a pacientes mayores de 50 años en forma cotidiana por diferentes indicaciones, por lo que es frecuente encontrar la presencia de lesiones vasculares de la sustancia blanca.

Se desconoce la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, así como manifestaciones clínicas y cognoscitivas y datos demográficos de los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que tienen enfermedad cerebral de pequeño vaso en la Imagen por Resonancia magnética

## **HIPOTESIS:**

Si los pacientes con enfermedad cerebral subcortical tienen una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y se pueden identificar sus manifestaciones cognoscitivas y clínicas y características demográficas, entonces se podrán realizar tareas de prevención y tratamiento de éstos factores de riesgo y prevenir así la progresión clínica e imagenológica de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Identificar manifestaciones clínicas y características demográficas de pacientes con enfermedad cerebral subcortical identificada en IRM de cráneo.

## **OBJETIVO ESPECIFICO:**

Describir la prevalencia de tabaquismo, diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, dislipidemia y obesidad en los pacientes con enfermedad cerebral de pequeño vaso, así como describir sexo, género, edad, indicación del estudio de imagen, clasificación imagenológica de la enfermedad, presencia de infartos lacunares y manifestaciones clínicas de pacientes cuyos estudios de IRM de cráneo tengan evidencia de enfermedad cerebral subcortical.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **Universo del estudio**

Pacientes de ambos sexos a quienes se les realizó un estudio de Imagen por Resonancia Magnético en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y este fue interpretado entre el período que comprende de Noviembre del 2004 a Julio del 2005

Se seleccionaron solo los pacientes cuya IRM fue Interpretada como sugerente de enfermedad cerebral subcortical.

Una vez detectados los pacientes con enfermedad vascular subcortical por neuroimagen se recolectó información del expediente clínico, concerniente a enfermedades consideradas como factores de riesgo cardiovascular, así como manifestaciones clínicas.

***Criterios de Inclusión:***

- a) Edad mayor a los 50 años
- b) Diagnóstico de enfermedad cerebral subcortical en el estudio de IRM de acuerdo a lo descrito por Fazekas. <sup>(2)</sup>

***Criterios de Exclusión:***

- a) Pacientes menores de 50 años
- b) Pacientes cuyos estudios de imagen no cumplieran con los criterios de enfermedad de pequeño vaso
- c) Pacientes con diagnóstico por imagen de leucoaraiosis, pero con lesiones por imagen sugerentes de enfermedad desmielinizante, infarto cerebral de grandes vasos, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis venosa cerebral, encefalomalasia, tumores o metástasis concomitantes o lesiones extra-axiales de cualquier etiología.
- d) Pacientes con diagnóstico clínico y de gabinete de esclerosis múltiple o Lupus eritematoso generalizado o infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- e) Pacientes con historia de derivación ventrículo-peritoneal y/o craniectomía de cualquier etiología

***Procedimiento:***

De cada paciente seleccionado se obtuvo información del expediente clínico acerca de fecha de nacimiento, género, tabaquismo e índice tabáquico, presencia de diabetes, hipertensión, obesidad, cardiopatía isquémica,

enfermedad vascular periférica y dislipidemia; y manifestaciones clínicas de deterioro cognitivo, alteraciones en la marcha, caídas frecuentes, incontinencia, alteraciones en el estado de ánimo y alteraciones conductuales.

En los pacientes con diabetes mellitus se incluyeron los años de diagnóstico de la enfermedad, la ingesta de hipoglucemiantes orales, así como la presencia de complicaciones crónicas como son neuropatía diabética, nefropatía y retinopatía diabética. En los pacientes con hipertensión se incluyeron también los años de diagnóstico, la ingesta de antihipertensivos, así como la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

En aquellos pacientes sin diagnóstico previo de dislipidemia se incluyó el perfil de lípidos completo.

## **Variables**

Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

- Sexo: edad mayor de 50 años
- Género: hombres y mujeres
- Indicación del estudio de IRM: ya sea por cuadro clínico sugerente de EVC, ataque isquémico transitorio, deterioro cognitivo, trastornos de la marcha, caídas frecuentes, alteraciones en el estado de ánimo, alteraciones en el estado de alerta, incontinencia, sintomatología pseudobulbar o cualquier otra causa no relacionada a las manifestaciones de la enfermedad a estudiar.
- Clasificación imagenológica de la enfermedad de pequeño vaso: lesiones ubicadas en sustancia blanca subcortical hiperintensas en secuencia T2 y

FLAIR, a clasificarse en tres categorías:

- Puntiformes: lesiones focales mayores de 5 mm de diámetro
- Confluentes tempranas: lesiones mayores a 5 mm de diámetro que pueden estar en cercanía a otra, sin llegar a juntarse
- Confluentes: varias lesiones en cercanía unas con otras de tal manera que forman lesiones lineales en sustancia blanca subcortical
- Obesidad: definida por los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) como un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Dislipidemia: considerada como valores de colesterol mayor a 200 mg/dl, triglicéridos mayor a 170 mg/dl, LDL mayor 150 mg/dl y/o HDL menor a 35. según el National Cholesterol Education Program <sup>(21)</sup>
- Hipertensión: se consideró hipertensión arterial a la presencia de presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg, o presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg, según la clasificación del Joint National Committee on Detection, Education, and Treatment of High Blood Pressure <sup>(22)</sup>
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo: evaluada a través de ecocardiograma transtorácico.
- Diabetes mellitus: diagnosticada por curva de tolerancia a la glucosa oral o por evolución clínica y de laboratorio. <sup>(23)</sup>
- Complicaciones crónicas de diabetes mellitus: retinopatía diabética diagnosticada por médico oftalmólogo, neuropatía diabética diagnosticada por hallazgos clínicos y a la exploración física o mediante estudios de neurofisiología, nefropatía diabética manifestada por elevación constante de creatinina sérica o por depuración de creatinina debajo de rangos normales

- Deterioro cognitivo: disminución en las habilidades intelectuales (memoria, lenguaje, paraxias, cálculo, etc.) determinado en consulta externa u hospitalización por médico neurólogo o geriatra o por neuropsicóloga.
- Clasificación del deterioro cognoscitivo: en los casos en que se determinó deterioro cognitivo se evaluó el grado de afección en leve, moderada y severa, de acuerdo a edad y nivel educativo propuestos por NEUROPSI (Ostrosky-Solís, Ardila, Rosselli), así como el tipo de afección predominante: subcortical o cortical.
- Alteraciones de la marcha: determinado por médico neurólogo o geriatra en consulta externa u hospitalización, excluyendo causas físicas o mecánicas como osteoartritis degenerativa.
- Alteración del estado de ánimo: determinado por médico neurólogo, geriatra, psiquiatra o neuropsicóloga, con o sin tratamiento.
- Caídas frecuentes: a considerar más de 3 caídas en 6 meses, documentadas en el expediente clínico por médico de cualquier especialidad
- Incontinencia: de origen no urológico o mecánico.

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

Debido a que el tipo de estudio realizado fue de tipo retrospectivo, no se puso en riesgo la vida de los sujetos involucrados, ni se atentó contra su integridad.

Los resultados de estudios de imagen se tomaron del expediente radiológico.

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Las variables dependientes fueron:

1. Presencia de enfermedad cerebral vascular subcortical:
  - a. Puntiforme
  - b. Confluente temprana
  - c. Confluente

Las variables independientes evaluadas fueron:

1. Edad
2. Genero
3. Factores de riesgo vascular: diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, obesidad
4. Complicaciones crónicas de los factores de riesgo vascular: retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, hipertrofia concéntrica de VI
5. Manifestaciones clínicas: deterioro cognoscitivo, alteraciones en la marcha, en el estado de ánimo o en la conducta, incontinencia.

Inicialmente se realizó estadística descriptiva de la población estudiada. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar). Para distribuciones no Gaussianas, se utilizó la mediana y rango. Para las variables cualitativas nominales se calcularon sus proporciones. Se consideró también la indicación por la cual se solicitó el estudio de IRM en cada paciente.

Posteriormente la población estudiada se dividió en dos grupos de acuerdo a la severidad de las lesiones vasculares subcorticales: (1) pacientes con lesiones puntiformes; y (2) pacientes con lesiones confluentes (incluyendo las lesiones confluentes tempranas). Se procedió a realizar análisis bivariado para identificar las variables clínicas y de neuroimagen asociadas al desarrollo de mayor extensión de enfermedad vascular subcortical (i.e., lesiones confluentes). Para lo anterior se consideraron como variables dependientes el grado de afección vascular subcortical (lesiones puntiformes versus lesiones confluentes) y como variables independientes las siguientes: índice tabaquico, presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular periférica, dislipidemia, obesidad, HAS, años de diagnóstico de hipertensión, presencia de hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo, DM, años de diagnóstico con DM y complicaciones crónicas por DM, uso de hipolipemiantes (estatinas), antihipertensivos, hipoglucemiantes orales, y antiagregantes plaquetarios, edad, sexo; y se les relacionó con la presencia de lesiones sugestivas de enfermedad cerebral de pequeño vaso, EVC lacunares o corticales, o mixtos, deterioro cognitivo, incontinencia, alteraciones en la marcha y caídas, alteraciones conductuales y del estado de ánimo.

Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron pruebas no paramétricas (prueba de U de Mann-Whitney) y para el análisis de las variables cualitativas (proporciones) se utilizaron tablas de contingencia 2x2 y con prueba de Chi cuadrada o exacta de Fisher.

Se empleó estadística no paramétrica en análisis univariado y posteriormente en modelos de regresión logística las variables clínicas y demográficas, para

tratar de identificar las variables asociadas a enfermedad cerebral vascular subcortical. El nivel de significancia se estableció en  $p < 0.05$ . Se utilizó para el análisis estadístico la versión 12.0 para windows de SPSS.

## **RESULTADOS:**

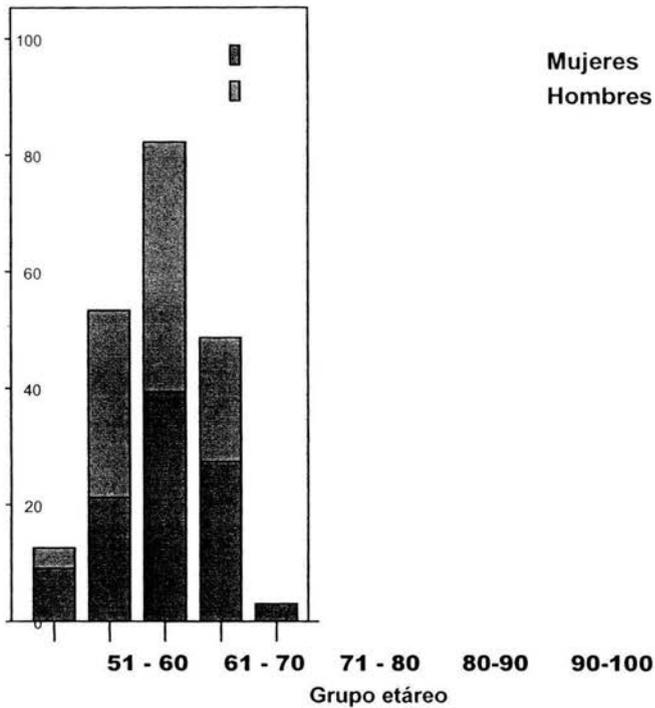
Se revisaron 2740 interpretaciones de estudios de imagen de cráneo (TAC o IRM), encontrándose 153 estudios de imagen por resonancia magnética que habían sido interpretados como sugerentes de enfermedad vascular subcortical de sustancia blanca.

Se revisaron los expedientes radiológicos y se excluyeron 74 estudios por no cumplir con criterios descritos por Fazekas y cols., <sup>(2)</sup> por ser de pacientes menores de 50 años, o por tener lesiones descritas en los criterios de exclusión. Se excluyeron también 18 pacientes por no contar con expediente clínico disponible.

En total 61 pacientes (39.8%) pacientes tuvieron características imagenológicas de enfermedad subcortical vascular.

Las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre los 50 a 92 años de edad, con una media de 73.39 años, de los cuales 28 pacientes eran hombres (54%) y 33 eran mujeres (46%). Por grupo de edad: de 50 a 60 años hubo 4 pacientes (6.6%), de 61 a 70 años 16 pacientes (26.2%), la edad más prevalente fue de 71 a 80 años con 25 pacientes (41%); de 81 a 90 años hubo 15 pacientes (24.6%) y solo un paciente mayor de 90 años (1.6%). (Gráfica

1)



**Grafica 1.** Distribución, por grupo etareo y sexo del total de pacientes.

Por frecuencia de antecedentes de la población estudiada:

Cincuenta y un pacientes (84%) se les conocía como hipertensos, de los cuales 12 (20%) tenían ecocardiograma que confirmaba la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, lo cual era sugerente de hipertensión crónica o descontrolada, y 17 (28%) no tuvieron HVI por ecocardiograma transtorácico. Treinta y cinco pacientes eran diabéticos (57%), de los cuales 19 (31%) tenían nefropatía y 14 (23%) tenían retinopatía y neuropatía diabética. 39 pacientes tenían dislipidemia (64%) y 30 pacientes (50%) fumaban en la actualidad o

habían fumado de los cuales el promedio de índice tabáquico promedio fue de 11.81. 14 pacientes (23%) tenían obesidad. Trece pacientes (21%) tenían cardiopatía isquémica, y la misma cantidad de pacientes tenían enfermedad vascular periférica (21%). (Tabla 2)

### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ENFERMEDAD VASCULAR SUBCORTICAL

Variable	Frecuencia (número de pacientes)	%
Hipertensión arterial	51	84
• Hipertrofia concéntrica del VI	12	20
Diabetes mellitus	35	57
• Retinopatía diabética	14	23
• Nefropatía diabética	19	31
• Neuropatía diabética	14	23
Dislipidemia	39	64
Tabaquismo	31	50
Obesidad	14	23
Cardiopatía isquémica	13	21
Enfermedad vascular periférica	13	21

**Tabla 2.** Frecuencia de factores de riesgo en enfermedad vascular subcortical.

El tiempo de evolución en promedio en los pacientes estudiados fue de 13.13 años en los pacientes hipertensos y 17.88 años en los diabéticos. El valor promedio de triglicéridos fue de 233.71, el de colesterol total fue de 227.38, el de colesterol HDL fue de 40.17 y el de colesterol HDL fue de 143.03. El IMC promedio de los pacientes estudiados fue de 26.23. (Tabla 3)

## POBLACION ESTUDIADA

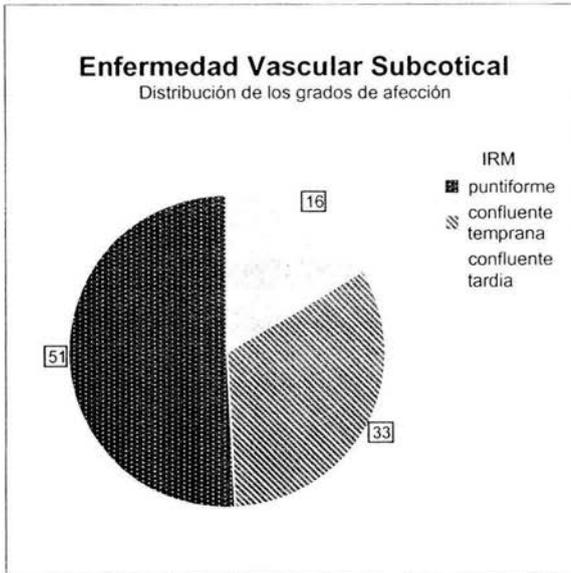
Variable	Media	Desviación estándar
Edad	73.39	± 8.84
Años de evolución con HAS	13.13	± 9.21
Años de evolución con DM	17.88	± 10.16
Valor triglicéridos	233.71	± 121.4
Valor colesterol total	227.38	± 51.34
Valor HDL	40.17	± 11.97
Valor LDL	143.03	± 44.5
Índice tabaquico	11.81	± 19.75
IMC	26.23	± 3.82

**Tabla 3.** Características etarias, años de evolución con DM e HAS, valores de lípidos, índice tabaquico e IMC en pacientes con enfermedad vascular subcortical.

Del total de 61 que tuvieron enfermedad vascular subcortical:

31 pacientes tuvieron lesiones puntiformes, 20 pacientes tuvieron lesiones confluentes tempranas y 10 pacientes tuvieron lesiones confluentes

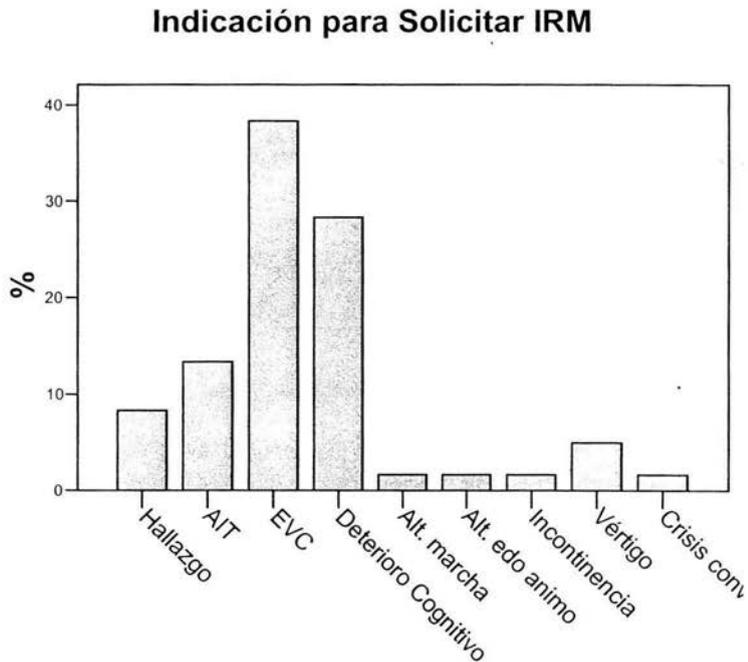
(Gráfica 2)



**Gráfica 2.** Prevalencia de lesiones por enfermedad cerebral de pequeño vaso

La indicación del estudio de imagen por resonancia magnética en los pacientes deterioro cognitivo en 17 (28%) pacientes, evento vascular cerebral en 23 pacientes (38%), seguido de ataque isquémico transitorio en 8 pacientes (13%). En 5 casos (8%) fue un hallazgo por no existir indicación neurológica para el estudio. En 3 pacientes se indicó el estudio por vértigo (5%), y en

menor porcentaje (<2%) se solicitó por sintomatología tal como alteraciones en la marcha o en el estado de ánimo, incontinencia o crisis convulsivas. (Gráfica 3)



**Gráfica 3.** Indicaciones por las cuales se solicitó estudio de resonancia magnética en los pacientes con enfermedad vascular subcortical.

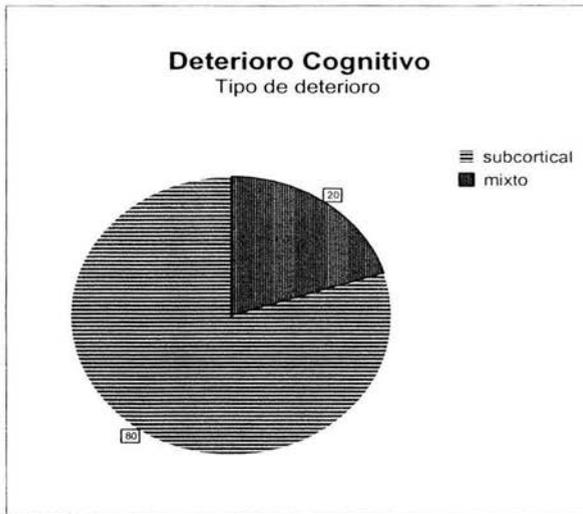
Las manifestaciones clínicas de los pacientes con EVS fueron predominantemente del tipo de deterioro cognitivo en 28 pacientes (46%) de los cuales la mayoría fueron clasificados como deterioro cognitivo leve (41%), y el resto fue clasificado como moderado (2 pacientes) y severo (1 paciente). El tipo de deterioro cognitivo se clasificó como de tipo subcortical en el 80% de los

pacientes con deterioro cognitivo y mixto en el resto de los pacientes, no existiendo pacientes con deterioro cognitivo cortical puro. (Gráfica 4)

Otros hallazgos clínicos frecuentes en enfermedad subcortical vascular fueron alteraciones conductuales, de las cuales predominó la apatía y síntomas pseudobulbares (5%), alteraciones en el estado de ánimo, principalmente depresión (25%), alteraciones en la marcha (30%) e incontinencia en 14 pacientes (23%) (Tabla 4)

<b>POBLACION ESTUDIADA</b>		
<b>Indicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Deterioro cognitivo	28	46
Alteraciones conductuales	20	33
Alteraciones en el estado de ánimo	20	33
Alteraciones en la marcha	18	30
Incontinencia	14	23
Pseudobulbar	5	8

**Tabla 4.** Hallazgos clínicos en los pacientes con enfermedad vascular subcortical



**Gráfica 3.** Distribución del deterioro cognitivo en los pacientes estudiados.

Para determinar los factores determinantes de la extensión de la enfermedad vascular subcortical, se compararon los pacientes con:

- 1) Pacientes con lesiones puntiformes.
- 2) Pacientes con lesiones confluentes tempranas y confluentes

En el análisis bivariado de variables independientes se encontró que:

No hubo diferencias estadística para el género y la edad para lesiones puntiformes y confluentes.

Variables	Lesiones puntiformes	Lesiones Confluentes	P
<b>GENERO</b>			
• Masculino	13 (58%)	15 (50%)	0.52
• Femenino	18 (42%)	15 (50%)	
<b>EDAD</b>			
• Mediana	75.0 (15.0)	74.0 (11.0)	0.22
• Media	71.9 ± 8.9	74.9 ± 8.7	0.20
<b>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>			
• Hipertensión arterial	23 (74%)	28 (93%)	<b>0.04</b>
• Cardiopatía isquémica	4 (13%)	9 (39%)	0.10
• Obesidad	6 (19%)	8 (27%)	0.49
• Tabaquismo	14 (45%)	16 (53%)	0.52
• Diabetes mellitus	19 (61%)	16 (53%)	0.53
• Enfermedad vascular periférica	6 (19%)	7 (23%)	0.70
• Dislipidemia	20 (65%)	19 (63%)	0.92
<b>EVC</b>			
• AIT	2	2	1.0
• Infarto lacunar silencioso	2	2	1.0
• Infarto lacunar sintomático	14	14	1.0
<b>INFARTOS LACUNARES</b>			
• Lacunar único	9(60%)	5(39%)	0.25
• Lacunar múltiple	6(40%)	8(62%)	
<b>ESTADO FUNCIONAL</b>			
• Deterioro cognitivo	10 (33%)	18 (60%)	<b>0.030</b>
• Incontinencia	4 (13%)	10 (33%)	<b>0.05</b>
• Trastorno marcha	8 (26%)	10 (33%)	0.50
• Rankin	3(10)	8(28)	0.08

**Tabla 5.** Comparación de variables entre pacientes con lesiones puntiformes y lesiones confluentes

La presencia de hipertensión arterial es un factor con estadísticamente significativo ( $p=0.04$ ) para el desarrollo de lesiones confluentes, mas no así el resto de factores cardiovasculares como tabaquismo, dislipidemia, cardiopatía isquémica, obesidad o enfermedad vascular periférica. En relación al estado funcional de los pacientes estudiados, se encontró deterioro cognitivo en el 33% de los pacientes con lesiones puntiformes y un 60% en los pacientes con lesiones confluentes, siendo esto significativamente estadístico ( $p=0.03$ ). De igual manera un 13% vs un 33% de los pacientes con lesiones puntiformes y confluentes tuvieron incontinencia, con una significancia estadística ( $p=0.05$ ). Los pacientes con lesiones puntiformes y confluentes tuvieron el mismo número de AIT, y eventos lacunares sintomáticos y asintomáticos, y no hubo diferencia en ambos grupos para la presencia de lesiones lacunares únicas o múltiples.

No hubo diferencia entre los grupos en la escala de Rankin considerada como discapacidad funcional (mayor o igual) ni en los trastornos de la marcha. (Tabla 5)

En cuanto a la evolución de las enfermedades consideradas como factor de riesgo cardiovascular se encontró que aquellos pacientes con diabetes mellitus ( $n=35$ ) que tuvieran más de 20 años de evolución con la enfermedad, tenían más lesiones confluentes que puntiformes ( $p=0.001$ ). En pacientes con hipertensión ( $n=51$ ), el tiempo de evolución de la enfermedad no tuvo el mismo significado estadístico. (Tabla 6)

Variables	Lesiones puntiformes	Lesiones Confluentes	P
<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>			
• DM > 20 años	3 (16%)	11 (69%)	0.001
• HAS > 20 años	3 (13%)	9 (32%)	0.11

**Tabla 6.** Evolución de DM e HAS en los pacientes con lesiones puntiformes y confluentes

En cuanto a la ingesta de medicamentos para el tratamiento de factores de riesgo cardiovascular y por lo tanto útiles en la prevención de la enfermedad subcortical vascular, se encontró que la ingesta de antiplaquetarios era más frecuente en pacientes con lesiones puntiformes que con lesiones confluentes ( $p=0.02$ ), mientras que existe una tendencia en los pacientes que ingieren antihipertensivos a asociarse con presencia de lesiones confluentes ( $p=0.07$ ), más no así en los pacientes tratados con hipoglucemiantes orales y/o estatinas. (Tabla 7)

<b>Ingesta de Medicamento para el Tratamiento de Factores de Riesgo Cardiovascular</b>			
	Lesiones puntiformes	Lesiones Confluentes	P
• Antiplaquetarios	19 (61%)	10 (33%)	0.02
• Antihipertensivos	21 (67%)	26 (87%)	0.07
• Estatinas	7(23%)	9(30%)	0.51
• Hipoglucemiantes orales	17(55%)	14(47%)	0.52

**Tabla 7.** Ingesta de medicamentos para el tratamiento en factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad vascular subcortical

## **DISCUSION:**

En los resultados obtenidos encontramos que la edad más frecuente en los pacientes estudiados con enfermedad vascular subcortical fue de 71 a 80 años, con una frecuencia elevada de pacientes conocidos como hipertensos (84%), dislipidémicos (54%) y diabéticos (57%). También fue frecuente la incidencia de tabaquismo (50%) en la población estudiada. De estos pacientes se observó que la evolución de la enfermedad mayor a 20 años, sobre todo en lo concerniente a diabetes mellitus fue significativo para la presencia de lesiones confluentes en sustancia blanca subcortical, mas no así para la presencia de otras enfermedades de riesgo cardiovascular, o evolución prolongada de hipertensión arterial, o severidad de tabaquismo.

La ingesta en forma terapéutica o preventiva de agentes antiplaquetarios correlacionó mas con lesiones puntiformes que con lesiones confluentes, otorgándole un carácter de tipo protector en la evolución de la enfermedad.

La presencia de enfermedad subcortical vascular fue establecida en estos pacientes debido a la presencia clínica de eventos vasculares cerebrales, ya que fue la principal indicación para realizar el estudio de imagen; lo cual es congruente con lo descrito en la literatura acerca de la predisposición a EVC predominantemente del tipo lacunar en pacientes con EVS.

Así mismo la segunda indicación para realizar el estudio de imagen fue la presencia de deterioro cognoscitivo, lo cual es una de las manifestaciones cardinales en la evolución de la enfermedad. La presencia de deterioro cognoscitivo fue significativamente más prevalente en los pacientes con lesiones confluentes, que en los que tenían lesiones puntiformes, lo cual se

traduce en una progresión clínica de la progresión imagenológica. En todos los pacientes con deterioro cognitivo, fuese o no este el motivo de realizar el estudio de imagen, se encontró una afección de tipo subcortical, con o sin componente de afección cortical (afección mixta), lo cual corrobora la importancia de éste padecimiento en la evaluación de cualquier tipo de deterioro cognitivo, y en consecuencia la funcionalidad del sujeto en estudio.

La incontinencia urinaria fue también más prevalente en los pacientes con lesiones confluentes, lo cual ha sido reportado previamente como otra de las manifestaciones de la enfermedad vascular subcortical.

## **CONCLUSION:**

En este estudio se observó que:

1. La principal indicación para realizar estudio de IRM en este grupo de pacientes fue un EVC isquémico y deterioro cognoscitivo
2. La prevalencia de hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo en los pacientes con EVS fue mayor al 50%
3. La presencia de diabetes mellitus de más de 20 años de evolución correlacionó con progresión de la enfermedad a lesiones confluentes subcorticales.
4. La ingesta de agentes antiplaquetarios previene beneficio al sujeto en cuanto a progresión de la EVS.
5. Las manifestaciones clínicas mas prevalentes en los pacientes con lesiones confluentes fueron deterioro cognoscitivo e incontinencia

6. El tipo de deterioro cognoscitivo observado en estos pacientes fue de tipo subcortical

Se sugiere la realización de estudio de IRM en todo pacientes con diabetes, hipertensión, dislipidemia y/o tabaquismo, que manifieste sintomatología sugerente o evidente de deterioro cognoscitivo y/o incontinencia.

Se recomienda la ingesta de agentes antiplaquetarios en todo pacientes con estos factores de riesgo cardiovascular, con la finalidad de evitar progresión de la enfermedad vascular subcortical.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Vermer SE, Hollander M, vanDijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129.
2. Schnidt R, Scheltens Ph, Erkinjuntti T, Pantoni L, Markus H.S., Wallin A, Barkhof F, Fazekas F. White matter lesion progression. A surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004;63:139-144.
3. Hachinski V, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987;44:21-23.
4. Almkvist O, Wahlund LO, Andersson-Lundman, et al. White matter hyperintensity and neuropsychological functions in dementia and healthy aging. *Arch Neurol* 1992;49:626-32.
5. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32:1318-1322

6. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-1689.
7. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003;361:2046-48.
8. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. The ICD-10 criteria for vascular dementia. *Dementia* 1994;5:185-888.
9. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van der Hout JH, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the R tterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252.
10. Duoufouil C, et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Cerebral White Matter Hyperintensities in Patients With Stroke. The PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644-1650
11. Taylor WD, MacFall JR, Provenzale JM, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Krishnan KR. Serial MR imaging of volumes of hyperintense white matter lesions in elderly patients: correlation with vascular risk factors. *Am J Roentgenol* 2003;181:571-6.
12. Roman, G. From UBOs to Binswanger's disease. Impact of Magnetic Resonance Imaging on vascular dementia Research. *Stroke* 1996;27:1269-1273.
13. Boone KB, Miller BL, Lesser, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 1992;49:549-54.
14. de Groot, JC, de Leeuw FE, Achten E, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function : The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
15. Amar K, Wilcock G. Fortnightly review: Vascular dementia. *BJM* 1996;312:227-231.

16. Chiu HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology* 1992;42:473-480.
17. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
18. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: a review. *Stroke* 1995;26:1293-1301.
19. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-876.
20. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hipertensión and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002; 125:765-72.
21. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of the high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-249.
22. The sixth report of the Joint National Committee on detection, education, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
23. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;22 (suppl 1): S5.