

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Enfermedad arterial periférica determinada por índice tobillo-brazo en pacientes con síndrome metabólico

Peripheral arterial disease determined by the ankle-brachial index in patients with metabolic syndrome

Gladys Alexis Pineda¹, Nicolás Emilio Real Aparicio², Andrés Esteban Santander², Luis Giménez², Hubert Leguizamón²

¹Postgrado en Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa. Encarnación, Paraguay

²Estudiante de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad del Pacífico. Asunción, Paraguay

RESUMEN

Introducción: el síndrome metabólico se asocia con un mayor riesgo cardiovascular, incluyendo la enfermedad arterial periférica.

Objetivos: determinar la frecuencia de la enfermedad arterial periférica detectada por el método índice tobillo brazo en pacientes con síndrome metabólico, describir las características clínicas y laboratoriales del síndrome metabólico y detallar la sintomatología de los pacientes con EAP según la escala de Fontaine

Metodología: estudio observacional prospectivo realizado en 100 pacientes adultos que cumplían con criterios para síndrome metabólico, según los criterios armonizados del año 2009 internados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) en años 2016 y 2017. El índice tobillo-brazo derecho se calculó por el cociente de la presión arterial sistólica del tobillo derecho dividido la presión arterial sistólica más elevada de cualquier brazo y de forma similar para el índice tobillo-brazo izquierdo. Se consideró índice tobillo-brazo compatible con enfermedad arterial periférica todo valor $\leq 0,9$.

Resultados: se halló 23% de insuficiencia vascular periférica, siendo 18% del lado derecho, 13% del lado izquierdo y 8% bilateral. Los criterios para síndrome metabólico fueron: hipertensión arterial (100%), circunferencia abdominal aumentada (89%), glicemia en ayunas elevada o diabetes mellitus tipo 2 (50%), colesterol HDL bajo (47%), triglicéridos elevados (35%). Solo 7/23 (30%) sujetos presentaron síntomas según la escala de Fontaine, 5 pacientes en estadio IIa y 2 en estadio IIb.

Conclusión: la frecuencia de enfermedad arterial periférica fue 23%. La claudicación de miembros estaba presente en 30% de los afectados.

Palabras claves: enfermedad arterial periférica, síndrome x metabólico, enfermedad vascular periférica, índice tobillo braquial

ABSTRACT

Introduction: The metabolic syndrome is associated with an increased cardiovascular risk, including peripheral arterial disease.

Autor correspondiente:

Dra. Gladys Alexis Pineda

Dirección: Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Teléfono: +595.984367054

Correo electrónico: ale_pineda88@hotmail.com

Artículo recibido: 10 enero 2018 **Artículo aprobado:** 2 febrero 2018

Objectives: To determine the frequency of peripheral arterial disease (PAD) detected by the ankle-brachial index method in patients with metabolic syndrome, to describe the clinical and laboratory characteristics of the metabolic syndrome and to detail the symptomatology of patients with PAD according to Fontaine scale.

Methodology: A prospective observational study performed on 100 adult patients who met criteria for metabolic syndrome, according to the harmonized criteria of 2009, and admitted in the Medical Clinic Service of the Hospital Nacional (Itaiguá, Paraguay) in 2016 and 2017. The right ankle-brachial index was calculated by the ratio of the systolic blood pressure of the right ankle divided by the higher systolic blood pressure of any arm and similarly for the left ankle-brachial index. The ankle-brachial index compatible with peripheral arterial disease was considered to be any value ≤ 0.9 .

Results: Twenty three percent of peripheral vascular insufficiency was found, being 18% of the right side, 13% of the left side and 8% bilateral. The criteria for metabolic syndrome were: arterial hypertension (100%), increased abdominal circumference (89%), high fasting blood sugar or type 2 diabetes mellitus (50%), low HDL cholesterol (47%), high triglycerides (35%). Only 7/23 (30%) subjects presented symptoms according to the Fontaine scale, 5 patients in stage IIa and 2 in stage IIb.

Conclusion: The frequency of peripheral arterial disease was 23%. Claudication of limbs was present in 30% of those affected.

Keywords: peripheral arterial disease, metabolic x syndrome, peripheral vascular disease, ankle-brachial index

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico se define como un conjunto de signos y síntomas que tienen en común la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, que definen un alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2⁽¹⁻³⁾. Se asocia con un mayor riesgo cardiovascular. No se trata de una única entidad, sino de una asociación de problemas de salud que puede aparecer en forma simultánea o secuencial en un mismo individuo. El interés de este síndrome está dado por su asociación con la disminución de la supervivencia debida en particular al incremento en la mortalidad⁽⁴⁻⁵⁾.

En la fisiopatología del síndrome metabólico se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados proinflamatorios y protrombóticos. El vínculo de todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica, favorecida por el aumento de los ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso. Este estado provoca trastorno en la utilización de la glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática⁽⁶⁻¹¹⁾.

El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la resistencia a la insulina que desemboca en las alteraciones características del síndrome metabólico: hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL^(12,13). La hipertensión se relaciona con diferentes mecanismos como consecuencia en las alteraciones en la vía de la insulina y en la regulación del sistema nervioso vegetativo. Además de las repercusiones en el desarrollo de la aterosclerosis, últimamente se han relacionado el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina con otras enfermedades, como el hígado graso no alcohólico y el síndrome de ovario poliquístico^(14,15). Tras la selección natural producida en la actualidad, hoy día se encuentra paradójicamente individuos capaces de un gran ahorro energético y una abundante reserva grasa en un ambiente de exceso de ingesta y mínimo consumo de reservas. Este ambiente tóxico es un medio de cultivo excelente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de grasas y glúcidos, implicadas en el desarrollo de las grandes plagas del siglo XXI: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, todas ellas relacionadas con el síndrome metabólico^(16,17).

En el desarrollo del síndrome metabólico hay factores genéticos predisponentes que se ven

potenciados por factores adquiridos como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física.

La prevalencia de este síndrome varía en dependencia del criterio diagnóstico que se utiliza; no obstante, independientemente del concepto que se aplique se ha encontrado una progresión ascendente de las tasas de prevalencia en todo el mundo, la cual también se modifica según la población, el sexo y la etnia analizada^(18,19).

En el año 2009 representantes de la *International Diabetes Federation* (IFD) y de *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) unificaron criterios con respecto al síndrome metabólico, bajo el título de *Harmonizing the Metabolic Syndrome* o Armonización del síndrome metabólico, que tiene en cuenta el incremento de la circunferencia abdominal variable según la etnia y la geografía de la población. En América Central y Sudamérica se utilizan valores de circunferencia abdominal ≥ 90 cm para hombres, y ≥ 80 cm para mujeres, siendo los demás criterios: triglicéridos ≥ 150 mg/dL o en tratamiento hipolipemiante específico, HDL < 40 mg% en hombres o < 50 mg% en mujeres, presión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o en tratamiento, glucosa en ayunas > 100 mg/dL. Se requieren 3 de 5 criterios para el diagnóstico⁽²⁰⁾.

El término enfermedad arterial de miembros inferiores (EAP) se utiliza para referirse a la aterosclerosis que afecta la irrigación de las extremidades inferiores. Según datos de diversos estudios epidemiológicos, la prevalencia de esta entidad aumenta con la edad, afectando a un 4% de las personas mayores de 40 años, cifra que asciende a un 15-20% en los mayores de 65; lo mismo ocurre en los diabéticos en los cuales la prevalencia ronda el 27%^(21,22). El diagnóstico precoz es importante para poder mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el riesgo de eventos secundarios mayores, como el infarto agudo de miocardio o el ictus⁽²³⁾.

El mejor test no invasivo para diagnosticar la presencia de EAP es el índice tobillo-brazo que, además, tiene valor pronóstico para la extremidad afectada y para el desarrollo de infarto agudo de miocardio durante el seguimiento. El índice tobillo-brazo se calcula por el cociente de la presión arterial sistólica del tobillo de un lado dividido la presión arterial sistólica más elevada de cualquier brazo. Un índice $< 0,9$ es diagnóstico de EAP, pero un valor menor a 0,4 es diagnóstico certero de EAP severa.^(9,21,22)

La claudicación intermitente de los miembros inferiores es la forma más frecuente de presentación clínica. La presencia de isquemia crítica, dolor en reposo o lesiones tróficas, implica la necesidad de tratamiento de revascularización precoz, por el elevado riesgo de pérdida de la extremidad. El pronóstico del procedimiento realizado es mejor cuanto más proximal sea el sector arterial afectado. El tratamiento endovascular se reserva habitualmente para las lesiones más segmentarias y tiene peor resultado en las oclusiones arteriales. En lesiones más extensas, la cirugía convencional suele ser la mejor alternativa^(24,25).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, prospectivo. Se incluyeron varones y mujeres, mayores de edad que acudieron al Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) a partir de noviembre del año 2016, portadores de síndrome metabólico según criterios unificados año 2009. Se excluyeron pacientes conocidos portadores de EAP, con miembros amputados o edematosos, y los que no aceptaron participar del estudio.

Se utilizó el tensiómetro digital marca Ecopower Ep.2706 para la aplicación de la medición del ITB. Este índice es el resultado de dividir la presión arterial sistólica (PAS) de cada tobillo (se escogió el valor más alto entre la arteria pedia y la tibial posterior) entre el valor de la PAS más alto de cualquier de las arterias braquiales de ambos brazos. Así se obtuvieron dos valores de ITB, uno para cada miembro inferior. Se utilizó una cinta métrica para la medición de la circunferencia de cintura de

cada paciente. La toma de los parámetros de laboratorios tales como el perfil lipídico y glicemia en ayunas no se realizó en el mismo momento que la toma de la presión en los miembros ya que se obtuvieron de los expedientes médicos.

Las variables utilizadas fueron edad, sexo, índice tobillo-brazo derecho e izquierdo, escala de Fontaine, criterios de diagnóstico del síndrome metabólico según armonización de criterios (año 2009) y tabaquismo.

Las variables se sometieron a estadística descriptiva con el programa informático *Epi Info 7™*. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medias \pm desvío estándar.

Se incluyeron por conveniencia todos los sujetos que reunían los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

Para el reclutamiento se solicitó permiso a las autoridades del Hospital y luego se acudió a las salas de internación y consultorios externos para la detección de pacientes que reunían los criterios de inclusión. Se aplicó el consentimiento informado y una vez firmado se procedió a la medición de las variables.

Se respetaron los principios de la Bioética. No se sacó provecho de sujetos vulnerables o dependientes. Se respetó la confidencialidad de los datos. Todos los pacientes tuvieron oportunidad de participar de la investigación, pues no se les discriminó por género, raza, creencias religiosas o políticas. Esta investigación no representó riesgo para el paciente. Los resultados de la prueba fueron entregados al médico tratante para que pueda tomar decisiones terapéuticas. El protocolo de investigación fue evaluado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa. No existe conflicto de interés comercial.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes. La edad media fue 54 ± 9 años (rango 31-74 años). Hubo 61 varones (61%) y 39 mujeres (39%).

La mayor parte de los pacientes cumplían con 3 criterios para síndrome metabólico 86% (tabla 1)

Tabla 1. Criterios para síndrome metabólico (n 100)

Criterios	Frecuencia	Porcentaje
3	86	86%
4	9	9%
5	5	5%

La frecuencia de tabaquismo en pacientes con síndrome metabólico fue 42%. Se registró la presión en los 4 miembros (tabla 2).

Tabla 2. Media de presión arterial en cuatro miembros

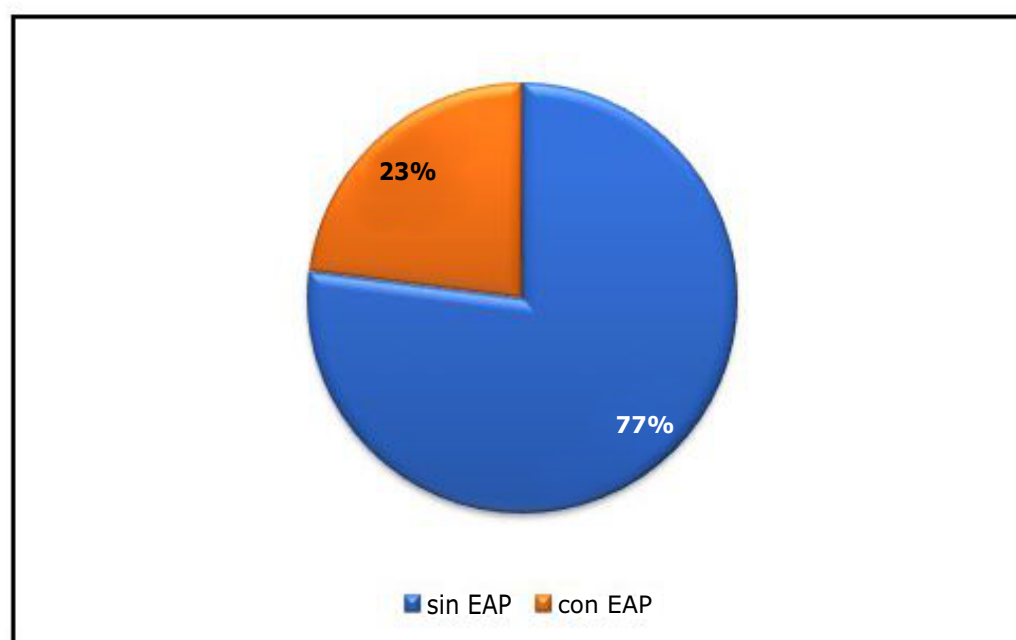
Presión arterial	MSD	MSI	MID	MII
PAS (media \pm DS)	138 \pm 18	141 \pm 17	141 \pm 23	140 \pm 19
PAD (media \pm DS)	82 \pm 12	83 \pm 11	81 \pm 12	81 \pm 12

La media del índice tobillo-brazo derecho fue $0,98 \pm 0,11$ con una mínima de 0,54 y una máxima de 1,39.

La media del índice tobillo-brazo izquierdo fue $0,97 \pm 0,08$ con una mínima de 0,66 y una máxima de 1,26.

La frecuencia de insuficiencia vascular periférica detectada mediante el índice tobillo-brazo, tomando como punto de corte un valor $<0,9$, fue 18% a derecha y 13% a izquierda. En ocho pacientes (8%) se encontró afectación bilateral. La frecuencia global de EAP detectada mediante el índice tobillo- brazo fue 23% (gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con síndrome metabólico (n 100)



De los 23 pacientes con insuficiencia vascular, solo 7 (30%) presentaron síntomas según la escala de Fontaine: 5 pacientes en estadio IIa y 2 en estadio Iib.

El criterio para síndrome metabólico más frecuente fue hipertensión arterial (100%), seguido de la circunferencia abdominal anormal (89%) (tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de criterios para síndrome metabólico (n 100)

Criterios para síndrome metabólico	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial	100	100%
Circunferencia abdominal anormal	89	89,00%
Glicemia en ayunas elevada/DM2	50	50%
Colesterol HDL bajo	47	47%
Triglicéridos elevados	35	35%

DISCUSIÓN

El síndrome metabólico es el resultado de la actuación de factores causales sobre una base genética, donde el entorno y los hábitos de vida del individuo son importantes en su expresión, por lo que en la prevención del síndrome metabólico es fundamental conseguir un estilo de vida saludable⁽²⁶⁾.

Este estudio refleja la mala calidad de vida de la muestra: de los 100 pacientes incluidos 89% tenía obesidad central. Llama la atención la elevada cantidad de pacientes con hipertensión arterial (100%), dado que la prevalencia de hipertensión arterial en el Paraguay es de 20% en la población adulta⁽²⁷⁾. Sin embargo, esta muestra no corresponde a una población representativa del país pues son pacientes internados. Por otro lado, el 50% de los pacientes tenían glicemia en ayunas aumentada o eran portadores de diabetes mellitus tipo 2 que se explica por el mismo motivo⁽²⁷⁾.

La diabetes mellitus constituye un factor de riesgo adicional a la EAP, no solamente asociada a la presencia de obstrucciones sino también a la predisposición a amputación y ulceración de los miembros inferiores^(7,8).

El interés de este síndrome está dado por su asociación con la disminución de la supervivencia debido en particular al incremento en la mortalidad cardiovascular y aumento en forma significativa en desarrollar diabetes mellitus tipo 2, infarto agudo de miocardio y enfermedad cardiovascular incluyendo la EAP⁽²⁸⁾. Los denominados factores de riesgo mayores son los que han sido determinados a partir de grandes estudios epidemiológicos y son concordantes con los factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica. Algunos estudios han confirmado que los factores de riesgo mayores (diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo e hiperlipemia) están implicados en un 80-90% de las enfermedades cardiovasculares⁽²⁹⁾.

La frecuencia de tabaquismo detectada en esta muestra fue 42%, cifra muy alta. Smith y cols. demostraron que el antecedente de tabaquismo está presente en gran parte de los pacientes con claudicación intermitente y que la cesación tabáquica se acompaña de un rápido descenso en la incidencia de esta sintomatología⁽³⁰⁾.

No se cuenta con suficiente información acerca de la prevalencia e incidencia en la población general de la EAP en Paraguay, por lo que se debe hacer referencia a las estimaciones de otras regiones. En un reciente estudio realizado en adultos internados se detectó EAP en 9,6%. La mayoría de los afectados se encontraban en el grado I de la clasificación de Fontaine. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (48%), tabaquismo (32%) y diabetes mellitus (26%)⁽³¹⁾.

Según datos de la encuesta NHANES 1999-2000 un 4,3% de los adultos mayores de 40 años en los Estados Unidos tiene diagnóstico de EAP asintomática. Así mismo un estudio más reciente realizado en Suecia reveló una prevalencia de EAP de 18% y de 7% de claudicación intermitente en la población de 60 a 90 años, aunque debe considerarse que estos últimos datos provienen de un país con bajo riesgo cardiovascular. Debido a que el desarrollo de EAP se relaciona con la prevalencia e intensidad de los factores de riesgo (edad, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia) es probable que la cifra estimada para ese grupo etario en Paraguay sea mayor⁽³²⁾.

La limitación de este estudio es que no se confirmó la presencia de EAP con otros métodos más sensibles, pero es sabido que el ecodoppler y la arteriografía no son métodos diagnósticos utilizados en la cabecera del paciente, sino de segunda línea. No obstante, la simple medición de la presión arterial en los cuatro miembros y el cálculo del ITB son de uso clínico pues es una técnica incruenta, sencilla, barata y reproducible. Sería ideal realizar esta misma investigación en una población no hospitalizada, aprovechando las campañas de detección de hipertensión arterial.

El hecho que solo siete de los pacientes con EAP tuviera sintomatología de claudicación de

miembros resultó inesperado pues todos los pacientes incluidos se movilizaban o al menos no eran sedentarios. Por esto sería interesante verificar la presencia de EAP por otros métodos (ecodoppler, arteriografía), dada la importancia de este diagnóstico por sus consecuencias a veces graves^(9,21,22).

En un estudio reciente se midió el ITB en sujetos jóvenes adultos de Canadá con edad media 24 ± 2 años y sin mayores comorbilidades y se encontró en varones un ITB izquierdo de $0,98 \pm 0,12$ e ITB derecho $0,97 \pm 0,12$. En las mujeres la media fue $0,95 \pm 0,21$ y $0,94 \pm 0,21$, respectivamente. Sus autores concluyen que el umbral para el diagnóstico de EAP basada en la medición del ITB debe aumentar dado que estos valores resultaron bastante bajos y sugestivos de EAP, en sujetos sanos y sin factores de riesgo cardiovascular⁽³³⁾. Estos hallazgos deberían replicarse en sujetos jóvenes de nuestro país.

El impacto de la EAP a nivel mundial ha sido recientemente evaluado por el Global Burden of Disease Study 2010 que informó una tasa de mortalidad ajustada por edad de es 0,7 por cada 100.000 personas. Esta cifra es más baja que la correspondiente a la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y el aneurisma de la aorta. Según este estudio, en el 2010 en la región sur de Latinoamérica representó la octogésimosegunda causa de muerte y su impacto en términos de año de vida ajustados a discapacidad es marginal comparado con otras enfermedades circulatorias. Sin embargo, es importante resaltar que se trata de una enfermedad con consecuencias muy invalidantes para quienes la padecen, y por sobre todas las cosas de una condición prevenible⁽²⁶⁾.

Aunque la EAP no figura entre las principales causas de morbilidad o mortalidad a nivel mundial y regional por tratarse de una condición de diagnóstico sencillo, prevenible y con consecuencias muy invalidantes en su forma más avanzada, se considera importante insistir en la relevancia de su búsqueda sistemática en la práctica médica⁽³⁴⁾.

Varios estudios avalan la relación entre síndrome metabólico y EAP, desde la fisiopatología, sugiriendo que el síndrome metabólico tiene mayor impacto en la iniciación de la placa de ateroma que en su progresión. El mecanismo fisiopatológico podría ser la inflamación y/o disfunción endotelial. El hecho de que la relación entre el síndrome metabólico y la EAP se atenúe tras controlar por la proteína C reactiva ultrasensible y las moléculas de adhesión apunta en el mismo sentido⁽³⁵⁾.

Esto es avalado por estudios que demuestran que los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación explican el 36% de la asociación entre el síndrome metabólico y la EAP⁽³⁶⁾.

Si bien el síndrome metabólico y la resistencia insulínica podrían favorecer la aparición de EAP al facilitar el desarrollo de la arteriosclerosis, también sería posible que los pacientes con EAP desarrollaran con más frecuencia síndrome metabólico como consecuencia de una disminución mantenida en su nivel de actividad física⁽³⁷⁾.

Los pacientes con EAP tienen una alta prevalencia de síndrome metabólico, y este subgrupo de pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, a pesar de utilizar fármacos cardiovasculares con mayor frecuencia, alcanza menos objetivos terapéuticos que los pacientes sin síndrome metabólico. Por ello hay que intensificar las medidas higiénico-dietéticas, el tratamiento farmacológico y la adherencia al mismo^(38,39).

En conclusión, la frecuencia de enfermedad arterial periférica en el síndrome metabólico fue 23%. La claudicación de miembros estaba presente en 30% de los afectados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández-Travieso, Julio César Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Revista CENIC. Ciencias Biológicas. 2016; 47(2): 106-119.
2. Bello B, Sánchez G, Campos A, Báez EG, Fernández J, Achiong F. Síndrome Metabólico: un problema de salud con múltiples definiciones. Rev Med Electron 2013; 34(2):199-213.
3. Kunstmann S. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Rev Med Clin Condes 2008; 19(1):40-46.
4. McStea M, McGeechan K, Kamaruzzaman SB, Rajasuriar R, Tan MP. Defining metabolic syndrome and factors associated with metabolic syndrome in a poly-pharmaceutical population. Postgrad Med. 2016 Sep 8:1-8.
5. Jean Joel R Bigna, Jean Bahebeck, Eugene Sobngwi and Jean Claude Mbanja. Metabolic Syndrome for sub-Saharan Africans diabetes with peripheral arterial disease: a case-control study. BMC 2014 7:104.
6. Barrera MP, Pinilla AE, Cortés E, Mora G, Rodríguez MN. Síndrome metabólico: una mirada interdisciplinaria. Rev Colomb Cardiol 2008; 15(3):111-126.
7. Sinay I, Costa J, de Loredo L, Ramos O, Lúquez H. da Silva RI, et al. Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Rev ALAD 2010; 18(1):25-44.
8. Madonna R, De Caterina R. Aterogenesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Rev Esp Cardiol 2012; 65(4):309-313
9. Pérez-Fernández I, del Castro Madrazo JA, Carreño-Morrondo JA, Rivas-Domínguez M. Utilidad de los estudios no invasivos en la enfermedad arterial obstructiva periférica en Atención Primaria. Semergen 2009; 35:273
10. Contreras É, Santiago J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. Rev Biomed 2011; 22(3):103-115.
11. Simmons R, Alberti K, Gale E, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia 2010; 53(4):600-605.
12. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2010; 55(21):2390-2398.
13. Huerfano T, Gómez E, Vecchionacce H, Lares M, Contreras F. Angiotensina II y PCR en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión. Diabetes Internacional 2012; 4(1):21-26.
14. Steinberger J, Daniels S, Eckel R, Hayman L, Lustig R, McCrindle B, Mietus M. Progress and challenges in Metabolic Syndrome in children and adolescents. A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular disease in the young; Council on cardiovascular nursing; and Council on nutrition, physical activity, and metabolism. Circulation 2009; 119:628-647.
15. Coniglio RI, Ferraris R, Prieto A, Vásquez LA, Garro S, Trípodí MA, et al. Relación entre síndrome metabólico e insulino resistencia en adultos con riesgo para diabetes tipo 2. Acta Bioquím Clín Latinoam 2013; 47(1):25-35.
16. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2012; 59(7): 635-643.
17. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, Massaro E, Stone NJ. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. Am J Med 2014; 127(12): 1242.e1-10.
18. Calton EK, James AP, Pannu PK, Soares MJ. Certain dietary patterns are beneficial for the metabolic syndrome: reviewing the evidence. Nutr Res 2014; 34(7):559-568.
19. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and metabolic syndrome: an updated systematic review. Rev Endocr Metab Disord 2013; 14(3):255-263.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes

- Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
21. Creager MA, Belkin M, Bluth IE 2012 ACCF / AHA / ACR / SCAI / SIR / STS / elementos de SVM / SVN / SVS datos clave y definiciones para la enfermedad vascular aterosclerótica periférica: un informe del Colegio Americano de Cardiología Grupo de Trabajo de la Fundación / Asociación Americana del Corazón en Estándares de Datos Clínicos (Escritura Comité para el desarrollo de normas de datos clínicos para la enfermedad vascular aterosclerótica periférica). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 294.
22. Serrano Hernando FJ, Martin Conejero A. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Sep; 60(9): 969-82.
23. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S: S5.
24. Conen D, Rexrode KM, Creager MA, El síndrome metabólico, la inflamación y el riesgo de enfermedad arterial periférica sintomática en mujeres: un estudio prospectivo. *Circulation* 2009; 120: 1041.
25. Chen YW, Wang YY, Zhao D, Yu CG, Xin Z, Cao X, et al. High prevalence of lower extremity peripheral artery disease in type 2 diabetes patients with proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2015 Mar 30; 10(3): e0122022.
26. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095-128.
27. Ortellado Maidana J, Ramírez A, González G, Olmedo Filizzola G, Ayala de Doll M, Sano M, et al. Consenso Paraguayo de Hipertensión Arterial 2015. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. setiembre 2016; 3(2): 11-57.
28. Iezzi R, Santoro M, Marano R, Di Stasi C, Dattesi R, Kirchin M, et al. Low-dose multidetector CT angiography in the evaluation of infrarenal aorta and peripheral arterial occlusive disease. *Radiology* 2012; 263:287-98.
29. Berger J, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2009; 301:1909-19.
30. Bhatt D, Flather M, Hacke W, Berger P, Black H. Patients with Myocardial Infarction, Stroke or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1982-8.
31. Real RE, Real Aparicio NE, Santander AE, Giménez L, Leguizamón H, Acosta ME. Enfermedad arterial periférica en pacientes de un Servicio de Clínica Médica en Paraguay. *Medicina Clínica y Social*. 2017; 1(3): 201-208.
32. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg* 2007; 45:1185-91.
33. Giorgi MA, Bellami ME, Calderón G. Comorbilidad y calidad de vida asociada a la diabetes mellitus en ancianos. *Rev Argent Cardiol* 2010; 78(Supl 2):144.
34. Bluro IM, Lucas LO, Santini Araujo MG, Marenchino R, Carrasco M y col. Análisis de sobrevida de una cohorte de pacientes con amputación de miembros inferiores de causa vascular. Siete años de seguimiento. *Rev Argent Cardiol* 2012; 80(Supl. 3): 51.
35. Sumner AD, Khalil YK, Reed JF 3rd. The relationship of peripheral arterial disease and metabolic syndrome prevalence in asymptomatic US adults 40 years and older: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999-2004). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012 Mar;14(3):144-8.
36. Oriol Torón PÁ, Badía Farré T, Romaguera Lliso A, Roda Diestro J. Metabolic syndrome and peripheral artery disease: Two related conditions. *Endocrinol Nutr*. 2016 Jun-Jul;63(6):258-64.
37. Estirado E, Lahoz C, Laguna F, García-Iglesias F, González-Alegre MT, Mostaza JM. Metabolic syndrome in patients with peripheral arterial disease. *Rev Clin Esp*. 2014 Nov;214(8):437-44.

38. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and risk factors in patients with peripheral arterial disease: a cross-sectional study. *Angiology*. 2013 Apr;64(3):230-6.

39. Brevetti G, Schiano V, Sirico G, Giugliano G, Laurenzano E, Chiariello M. Metabolic syndrome in peripheral arterial disease: relationship with severity of peripheral circulatory insufficiency, inflammatory status, and cardiovascular comorbidity. *J Vasc Surg*. 2006 Jul;44(1):101-7.