

Artículo de Revisión

Del síndrome metabólico al síndrome cardio-nefro-metabólico. Actualización de Conceptos

From metabolic syndrome to cardiovascular-nephro-metabolic syndrome

Carlos I. Ponte-Negretti¹, Livia Machado².

1 Instituto Clínico La Floresta. Caracas, Venezuela. 2 Unidad Nutrición. Caracas, Venezuela.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de Marzo de 2025

Aceptado después de revisión

el 20 de Marzo de 2025

www.revistafac.org.ar

Los autores declararan no presentar conflictos de interés.

Palabras clave:

Obesidad,
adipocitopatía,
síndrome metabólico,
síndrome cardio-nefro-metabólico.

Keywords:

Obesity,
adipocyte dysfunction,
metabolic syndrome,
cardiovascular-kidney-metabolic
syndrome.

RESUMEN

El término "síndrome metabólico" ha sido objeto de un considerable debate en cuanto a su idoneidad y utilidad en la práctica clínica. A pesar de su uso generalizado, existen preocupaciones significativas acerca de la precisión de su definición, la certeza de su patogenia y su valor como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

Más recientemente se ha planteado hablar de síndrome cardio-nefro-metabólico, por ser más explicativo de la cadena de eventos fisiopatológicos que conllevan desde el aumento de la adiposidad a un mayor riesgo de ECV y renal. En este artículo, se actualizarán los conceptos actuales de adipocitopatía como causa original de esta condición, analizando la manera correcta de evaluar a los pacientes con sobrepeso u obesidad, y planteando algunas consideraciones diagnósticas y terapéuticas desde la prevención primordial hasta la prevención secundaria de nuevos eventos.

From metabolic syndrome to cardiovascular-nephro-metabolic syndrome

ABSTRACT

The term "metabolic syndrome" has been the subject of considerable debate as to its suitability and usefulness in clinical practice. Despite its widespread use, there are significant concerns about the accuracy of its definition, the certainty of its pathogenesis, and its value as a marker of CVD risk.

More recently, it has been proposed to speak of metabolic cardiorenal syndrome because it is more explanatory of the chain of pathophysiological events that lead from an increase in adiposity to an increased risk of cardiovascular and renal disease. In this article, we update the current concepts of adipocyte dysfunction as the original cause of this condition, analyze the correct way to evaluate overweight or obese patients and propose some diagnostic and therapeutic considerations from primary prevention to secondary prevention of new events.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo, especialmente en regiones de ingresos bajos y medianos como América Latina. Esto se debe a la combinación e interacción en diferentes proporciones de una alta prevalencia de factores de riesgo cardiometabólico y condiciones socioeconómicas, educativas y culturales. Esta realidad plantea la necesidad de cambiar paradigmas, para impulsar de manera consistente y sistemática la prevención cardiovascular como la estrategia más costo-efectiva a mediano y largo plazo, con el fin de reducir su prevalencia en países de mediano y bajo

recursos, no sólo en América Latina sino también en otras regiones del mundo.

Las enfermedades cardiometabólicas (ECM) y sus manifestaciones clínicas (es decir, ECV, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal crónica) son, en conjunto, la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo¹. En general, se estima que más de 17 millones de personas mueren anualmente por estas afecciones, lo que representa el 31% de todas las muertes mundiales. Las ECV han alcanzado proporciones epidémicas y se asocian a costes sociales y económicos muy

elevados, tanto por los importantes costes directos debidos a la intervención sanitaria como por los importantes costes indirectos derivados de la muerte y la discapacidad.

Cabe destacar que la carga de las ECV es mayor entre los países de ingresos medios y bajos respectivamente, comparado con los países de ingresos altos². Por ejemplo, si bien las ECV representan el 23% de las muertes en los países de ingresos altos, causan más del 42% de las muertes en los países de ingresos medianos y bajos. Esto corresponde a un riesgo de muerte por ECV, entre dos y cuatro veces mayor en los países de mediano y bajo ingreso que en los de ingresos altos. El sustrato fisiopatológico más frecuente en las patologías mencionadas es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Un proceso patológico secundario a cambios en la pared arterial que engloba disfunción endotelial, estrés oxidativo, inflamación y aterotrombosis³. Estos cambios son consecuencia del efecto sostenido y a largo plazo de un grupo de factores de riesgo, conocidos en conjunto como factores de riesgo cardiometabólico (FRCM), altamente relacionados con la obesidad abdominal y la grasa ectópica, específicamente la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia incluyendo la dislipidemia aterogénica, la diabetes mellitus (DM) y la prediabetes. Otros factores de riesgo son las conductas modificables, como el tabaco en todas sus formas (fumador activo y pasivo, masticar, vapear, consumo de cannabis), elevado consumo de alcohol, el sedentarismo, una dieta inadecuada, y además factores genéticos o hereditarios. Dos estudios internacionales estandarizados de casos y controles sobre factores de riesgo modificables asociados con el infarto de miocardio (INTERHEART) y el accidente cerebrovascular (INTERSTROKE), mostraron que los FRCM son responsables de más del 80% de los eventos CV^{4,5}. Además, ambos estudios demostraron que estos factores de riesgo no se producen de forma aislada, sino que frecuentemente se presentan agrupados en el mismo individuo, y la suma de distintos factores aumenta exponencialmente el riesgo de un evento CV^{4,5}.

A partir de este escenario surge la noción de riesgo cardiometabólico (RCM), que se define como la probabilidad de desarrollar DM, ECVA subclínica o clínica, o un evento CV en presencia de FRCM. La evidencia actual demuestra consistentemente que el diagnóstico precoz y el control estricto de los FRCM reduce significativamente la probabilidad de un nuevo evento CV⁶.

DEL SÍNDROME METABÓLICO AL CARDIO-NEFRO-HEPATO-METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se definió originalmente como un grupo de factores interrelacionados que aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DMt2) y otras complicaciones de salud. El síndrome se caracteriza por obesidad central, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión y dislipidemia aterogénica, que incluye triglicéridos elevados y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de

alta densidad (HDL), y niveles normales o levemente elevados de colesterol de baja densidad (cLDL), con mayor proporción de cLDL tipo B más pequeñas y densas, pero más aterogénicas^{7,8}. La prevalencia del síndrome metabólico está aumentando en todo el mundo, impulsada por factores como la urbanización, los estilos de vida sedentarios y los cambios inapropiados de la alimentación⁸.

Los criterios diagnóstico para el síndrome metabólico generalmente requieren la presencia de tres o más de los siguientes componentes: obesidad abdominal (a menudo evaluada por la circunferencia de la cintura), presión arterial elevada, niveles elevados de glucosa en ayunas, niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol HDL⁹. La resistencia a la insulina y la obesidad central se consideran factores claves que contribuyen al síndrome^{9,10}.

El tratamiento del síndrome metabólico se centra en modificaciones del estilo de vida; incluidos cambios en la dieta, aumento de la actividad física y reducción de peso, primordialmente la adiposidad abdominal, con el objetivo de mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir la adiposidad visceral¹¹. En conjunto con los hábitos saludables, existen diferentes tratamientos farmacológicos y opciones quirúrgicas. El SM también se relaciona con un aumento del riesgo de otras afecciones, como la enfermedad del hígado graso no alcohólico, hoy en día llamado hígado graso relacionado con el metabolismo, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y la apnea obstructiva del sueño, convirtiéndolo en un importante problema de salud pública.

A pesar de la gran difusión del término síndrome metabólico existe un debate sobre su idoneidad y utilidad.

La Asociación Americana de la Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, han evaluado críticamente el concepto, destacando que, si bien estos factores de riesgo a menudo se agrupan, la definición de SM es imprecisa y su patogenia no avala su concepto, además no existe un tratamiento único. También cuestionan su valor como marcador de riesgo de ECV, sugiriendo que los médicos deben centrarse en evaluar y tratar los factores de riesgo individuales en lugar de confiar en el diagnóstico del síndrome metabólico^{11,12}.

Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado que, si bien el concepto de síndrome metabólico puede ser útil con fines educativos, tiene una utilidad práctica limitada como herramienta de diagnóstico o tratamiento. La OMS sugiere que debe considerarse una condición premórbida en lugar de un diagnóstico clínico, y enfatiza la necesidad de investigar las vías metabólicas comunes que subyacen a la diabetes y las enfermedades cardiovasculares¹³.

Expertos proponen redefinir el SM para reflejar mejor su fisiopatología. Por ejemplo, una perspectiva sugiere verlo como una "condición de almacenamiento de grasa", alineándolo con los procesos biológicos que los animales usan para almacenar grasa, lo que puede proporcionar información sobre la obesidad y la diabetes¹⁴.

En resumen, si bien el término "síndrome metabólico" es reconocido, su idoneidad es objeto de debate, y se ne-

cesita definiciones más precisas, clínicas y un enfoque basado en un tratamiento integral de los factores de riesgo individuales.

Como consecuencia a estas razonables críticas, preferimos el concepto de riesgo cardiometabólico como una entidad en la cual hay una suma de factores de riesgo en un paciente con una fisiopatología que pudiese ser común, y estar basada o al menos firmemente relacionada, con aumento de grasa visceral. Desde un punto de vista práctico, preferimos el enfoque que prioriza la relación que existe entre la salud cardiovascular, metabólica, renal y hepática.

Esta visión permitiría una mejor comprensión de la naturaleza interrelacionada de la salud cardiovascular, renal y metabólica (CRM), además del desarrollo de nuevas ecuaciones de predicción de riesgos, y la disponibilidad de nuevas y poderosas terapias farmacológicas que brindan la oportunidad de cambiar el curso de la salud CRM. Lograr ese cambio a nivel poblacional requerirá un cambio de paradigma conceptual y clínico para brindar una atención interdisciplinaria.

La salud CRM refleja la interacción entre los factores de riesgo metabólicos, la enfermedad renal crónica y el sistema cardiovascular, y tiene profundos impactos en la morbilidad y la mortalidad. Existen consecuencias multisistémicas de una mala salud cardiovascular-renal-metabólica, siendo el impacto clínico más significativo la alta incidencia asociada de eventos de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Existe una alta prevalencia de mala salud cardiovascular, renal y metabólica en la población, con una carga desproporcionada entre aquellos con determinantes sociales adversos de la salud. Sin embargo, también existe un número creciente de opciones terapéuticas novedosas que mejoran favorablemente los factores de riesgo metabólico, la función renal, o ambos, y que también tienen efectos cardioprotectores.

CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Aunque estos síndromes son bien reconocidos, existe conciencia, más allá de las consideraciones hemodinámicas iniciales como causa de las alteraciones cardíacas y renales, hoy en día se reconoce cada vez más que las anomalías metabólicas desempeñan un papel fisiopatológico significativo en las interacciones bidireccionales cardiovascular-renales y hepáticas^{15,16}. Además, la disfunción renal se reconoce cada vez más como un mediador clave de la relación entre los factores de riesgo metabólico y las ECV, en particular la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁷. Por lo tanto, en lugar de considerar simplemente el síndrome cardiorenal y la enfermedad cardiometabólica como entidades separadas, está cada vez más claro que se debe considerar su superposición como un constructo más amplio, el síndrome CRM¹⁸.

Este artículo no pretende definir en detalle las causas moleculares de la fisiopatología del síndrome CRM, pero sin duda la alteración del tejido adiposo, a lo cual nos referiremos como adipocitopatía, caracterizada por exceso y disfunción del adipocito (en particular, los localizados en el tejido adiposo (TA) blanco visceral intraabdominal, y otros depósitos de grasa ectópica, perivascular, pericárdica, peripan-

creática, perirrenal, hepática, intramuscular, pueden causar inflamación, resistencia a la insulina y la aparición de factores de riesgo metabólico, y una miríada de efectos sistémicos, incluido un mayor riesgo de ECV¹⁹. A su vez esta adipocitopatía genera resistencia a la insulina, hiperglicemia, inflamación y oxidación, elementos claves en la cadena de eventos fisiopatológicos que desencadenan el síndrome CRM. Esto coloca a la biología de los adipocitos en el epicentro de la fisiopatología de las enfermedades metabólicas.

ADIPOCITOPATÍA COMO GÉNESIS DEL SÍNDROME CARDIO-NEFRO-HEPATO-METABÓLICO

La contribución del TA formado por adipocitos de distintos tipos, células inflamatorias y fibroblastos, a la fisiología normal y las complicaciones relacionadas con la obesidad es clave. Podría decirse que uno de los descubrimientos más significativos en las últimas dos décadas de investigación de los adipocitos es que no sólo liberan hormonas endocrinas, sino que las células grasas y el tejido adiposo en conjunto secretan una variedad de efectores, incluidos exosomas, micro ARN, lípidos, citocinas inflamatorias y hormonas peptídicas que actúan tanto de forma parácrina como endócrina, afectando las respuestas metabólicas locales y sistémicas. Existen varios tipos de adipocitos clasificados según su color, los más conocidos son los blancos, con funciones de almacenamiento y secreción; los marrones, con funciones de termo regulación y producción de energía; y recientemente se han descrito dos más, beige también con funciones de generación de calor, y los rosados con funciones relacionadas con la producción de leche en el embarazo y lactancia²⁰.

El tipo de adipocito que constituye el mayor volumen de TA en el cuerpo humano, y sufre la mayor expansión en el TA ectópico de los pacientes con obesidad visceral es el adipocito blanco, el cual secreta una variedad de sustancias: adipocitoquinas, citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y hormonas peptídicas que tienen funciones parácrina y endócrinas afectando las respuestas metabólicas locales y sistémicas (*Tabla 1*). El conjunto de las sustancias producidas y secretadas por el TA en situaciones fisiológicas o fisiopatológicas se denomina secretoma^{19,20,21}. El TA cuyo secretoma se desplaza hacia un perfil antiaterogénico y antiinflamatorio se considera «metabólicamente sano». En presencia de resistencia a la insulina, el tejido adiposo blanco cambia no sólo su volumen sino su expresión genética, y en consecuencia su secretoma hacia la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias, que tienen efectos proaterogénicos y proinflamatorios; cuando estas moléculas son secretadas por los grandes depósitos de TA y entran en la circulación pueden ejercer efectos endócrinos sobre la pared vascular y el miocardio, afectando su fisiología normal²². Las moléculas secretadas por el TA perivascular también ejercen efectos parácrinos (a través de la difusión) y posiblemente vasócrinos (a través de la microcirculación) sobre la pared vascular^{23,24}. Se observan efectos parácrinos similares entre el tejido adiposo epicárdico y el corazón;

TABLA 1.

Principales adipocinas secretadas por el tejido graso y sus funciones. Nota las tres primeras son secretadas por el adipocito, las otras por otro tipo de células.

Leptina: controla el apetito a través del sistema nervioso central. Influye en la sensación de saciedad
Adiponectina: tiene efectos antiinflamatorios, protectores endoteliales y aumenta la sensibilidad a la insulina.
Resistina: promueve la resistencia a la insulina y la inflamación.
Apelina: modula la presión arterial favoreciendo la liberación de óxido nítrico. Mejora la contractilidad miocárdica, su expresión está aumentada en el ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca
Chemerina: aumenta los depósitos de grasa, la resistencia a la insulina. Proinflamatoria
Interleuquinas (IL): IL-6, IL-8, IL-10
Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1): atrae a los monocitos al tejido adiposo.
Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).
Proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4): implicada en la resistencia a la insulina.
Factor de necrosis tumoral alfa (TNFα): proinflamatoria y antagonista de la señalización de la insulina.
Visfatina: favorece adipogénesis, inflamación y resistencia a la insulina
Omentina: antiinflamatoria, mejora resistencia a la insulina
Vaspina (SERPINA12): activa receptor Glut4, mejora resistencia a la insulina, incrementa niveles de acetilcolina y óxido nítrico, inhibe el NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), antiinflamatoria
Progranulina: efectos antiinflamatorios
Angiopoyetina 1 y 2 (ANG1 y ANG2): angiogénesis y función vascular ⁸ .

en condiciones normales cumple funciones de regulación energética y amortigua el posible daño por los ácidos grasos libres en el miocardio, en los pacientes con obesidad y/o resistencia a la insulina las citoquinas proinflamatorias inducen disfunción coronaria y del cardiomiocito, aumentando el riesgo de ECVA y de insuficiencia cardíaca (IC).

Paralelamente, estas sustancias son responsables de la inducción de resistencia a la insulina y la dislipidemia aterogénica. El funcionamiento renal también se ve afectado por la infiltración de tejido graso patológico. La leptina, la adiponectina y la resistina se secretan exclusivamente de los adipocitos, mientras que otros factores también pueden secretarse de otros tipos de células, como por ejemplo las células del sistema inmune (Tabla 1).

No todas las adipocinas son dañinas para el sistema cardiovascular, y no necesariamente inducen disfunción cardíaca (Tabla 1). La secreción de adiponectina o de IL-10 ejercen efectos protectores al suprimir la inflamación y reducir el estrés oxidativo CV^{20,21}. Por todo lo descrito, la obesidad visceral debe considerarse como una enfermedad o disfunción del adipocito o adipocitopatía, y es considerado por diversas publicaciones como la génesis del síndrome CRM.

DISGLUCEMIA Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Los mecanismos de daño inducido por la hiperglucemia en el sistema cardiorrenal están bien estudiados. En los estados hiperglucémicos, característicos de la resistencia a la insulina, el flujo excesivo de glucosa intracelular conduce a estrés oxidativo citoplasmático, principal evento postulado como el desencadenante del daño orgánico inducido por la DM²⁵. La producción de especies reactivas de oxígeno provoca daños en los tejidos a través de varios mecanismos: activación de las vías de los polioles y las hexosaminas, que exacerban el estrés oxidativo en un círculo vicioso, activación de la proteína quinasa C (PKC), formación de productos avanzados de glicación (PAG), como resultado de la glicación no enzimática de las proteínas.

A su vez, los PAG directamente pueden dañar el corazón, el endotelio, la pared vascular, el riñón y el hígado, generando inflamación y fibrosis²⁶. Por lo tanto, los PAG están involucrados en la patogénesis del daño orgánico relacionado con la diabetes, como la miocardiopatía diabética, la enfermedad renal diabética, la aterosclerosis y el hígado graso mediado metabólicamente²⁷. Además, la hiperglucemia se asocia con la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) local en el miocardio y en el riñón, promoviendo la vasoconstricción, la fibrosis y la exacerbación de la disfunción orgánica^{28,29,30}.

Se ha demostrado, que en los podocitos glomerulares, células responsables de la integridad de la membrana basal glomerular y del correcto funcionamiento del asa capilar, en la DM su función está alterada y es responsable de condiciones características de la enfermedad renal diabética, como la proteinuria y la expansión mesangial³¹.

Paralelamente a la glucotoxicidad, la resistencia a la insulina se asocia con un cambio metabólico de la energética celular, desplazándose hacia la oxidación de ácidos grasos libres (AGL), que consume más oxígeno que la oxidación de la glucosa, haciendo a la célula menos eficiente. El aumento de la absorción de AGL, cuando es excesivo, conduce a la acumulación de triacilglicerol intracelulares, lo que promueve el estrés oxidativo, lipotoxicidad y apoptosis²⁶.

De esta manera se entiende la bidireccionalidad de la interacción y el círculo vicioso entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el SCRM.

APROXIMACIÓN CLÍNICA

Clasificación y diagnóstico

La comprensión cada vez mayor de la compleja fisiopatología y la interrelación entre obesidad, resistencia a la insulina, la adipocitopatía y la enfermedad cardíaca, renal y hepática obligan a cambiar la aproximación clínica para los pacientes con SCRM; de hecho, se cambia inclusive la definición de obesidad y se comprende que lo clave es la composición corporal y el mayor o menor contenido proporcional de grasa. El sobrepeso y la obesidad deben definirse como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede perjudicar la salud.

El índice de masa corporal (IMC), ha sido el estándar de

TABLA 2.

Clasificación del síndrome CRM en etapas según la Asociación Americana del Corazón³⁴.

Etapas	Definición y características
0	IMC y circunferencia de cintura normales, normoglucemia, normotensión, un perfil lipídico normal y sin evidencia de ERC o ECV subclínica o clínica
1 Adiposidad excesiva o disfuncional	Sobrepeso/obesidad, obesidad abdominal o tejido adiposo disfuncional, sin presencia de otros factores de riesgo metabólico. IMC ≥ 25 kg/m ² ; circunferencia abdominal $\geq 88/102$ cm en mujeres/hombres, o glucemia en ayunas ≥ 100 -124 mg/dL o HbA1c entre 5,7% y 6,4%
2 Factores de riesgo metabólico y ERC	Individuos con factores de riesgo metabólico (hipertrigliceridemia ≥ 135 mg/dL, hipertensión, diabetes) o ERC
3 ECV subclínica	ECVA o IC subclínica en individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, otros factores de riesgo metabólico o ERC La ECVA subclínica definida como calcificación de las arterias coronarias (la aterosclerosis subclínica por cateterismo coronario/angiografía por TC también cumple los criterios). IC subclínica definida como biomarcadores cardíacos elevados (NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, us-troponina T ≥ 14 ng/L para mujeres y ≥ 22 ng/L para hombres, us troponina I ≥ 10 ng/L para mujeres y ≥ 12 ng/L para hombres) o por parámetros Equivalentes de riesgo de ECV subclínica en ERC: muy alto riesgo (ERC en estadio G4 o G5 o riesgo muy alto según la clasificación KDIGO). Alto riesgo de ECV previsto a 10 años
4 Clínica CVD en CKM	ECV clínica (enfermedad coronaria, IC, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular) entre individuos con adiposidad excesiva/disfuncional, otros factores de riesgo de CRM o ERC Etapa 4a: sin insuficiencia renal. Etapa 4b: presencia de insuficiencia renal.

IMC: índice de masa corporal; ERC: enfermedad renal crónica; ECV: enfermedad cardiovascular; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; TC: tomografía coronaria; IC: insuficiencia cardíaca.

oro para la definición y clasificación de la obesidad; de hecho, la clasificación de obesidad de la OMS se basa en este parámetro. El IMC se ha utilizado en muchos estudios para definir y clasificar la obesidad, lo que facilita las comparaciones entre poblaciones y estudios. Aunque el IMC proporciona la medida más útil a nivel poblacional de sobrepeso y obesidad, es posible que no corresponda al mismo grado de adiposidad en diferentes individuos. El IMC no abarca la compleja biología del exceso de adiposidad, ya que no tiene en cuenta la masa muscular ni ósea, ni la cantidad y distribución de la grasa. Las personas con un IMC similar pueden tener un riesgo cardiometabólico diferente. Por ejemplo, las mujeres suelen tener un mayor porcentaje de grasa corporal y una menor masa muscular en compa-

TABLA 3.

Factores aumentadores del riesgo en pacientes con SCRM Del 1 al 7 los propuestos por AHA; 8 y 9 sugerido por los autores.

1. Condiciones inflamatorias crónicas (p. ej. psoriasis, AR, lupus, VIH/SIDA)
2. Bajo nivel socio económico, estrés psico social
3. Alta carga de trastornos de salud mental (p. ej. depresión y ansiedad)
4. Trastornos del sueño (p. ej. apnea obstructiva del sueño)
5. Antecedentes de menopausia prematura (edad <40 años), embarazos complicados (p. ej. trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, DM gestacional), ovarios poliquísticos
6. PCRus ≥ 2.0 mg/L
7. Historia familiar de DM y/o ERC
8. Tabaquismo en todas sus formas: cigarrillo, habano, vaporizadores, incluyendo consumo de cannabis
9. Hígado graso mediado metabólicamente

AR: artritis reumatoidea; VIH/SIDA: virus de inmunodeficiencia/ síndrome de inmuno deficiencia adquirida; DM diabetes mellitus; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; ERC: enfermedad renal crónica

ración con los hombres para el mismo IMC³². Mediciones simples como la circunferencia de la cintura, la relación cintura-cadera o cintura-estatura, reflejan mejor la adiposidad y el tejido adiposo visceral, pudiendo predecir mejor los ECV que el IMC solo. Por lo tanto, se ha propuesto que estas medidas antropométricas complementen el IMC para la caracterización fenotípica de la obesidad, manteniendo el IMC como una medida antropométrica fundamental para la epidemiología y estudios poblacionales.

La Asociación Americana del Corazón (AHA) propone clasificar en 5 estadios al paciente con síndrome CRM, que integran la fisiopatología, el espectro de riesgo y las oportunidades para la prevención y la optimización de la atención del síndrome de la CRM (Tabla 2)³³.

Estadio 0, paciente sin factores de riesgo, estadio 1 paciente con adiposidad excesiva o disfuncional, estadio 2 paciente con factores de riesgo metabólico presentes (hipertrigliceridemia, hipertensión, diabetes) o enfermedad renal crónica de riesgo moderado a alto; estadio 3 ECV subclínica en el síndrome de CRM o equivalentes de riesgo (alto riesgo de ECV o ERC de muy alto riesgo); y estadio 4 ECV clínica en el síndrome CRM. Además, los factores que aumentan el riesgo influyen en la probabilidad de progresión a lo largo de las etapas del síndrome CRM.

Complementando la clasificación también se proponen factores aumentadores del riesgo: la propuesta incluye la necesidad de iniciar el despistaje de ECRM en el periodo preconcepcional y en la niñez, para poder identificar niños en riesgo y poder iniciar programas de prevención primaria precozmente, promoviendo dieta saludable, minimización de actividades sedentarias (tiempo de pantalla) y la actividad física regular, bases fundamentales de toda terapia para la prevención y tratamiento del aumento excesivo de peso en la infancia y adolescencia (Tabla 3). Se añade, que

la verdadera prevención primordial se garantiza mediante una preconcepción y gestación saludable, de allí la importancia de promover consultas médicas preconcepcionales desde la adolescencia. y en las parejas o individuos que desean tener hijos.

Los pacientes con SCRM también tienen un riesgo aumentado de enfermedad hepática mediada metabólicamente o hígado graso relacionado al metabolismo, por ello en la evaluación rutinaria de estos individuos se debe hacer despistaje de esta condición con herramientas clínicas de muy fácil uso, como por ejemplo el cálculo del score FIB4, el cual utilizando parámetros sencillos como las transaminasas, las plaquetas, el IMC, y la edad del paciente nos da un cálculo de la probabilidad de tener hígado graso para eventualmente referir a estos pacientes a evaluación por hepatología³⁴.

TERAPÉUTICA

Una vez identificada la etapa, la terapia debería ser específica para cada una y guiada por el riesgo individual del paciente. La promoción de la salud tiene que ser la base de toda la terapia en todas las etapas del SCRM.

Etapa 0: la promoción de la salud es la clave, haciendo énfasis en nutrición saludable, actividad física, higiene del sueño, cesación tabáquica, mantener el peso y composición corporal ideal, conocer periódicamente valores de PA, glicemia y lípidos.

Etapa 1: pacientes con obesidad o disfunción grasa, pero sin factores de riesgo. El objetivo debe ser la pérdida de peso, la mejoría de la composición corporal y la prevención del desarrollo de DM, HTA y dislipidemia en pacientes con obesidad o disglucemia. Se debe lograr una pérdida de peso, al menos 5%, siendo mayor el beneficio mientras más peso se logre perder. Las farmacoterapias y la cirugía bariátrica son opciones complementarias para las personas con IMC ≥ 30 y menor de 40 kg/m², que no pueden alcanzar los objetivos de pérdida de peso con la modificación del estilo de vida. Para las personas con intolerancia persistente o progresiva a la glucosa, a pesar de la modificación del estilo de vida, se puede considerar el uso de metformina, que podría prevenir la progresión a la diabetes. Los agonistas del rGLP1 no están aprobados en estos pacientes.

Etapa 2: el objetivo del tratamiento es abordar de forma colectiva los FRCM y la ERC, con el fin principal de prevenir la progresión a ECV subclínica y clínica. El tratamiento debe ser con las terapias que tengan la mejor evidencia de protección cardio-nefro-metabólica. Basándose en las guías locales o internacionales para cada patología o condición (HTA, DM, dislipidemia aterogénica).

Etapa 3: el objetivo del tratamiento es intensificar las intervenciones preventivas, siempre según el riesgo individual para ECV. Estos pacientes, por tener ECV subclínica y/o ERC, deben ser considerados de muy alto riesgo y esforzarse en evitar la progresión a ECV clínica e insuficiencia renal, al final el objetivo más importante. Igualmente, utilizando las terapias con la mejor evidencia y según las recomendaciones y las aprobaciones de cada país.

Etapa 4 : el objetivo en estos pacientes es optimizar la atención y prevención secundaria para los pacientes con ECV y FRCM, ERC o ambos. En todos los pacientes con ECVA, está indicado el uso de aspirina o inhibidores de P2Y12 además de la terapia con estatinas de alta intensidad. Teniendo en cuenta que las metas para cLDL y no-HDL son cada vez más bajas, la posibilidad de utilizar en combinación otros agentes reductores del cLDL, como ezetimibe, el ácido bempedoico, los inhibidores de PCSK9 o inclisiran, debe ser planteada siempre que sea necesario y sea factible económicamente.

Del mismo modo, en pacientes con intolerancia demostrada a las estatinas, el uso de drogas no estatínicas, como el ezetimibe, el ácido bempedoico o los inhibidores de PCSK9, y el inclisiran, deben considerarse si es económicamente factible.

La terapia médica óptima también está indicada para todos los pacientes con IC y fracción de eyección reducida, con un enfoque particular en los 4 pilares: β bloqueadores, inhibidores del receptor de angiotensina/neprilisin, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y los inhibidores de SGLT2 o agonistas GLP1.

CONCLUSIÓN

La epidemia de obesidad y sobrepeso tiene como consecuencia un aumento significativo de pacientes con riesgo cardiometabólico aumentado, y en consecuencia de ECVA, IC y ERC. El concepto inicial de síndrome metabólico está cada vez más cuestionado, y se debe comenzar a hablar de síndrome cardio-nefro-metabólico basados en la fisiopatología y en la clínica, así como en nuevas estrategias terapéuticas que disminuyen sensiblemente el riesgo. La mejor estrategia es la preventiva, iniciando desde los primeros 1000 días (embarazo y primeros 2 años de vida), la niñez e inclusive en la preconcepción, con educación en adolescentes. El tratamiento preventivo y curativo de estos individuos será incompleto si no se basa en cambios adecuados del estilo de vida.

El objetivo final debe ser la reducción del riesgo CM de forma global por lo que la escogencia de las drogas para tratar cada condición particular (obesidad, HTA, DM, dislipidemia, ECV, ERC, IC) debe basarse en aquellas con demostrada reducción del riesgo, y tratar de seguir las guías de práctica clínica para poder lograr este objetivo.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Pius P, Norrving B (eds.) Geneva 2011. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564373> Acceso 23 de Marzo de 2025.
2. Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 785 – 794.
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 56.

4. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* **2004**; 364: 937 – 952.
5. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet* **2016**; 388: 761 – 775.
6. Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a life course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: The Lancet Commission on hypertension. *Lancet* **2016**; 388: 2665 – 2712.
7. Rizvi AA, Stoian AP, Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int J Mol Sci* **2021**; 22: 10038.
8. Neeland IJ, Lim S, Tchernof A, et al. Metabolic Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* **2024**; 10: 77.
9. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2016**; 134: e535 - e578.
10. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Cardiovascular Disease Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* **2022**; 328: 367 - 374.
11. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **2020**; 1866: 165838.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/–AHA/–AAP A/–ABC/–ACPM/–AGS/–APhA/–ASH/–ASPC/–NMA/–PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/–American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2018**; 138: e484 -e594.
13. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al . The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **2005**; 28: 2289 - 2304.
14. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* **2005**; 48: 1684 - 1699.
15. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al. The Metabolic Syndrome: Useful Concept or Clinical Tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* **2010**; 53: 600 - 605.
16. Johnson RJ, Stenvinkel P, Martin SL, et al. Redefining Metabolic Syndrome as a Fat Storage Condition Based on Studies of Comparative Physiology. *Obesity (Silver Spring, Md.)* **2013**; 21: 659 - 664.
17. Koenen M, Hill MA, Cohen P, et al. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res* **2021**; 128: 951 – 968.
18. Palsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* **2014**; 21: 273 – 280.
19. Khayat-Kholghi M, Oparil S, Davis BR, et al. Worsening kidney function is the major mechanism of heart failure in hypertension: the ALLHAT study. *JACC Heart Fail* **2021**; 9: 100 –111.
20. Richard AJ, White U, Elks CM, et al. Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction. [Updated 2020 Apr 4]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555602/> Acceso 23 de Marzo de 2025.
21. Olkinhorne MD, West HW, Antoniadis C. Adipose tissue in cardiovascular disease: from basic science to clinical translation. *Annu Rev Physiol* **2023**; 86: 175 – 198.
22. Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels. *Circulation* **2013**; 127: 2209 – 2221.
23. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR-gamma/ adiponectin signalling. *Circ Res* **2016**; 118: 842 – 855.
24. Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med* **2017**; 9: eal2658.
25. Usman MS, Khan MS, Butler J. The interplay between diabetes, cardiovascular disease, and kidney disease. *ADA Clin Compend* **2021**; 2021: 13 – 18.
26. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* **2013**; 93: 137 –188.
27. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* **2001**; 414: 813 – 820.
28. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* **2010**; 107: 1058 – 1070.
29. Singh VP, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* **2014**; 18: 1 – 14.
30. Lombardi C, Spigoni V, Gorga E, et al. Novel insight into the dangerous connection between diabetes and heart failure. *Herz* **2016**; 41: 201 – 207.
31. Gödel M, Hartleben B, Herbach N, , et al. Role of mTOR in podocyte function and diabetic nephropathy in humans and mice. *J Clin Investig* **2011**; 121: 2197 – 2209.
32. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadis C, et al, the ESC Scientific Document Group , Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J* **2024**; 45: 4063 – 4409.
33. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* **2023**; 148: 1606 - 1635. Erratum in *Circulation* 2024; 149: e1023.
34. Chew NWS, Mehta A, Goh RSJ, et al. Cardiovascular-Liver-Metabolic Health: Recommendations in Screening, Diagnosis, and Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Cardiovascular Disease via Modified Delphi Approach. *Circulation* **2025**; 151: 98 - 119.