



Revisión

La definición del síndrome cardiovascular-reno-metabólico (cardiovascular-kidney-metabolic syndrome) y su papel en la prevención, estratificación del riesgo y tratamiento. Una oportunidad para la Nefrología



Aleix Cases^{a,b}, Jose Jesus Broseta^{a,*}, Maria Marqués^{c,d}, Secundino Cigarrán^e, Juan Carlos Julián^f, Roberto Alcázar^g y Alberto Ortiz^{d,h,i}

^a Servei de Nefrologia i Trasplantament Renal, Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^d Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Ribera Polusa, Lugo, España

^f Fundación Renal ALCER, Madrid, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^h Servicio de Nefrología e Hipertensión, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz (iiS-FJD), Madrid, España

ⁱ Red de Investigación Cooperativa Orientada a Resultados en Salud b0d0 (RICORSb0d0), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2024

Aceptado el 5 de mayo de 2024

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

Enfermedad renal crónica

Diabetes

Obesidad

Síndrome metabólico

R E S U M E N

La reciente conceptualización del síndrome cardiovascular-reno-metabólico (CRM) por la American Heart Association (AHA) abre una oportunidad al abordaje multidisciplinar y desde etapas tempranas de la vida en la estratificación del riesgo, la prevención y el tratamiento precoz del círculo vicioso generado por la interacción de factores de riesgo cardiovasculares, renales y metabólicos y agravado por el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (incluyendo todo su espectro: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica), enfermedad renal crónica o diabetes mellitus tipo 2, con la adiposidad excesiva o disfuncional como sustrato del problema. Un trío de publicaciones ofrecen las bases racionales de un decálogo conceptual y de acción, con nuevas herramientas de estratificación de riesgo cardiovascular desde los 30 años de edad y que incluyen medidas de función/daño renal, entre otras, que permitan una eficaz prevención cardiovascular, renal y metabólica. En España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjbroseta@clinic.cat (J.J. Broseta).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.05.001>

0211-6995/© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

debemos aprovechar este impulso para adaptar los nuevos conceptos a nuestra realidad con una mayor y mejor colaboración entre atención primaria y las diversas especialidades implicadas, incluyendo la creación de unidades multidisciplinares para un manejo óptimo y centrado en el paciente.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome definition and its role in the prevention, risk staging, and treatment. An opportunity for the Nephrology

A B S T R A C T

The recent conceptualization of the cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome by the American Heart Association (AHA) opens an opportunity for a multidisciplinary and life-long approach in the risk stratification, early prevention, and treatment of the vicious circle generated by the interaction of cardiovascular, renal and metabolic risk factors and aggravated by the development of cardiovascular diseases (including their full spectrum: heart failure, atrial fibrillation, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease), chronic kidney disease or type 2 diabetes mellitus, with the excess or dysfunctional adiposity as the trigger. Three publications offer the rational basis of a conceptual decalogue and action plan and a new cardiovascular risk stratification equation since the age of 30 that includes measures of renal function/damage, among others, to promote effective cardiovascular, renal, and metabolic prevention. In Spain, we must leverage this momentum to adapt these new concepts to our reality with greater and improved collaboration between primary care and the specialties involved in CKM syndrome, including the formation of multidisciplinary units for the optimal management using a patient-centred approach.

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Cardiovascular disease
Chronic kidney disease
Diabetes
Obesity
Metabolic syndrome

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología altamente prevalente a nivel global, con una elevada carga para el paciente y los sistemas sanitarios y una elevada morbimortalidad¹, especialmente de causa cardiovascular (CV)². En España, su prevalencia alcanza hasta el 15% de la población, y es mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) o con la acumulación de factores de riesgo CV, incluyendo la obesidad, la diabetes mellitus y componentes del síndrome metabólico³.

La ECV a menudo concurre con enfermedad metabólica, incluidas la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, y con la ERC³. Es ampliamente reconocido el síndrome cardiorenal, la estrecha relación bidireccional entre el corazón y los riñones^{4,5}, y el síndrome cardiometabólico, en el que el exceso de adiposidad se asocia con inflamación sistémica, resistencia a la insulina, así como componentes del síndrome metabólico, los cuales se asocian a un incremento del riesgo CV^{6,7}. Más recientemente, se ha descrito la asociación de síndrome metabólico y ERC⁸, y existe una conciencia creciente de que las alteraciones metabólicas, especialmente asociadas al exceso de adiposidad (sobre todo la adiposidad visceral y la grasa ectópica en otros órganos) juega un papel fisiopatológico clave en las interacciones corazón-riñón⁹. En este sentido, la ERC

es un mediador clave de la relación entre factores de riesgo metabólico y la ECV, especialmente la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁰. A ello se une que existe una prevalencia creciente, así como un frecuente solapamiento entre ECV, enfermedad renal y alteraciones metabólicas^{11,12}, las cuales se asocian con un aumento de la morbimortalidad, especialmente de causa CV, y el riesgo aumenta a medida que aumenta la multimorbilidad¹³. Por todo ello, considerar el síndrome cardiometabólico y el síndrome cardiorenal como entidades separadas no parece adecuado, y existe un reconocimiento creciente del solapamiento entre ambas y la necesidad de crear un constructo más amplio.

En este contexto, una reciente declaración presidencial de la American Heart Association (AHA) publicada en *Circulation* define la interacción adversa entre estas afecciones como síndrome cardiovascular-reno-metabólico (CRM)¹⁴. Tener más de una de estas condiciones multiplica la morbimortalidad, especialmente de causa CV¹⁵. Esta declaración define el síndrome CRM como un espectro de enfermedades asociadas a una adiposidad excesiva o disfuncional y propone su estadiificación con la intención de predecir su riesgo de eventos CV, prevenirlo e incluso revertirlo y abordarlo a lo largo de la vida, desde la infancia hasta la vida adulta. La evidencia científica que avala la declaración se publica en un artículo separado¹⁶. Más recientemente se ha publicado una calculadora de riesgo

CV que incluye, entre otras, medidas de función (filtrado glomerular estimado [FGe]) y de daño (cociente albúmina creatinina en orina [CACo]) renales¹⁷. En conjunto, estas publicaciones proporcionan un marco para mejorar de forma holística y equitativa la salud CRM en la población general desde la infancia-juventud hasta la vida adulta, con especial énfasis en la prevención.

La declaración está constituida por un decálogo que incluye los siguientes aspectos destacables:

Definición de síndrome cardiovascular-reno-metabólico

El síndrome CRM se define como un trastorno sistémico caracterizado por las interacciones fisiopatológicas entre factores de riesgo metabólico, la ERC y el sistema CV que conducen a disfunción multiorgánica y a un aumento del riesgo de eventos CV. El síndrome CRM incluye tanto a individuos en riesgo de ECV, debido a la presencia de factores de riesgo metabólico, ERC o ambos, como a individuos con ECV existente que está potencialmente relacionada o complica factores de riesgo metabólico o ERC. El riesgo de desarrollar el síndrome CRM y de sus resultados adversos está influenciado además por condiciones desfavorables para el estilo de vida y la falta de autocuidado, a su vez facilitado por determinadas políticas sanitarias, la situación económica y factores medioambientales¹⁴.

Así pues, se trata de un síndrome progresivo y multiorgánico que incluye un amplio espectro, tanto a aquellos con riesgo de ECV y renal, como a aquellos con ECV y/o renal establecida y que contempla las conexiones negativas que se retroalimentan entre sí de obesidad-diabetes, ERC y ECV en su sentido amplio (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular y enfermedad arterial periférica) y que conducen a unos pobres resultados en salud^{14,18}, incluida una peor calidad de vida de los pacientes^{19,20}.

Estadificación del síndrome CRM

En la declaración se propone asimismo la clasificación del síndrome CRM en 4 estadios, que reflejan la fisiopatología, el espectro de riesgo y las oportunidades para la prevención y el tratamiento óptimo a lo largo del continuum del síndrome CRM (tabla 1). Además, se contemplan los factores que aumentan el riesgo e influyen en la probabilidad de progresión a lo largo de los estadios del síndrome CRM (tabla 2).

Estadio 0. Sin factores de riesgo de síndrome CRM. Con el objetivo de prevención primordial (prevenir el desarrollo de factores del síndrome CRM) consiguiendo y manteniendo una buena salud cardiovascular desde etapas tempranas de la vida.

Estadio 1. Adiposidad excesiva (sobrepeso o aumento del perímetro de la cintura) o disfuncional (esta última manifestada clínicamente como una intolerancia a la glucosa o prediabetes) en ausencia de otros factores de riesgo CRM. El exceso de adiposidad visceral, frecuentemente asociado a depósito de grasa ectópica en determinados tejidos (hígado, corazón, músculo esquelético, páncreas o riñón), se asocia con

el desarrollo de resistencia a la insulina, inflamación sistémica y estrés oxidativo que contribuyen al desarrollo de factores de riesgo metabólicos y ERC. Este estadio incluye mujeres con diabetes gestacional que presentan un riesgo marcado de diabetes futura. El objetivo es la identificación y el tratamiento de la adiposidad excesiva/disfuncional para la prevención de factores de riesgo CRM y ERC.

Estadio 2. Factores de riesgo metabólico, específicamente hipertrigliceridemia (≥ 135 mg/dl), hipertensión arterial (estadios 1 y 2), diabetes o síndrome metabólico; o ERC de riesgo moderado a alto según la estratificación de las guías KDIGO sobre ERC del año 2012²¹, equivalente a ERC leve-moderada de la guía de la *European Society of Cardiology* (ESC) 2021^{22,23}. Incluye hipertensión arterial por causas ajenas a obesidad/síndrome metabólico y ERC por causas ajenas a la diabetes o hipertensión. Aquí se enfatiza el papel de los cambios del estilo de vida y el tratamiento de los factores de riesgo modificables.

Estadio 3. ECV subclínica (generalmente detectada mediante técnicas de imagen o IC subclínica detectada mediante biomarcadores o alteraciones del ecocardiograma) en sujetos con síndrome CRM o equivalentes de riesgo; específicamente riesgo alto de ECV según el algoritmo de riesgo de síndrome CRM o ERC de muy alto riesgo (según las guías KDIGO), equivalente a ERC grave de la guía de ESC 2021, que incluye, pero no se limita, a ERC estadios G4 y G5^{22,23}. Con el objetivo de retrasar o frenar la progresión a enfermedad clínica con medidas preventivas.

Estadio 4. ECV clínica, incluyendo todo el espectro de ECV (enfermedad coronaria, cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, arritmias [fibrilación auricular] e IC) en pacientes con síndrome CRM. A su vez, se subclasifica en:

- Estadio 4a: sin fallo renal.
- Estadio 4b: con fallo renal.

Diferenciación basada en las peculiaridades del manejo, especialmente de la IC, la cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular en esta última población.

Aquí el objetivo es el tratamiento de las complicaciones CV en el contexto del síndrome CRM para reducir la morbimortalidad.

Cribado de factores de riesgo CRM y evaluación del riesgo cardiovascular

La declaración sugiere realizar el cribado de factores de riesgo CRM a lo largo de la vida, empezando incluso en la infancia, y sugieren que su frecuencia e intensidad deberían incrementarse a medida que se progresa en los estadios de síndrome CRM, para mejorar las estrategias de prevención y tratamiento, tanto en sujetos jóvenes como en adultos. Así, por ejemplo, los pediatras pueden detectar y clasificar los riesgos de síndrome CRM desde el nacimiento e incluso pueden incluir factores prenatales (obesidad o hipertensión maternas). Asimismo, aconsejan la identificación precoz de sobrepeso/obesidad, o marcadores de síndrome metabólico (hipertensión arterial, dislipemia e hiperglicemia) en la población. El objetivo es que esta estadificación temprana pueda fomentar modificaciones

Tabla 1 – Estadios del síndrome CRM: definiciones y propuesta de cribados

Estadio	Definición	Cribado
Estadio 0 Sin factores de riesgo	Sujetos con IMC y perímetro de cintura normales, normoglicemia, normotensión y perfil lipídico normal, y sin evidencia de ERC o ECV clínica o subclínica	<ul style="list-style-type: none"> • IMC y perímetro de la cintura anualmente • Cribado de DSAS • Cribado de síndrome metabólico (presión arterial, triglicéridos, colesterol HDL e hiperglicemia [glicemia basal en ayunas o HbA1c]) cada 3-5 años
Estadio 1 Adiposidad excesiva o disfuncional	Sujetos con sobrepeso/obesidad, obesidad abdominal y tejido adiposo disfuncional, en ausencia de otros factores de riesgo metabólico o ERC, definido como: <ul style="list-style-type: none"> • IMC ≥ 25 kg/m² (o ≥ 23 kg/m² para individuos de ascendencia asiática) • Perímetro de la cintura $\geq 88/102$ cm en mujeres/hombres (o $\geq 80/90$ cm para sujetos de ascendencia asiática) • Glucemia basal $\geq 100-124$ mg/dl o HbA1c 5,7%-6,4% • Historia de diabetes gestacional 	Como estadio 0, salvo <ul style="list-style-type: none"> • Cribado de síndrome metabólico cada 2-3 años • Prediabetes: cribado de fibrosis hepática cada 1-2 años (FIB-4)
Estadio 2 Factores de riesgo metabólico y ERC	Sujetos con factores de riesgo metabólico: DM tipo 2 Hipertensión arterial (estadios 1-2), hipertrigliceridemia (≥ 135 mg/dl), síndrome metabólico o ERC de riesgo moderado-alto. Hipertensión arterial y ERC se consideran independientemente de su origen metabólico o no	Como estadio 0, salvo <ul style="list-style-type: none"> • Cribado anual de síndrome metabólico • Cribado de fibrosis hepática cada 1-2 años • Albuminuria (CACo) y creatinina sérica o cistatina C para estimar el FGe anuales • Considerar medir el score de calcificación coronaria o cribado de insuficiencia cardíaca (p.ej., biomarcadores o ecocardiograma)
Estadio 3 ECV subclínica en el síndrome CRM	ECV aterosclerótica o insuficiencia cardíaca subclínicas en sujetos con factores de riesgo metabólico o ERC. ECV aterosclerótica subclínica a diagnosticar principalmente por score de calcificación coronario (aterosclerosis subclínica por cateterismo coronario o angioTAC también cumple los criterios) IC subclínica diagnosticada por elevación de biomarcadores cardíacos (NT-proBNP ≥ 125 pg/ml, troponina hs T ≥ 14 ng/l para mujeres y ≥ 22 ng/l para hombres, troponina I hs ≥ 10 ng/l para mujeres y ≥ 12 ng/l para hombres) o por parámetros ecocardiográficos, con una combinación de los dos indicativa de mayor riesgo de IC. Equivalentes de riesgo de ECV subclínica: <ul style="list-style-type: none"> • ERC de muy alto riesgo (ERC estadio G4 o G5 o riesgo muy alto según la clasificación KDIGO) • Riesgo previsto de ECV a 10 años alto 	Como en estadio 2, salvo <ul style="list-style-type: none"> • Medición de la función renal y albuminuria más frecuente, en función del riesgo según KDIGO • Cribado individualizado del score de calcificación coronario o de IC
Estadio 4 ECV clínica en síndrome CRM <ul style="list-style-type: none"> • Estadio 4a: sin fallo renal • Estadio 4b: con fallo renal 	ECV clínica (enfermedad coronaria, IC, ictus, enfermedad vascular periférica, fibrilación auricular) en sujetos con exceso de grasa corporal, factores de riesgo metabólico o ERC. Estadio 4a: sin fallo renal Estadio 4b: con fallo renal	Como en estadio 3

CACo: cociente albúmina-creatinina en orina; DM: diabetes mellitus; DSAS: determinantes sociales adversos para la salud; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: índice de masa corporal.
Fuente: modificado de Ndumele et al.¹⁴ y Claudel et al.¹⁸.

en los factores de riesgo sociales, conductuales y biológicos para el síndrome CRM desde la infancia en adelante, pues la adiposidad excesiva desde etapas tempranas se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome CRM, ERC y ECV²⁴⁻²⁶.

Primeros años de vida

- Cribado de sobrepeso/obesidad anual.
- Control de presión arterial a partir de los 3 años, anualmente sin factores de riesgo, o en cada visita si hay factores de

riesgo, como sobrepeso/obesidad, diabetes, ERC o enfermedad cardíaca estructural.

- Salud mental y de conducta. Cribado de determinantes sociales adversos de salud (DSAS) en cada niño, pues se ha asociado con peores resultados CRM^{27,28}.
- Perfil lipídico en ayunas entre 9 y 11 años y después entre los 17-21 años.
- A los 2 años, si hay historia familiar de ECV precoz o hipercolesterolemia familiar.

Tabla 2 – Factores potenciadores del riesgo en síndrome CRM¹⁴

Patologías inflamatorias crónicas (p.ej., psoriasis, AR, lupus, VIH/Sida) Grupos demográficos de alto riesgo (p.ej., ascendencia del sur de Asia, niveles socioeconómicos más bajos) Alta carga de DSAS Trastornos mentales (p.ej., depresión y ansiedad) Trastornos del sueño (p.ej., apnea obstructiva del sueño) Potenciadores del riesgo específicos de sexo (más allá de la consideración de diabetes gestacional considerada en estadio 1) <ul style="list-style-type: none"> • Historia de menopausia precoz (edad < 40 años) • Resultados adversos del embarazo (p.ej., trastornos hipertensivos del embarazo, parto prematuro, bajo peso al nacer) • Síndrome del ovario poliquístico • Disfunción eréctil Proteína C reactiva de alta sensibilidad elevada ($\geq 2,0$ mg/l si se mide) Historia familiar de insuficiencia renal; antecedentes familiares de diabetes

Estos factores aumentan la probabilidad de progresión a lo largo de las etapas del síndrome CRM con los riesgos asociados de enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal.

AR: artritis reumatoide; CRM: cardiovascular-reno-metabólico; DSAS: determinantes sociales adversos de salud; VIH/Sida: virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

- Adicionalmente, glucemia basal/test de tolerancia oral a la glucosa/HbA1c, o AST inicio a los 9-11 años en niños con sobrepeso/obesidad con riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 o hígado graso.
- Si es normal, repetir cada 2-3 años en niños con obesidad o niños con sobrepeso en presencia de otro factor de riesgo adicional.

En este punto, hay que matizar que se trata de una propuesta norteamericana alineada con la Academia Americana de Pediatría, y que recomendar el cribado universal en niños no parece que se incluya en las guías de pediatría en Europa/España, salvo en niños con factores de riesgo CV y/o historia familiar de alteraciones lipídicas monogénicas, pues no se puede extrapolar la presencia de obesidad/diabetes y/o ECV en Estados Unidos y nuestro entorno.

A partir de los 21 años

- Cribado de determinantes sociales adversos de salud.
- IMC y perímetro de cintura anualmente.
- Cribado de componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo e hiperglicemia).
- Anualmente en síndrome CRM estadio 2.
- Cada 2-3 años en estadio 1 o historia de diabetes gestacional.
- Cada 3-5 años en pacientes con síndrome CRM estadio 0.
- Cribado de fibrosis avanzada relacionada con hígado graso cada 1-2 años si diabetes, prediabetes o ≥ 2 factores de riesgo metabólico usando el índice FIB-4.
- Cociente albúmina creatinina en orina (CACo), así como creatinina sérica/cistatina C para estadificación de ERC según KDIGO.
- Anualmente en síndrome CRM estadio igual o superior a 2.
- Con mayor frecuencia cuanto mayor sea el riesgo según KDIGO.
- El score de calcificación coronaria (SCaC) es razonable medirlo en aquellos con riesgo CV intermedio a 10 años para guiar la intensificación de medidas preventivas.

- Cribado de IC subclínica (ecocardiograma y/o biomarcadores cardíacos) probablemente basados en el score de riesgo según la edad, comorbilidades y riesgo CV (todavía no definido), como propone la ADA o las guías de Cardiología, dado el mayor riesgo de desarrollarlo en pacientes con síndrome CRM^{29,30}.

A partir de los 30 años se propone iniciar la estimación del riesgo de ECV y, si es necesario, iniciar terapias cardioprotectoras basadas en guías con miras a regresar el estadio del síndrome CRM. Ello es especialmente importante porque la detección y el abordaje precoces pueden maximizar el beneficio de la protección cardiorrenal, especialmente entre los más jóvenes^{31,32}.

Se hace especial énfasis en la medida periódica de la función y daño renales en los pacientes con síndrome CRM estadio 2 o superior (pacientes con ERC, diabetes, hipertensión o síndrome metabólico), tanto del FGe, como especialmente en la medida de la albuminuria, mediante el CACo en la población de riesgo, para mejorar la estimación del riesgo de ERC y ECV (especialmente de insuficiencia cardíaca), lo que coincide con las recientes iniciativas de KDIGO de identificación y abordaje tempranos de la ERC³³. En este sentido, recientemente se ha demostrado el coste-efectividad de las medidas de función/daño renales en base al beneficio cardiorrenal adicional de los nuevos tratamientos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2)³⁴. Destacar que la guía de la ESC incorporó ya en 2021 la determinación de la función renal y albuminuria al mismo nivel que lípidos, glucemia y presión arterial en la estratificación del riesgo CV²².

Asimismo, en esta declaración presidencial proponen considerar en estos pacientes de alto riesgo la medición del SCaC, biomarcadores de disfunción cardíaca o ecocardiograma, como se ha comentado previamente¹⁴.

Prevención y tratamiento en el síndrome CRM: importancia de la causa original

Según la declaración presidencial, la adiposidad excesiva o disfuncional es la causa subyacente de las lesiones orgánicas asociadas al síndrome CRM¹⁴ y, por tanto, debe abordarse mediante modificaciones del estilo de vida y la pérdida de

peso para prevenir la progresión y facilitar la regresión a lo largo de los estadios del síndrome CRM. La obesidad se asocia no solo con síndrome metabólico, sino también con un aumento de la morbimortalidad, incluso en aquellos sin síndrome metabólico^{35,36}. Por el contrario, la pérdida de peso se asocia con una mejoría del pronóstico CV y renal en sujetos obesos o con sobrepeso³⁷⁻³⁹. De hecho, la declaración también menciona otras complicaciones relacionadas con la obesidad, como la esteatosis hepática, la apnea del sueño o incluso el riesgo de cáncer¹⁴.

La grasa ectópica puede ser una fuente local de mediadores y puede producir daño en los órganos afectados por compresión. En el corazón (depósitos de grasa en pericardio y epicardio, especialmente cuando se deposita en el epicardio), favoreciendo la aparición de arritmias, disfunción miocárdica y aterosclerosis coronaria⁴⁰, así como a nivel intra y perirrenal, lo que contribuye a la hipertensión⁴¹.

El desarrollo de enfermedad esteatósica hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés; anteriormente denominada esteatosis hepática de origen no alcohólico) amplifica aún más la inflamación sistémica y la resistencia a la insulina. La liberación de mediadores prooxidantes y proinflamatorios a la circulación sistémica exacerba los procesos patológicos implicados en la aterosclerosis y en el daño miocárdico⁴⁰. En el riñón, exacerba la glomerulosclerosis, la inflamación tubular y la fibrosis renal⁴².

MASLD y ERC constituyen dos problemas de salud pública global, pues la primera afecta a casi el 30% de la población adulta general⁴³. También se espera que ambas enfermedades crónicas aumentarán dramáticamente en el futuro previsible y están estrechamente asociados con pobres resultados, mortalidad prematura, disminución de la calidad de vida y altos costes sociales^{39,43,44}. Un reciente metaanálisis de 13 estudios de cohortes observacionales (que incluyó más de 1,2 millones de personas) demostró que MASLD se asoció significativamente con un incremento del riesgo de incidencia de ERC de hasta 1,5 veces durante un tiempo medio de seguimiento de 10 años⁴⁵.

La posición de la declaración de la AHA sobre la obesidad no es nueva y coincide con propuestas previas de endocrinólogos que abogan por abandonar el enfoque glucocéntrico y abordar primariamente la obesidad en el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2⁴⁶, y con la relevancia que le dan las nuevas guías de diabetes tipo 2 al manejo de la obesidad⁴⁷, lo que apoya el valor de la declaración.

La educación y el apoyo en la implementación de estilos de vida saludables pueden ayudar a mejorar la salud CRM tanto a nivel individual como poblacional. En este sentido, proponen la adopción del AHA *Life's essential 8* de medidas preventivas⁴⁸, que incluye la dieta, la actividad física, la exposición a nicotina, la higiene del sueño, el índice de masa corporal, los lípidos, la glucemia y la presión arterial. En nuestro ámbito, la dieta mediterránea se asocia con mejoría del síndrome metabólico, riesgo CV y renal⁴⁹⁻⁵¹, y el ejercicio físico reduce la grasa visceral en individuos obesos o con sobrepeso⁵².

La declaración también proporciona orientación sobre el uso adecuado de tratamientos cardio y nefroprotectores en función de los componentes del síndrome metabólico, diabe-

tes tipo 2 o presencia de ERC (p.ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II, estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9, iSGLT-2, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 [ar-GLP-1] y antagonistas del receptor mineralocorticoide [ARM] [finerenona]). Asimismo, proponen algoritmos para una selección adecuada de los nuevos tratamientos (p.ej., iSGLT-2 en ERC a partir de riesgo moderado, en insuficiencia cardíaca o en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo de IC, o ar-GLP-1 en pacientes diabéticos con hiperglucemia no controlada (hemoglobina A1c \geq 9%), dosis altas de insulina u obesidad grave (índice de masa corporal \geq 35 kg/m²) para disminuir el riesgo de progresión de la ERC y de desarrollo de ECV asociada. Asimismo, aconsejan considerar el uso combinado de iSGLT-2 y ar-GLP-1 en pacientes diabéticos con múltiples factores de riesgo CRM en el contexto de ECV o riesgo alto previsto de ECV¹⁴ (figs. 1-3).

Abordaje del síndrome CRM

La declaración enfatiza que las estrategias de atención colaborativa e integral, incluidos los modelos basados en valor y volumen, que apoyan la atención interdisciplinaria⁵³, pueden ayudar a reducir la fragmentación de la atención médica actual basada en «silos» de subespecialidades y mejorar el tratamiento y los resultados clínicos para pacientes con múltiples condiciones comórbidas dentro del síndrome CRM⁵⁴. También propone la formación de equipos multidisciplinares, lo que, junto con las asociaciones comunitarias, puede ayudar a movilizar recursos para dar una respuesta más eficaz¹⁴. De hecho, proponen que estas unidades multidisciplinares provean de una orientación protocolizada coordinada con atención primaria a pacientes con dos o más patologías del síndrome CRM (diabetes, ERC o ECV clínica/subclínica) con remisiones dirigidas a subespecialistas de los pacientes de alto riesgo. Este aspecto es importante, especialmente por lo que a Nefrología se refiere, dado el limitado conocimiento y confianza de atención primaria en el manejo de pacientes con ERC⁵⁵, por lo que esta estrategia puede mejorar la atención de los pacientes con síndrome CRM en atención primaria⁵⁶ con el apoyo de equipos multidisciplinares, lo que puede permitir una comunicación más fluida que en la actualidad entre atención primaria y nefrología y otras especialidades implicadas.

En este sentido, es necesaria la coordinación entre las distintas sociedades científicas (atención primaria, nefrología, cardiología, endocrinología), junto a las asociaciones de pacientes y autoridades sanitarias para establecer una estrategia de abordaje del síndrome CRM y que incluyan las actividades preventivas, el diagnóstico precoz y su tratamiento a lo largo del espectro del síndrome CRM.

Asimismo, destacan la necesidad de un acceso equitativo al tratamiento especializado y a nuevos fármacos o a la cirugía bariátrica de estos pacientes, especialmente los más vulnerables.

Medidas Generales	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 - 4: Modificaciones de estilo de vida: dieta saludable, incrementar actividad física, abandono del tabaquismo, control del peso, colesterol, glucemia y presión arterial y buen descanso nocturno. Screening de determinantes sociales adversos para la salud. • Estadio 2 - 4: Manejo por equipos multidisciplinares de especialistas en Síndrome CRM si dos o más condiciones del síndrome CRM (diabetes, ERC o enfermedad cardiovascular clínica o subclínica).
Obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 1 - 3: Farmacoterapia en IMC ≥ 30 Kg/m². Cirugía bariátrica en IMC ≥ 40 Kg/m² • Estadio 4: Farmacoterapia en IMC ≥ 27 Kg/m². Cirugía bariátrica en IMC ≥ 35 Kg/m²
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 2 - 4: Objetivo de PA < 130/80 mmHg. En aquellos con diabetes o ERC priorizar IECA/ARA-II • Estadio 4: Considerar ARM esteroideo para la HTA refractaria. Evitar calcioantagonistas en ICfEr. En afroamericanos con ICfEr, ya en cuádruple terapia, considerar hidralazina y nitratos.
Enfermedad Renal Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 2 - 4: iSGLT2 en toda ERC. IECA/ARA-II si CACo > 30 mg/g. Considerar finerenona en enfermedad renal diabética si albuminuria residual (> 30 mg/g) • Estadio 4: En ICfEr, preferible ARNI a IECA/ARA-II.
Insuficiencia Cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 3: Considerar betabloqueante, IECA e iSGLT2 según comorbilidades. • Estadio 4: ICfEr: Betabloqueante, iSGLT2, ARM, ARNI o IECA. ICfEp: iSGLT2. Considerar arGLP1 si obesidad.
Diabetes Tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Estadio 2: Considerar asociar: arGLP1 si HbA1c $\geq 9\%$, IMC ≥ 35 Kg/m² o dosis altas de insulina. Metformina si HbA1c $\geq 7,5\%$ o uso de insulina en pacientes ya con ADOs cardio y nefroprotectores. • Estadio 3: Considerar arGLP1 en aterosclerosis subclínica. • Estadio 4: Considerar de inicio iSGLT2 + arGLP1. Evitar idPP4 y tiazolidinedionas en IC. Considerar finerenona en IC.

Figura 1 – Manejo del colesterol LDL en los diferentes estadios del síndrome CRM.

CACo: cociente albúmina-creatinina en orina; cLDL: colesterol LDL; DM-2: diabetes tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular estimado.

Modificada de Ndumele et al.¹⁴.

Importancia de los determinantes sociales adversos para la salud

Dada la mayor prevalencia del síndrome CRM entre personas con DSAS, definidos como factores económicos, sociales, ambientales y psicosociales que afectan a la salud a lo largo de la vida y tienen un impacto negativo en el manejo y los resultados del síndrome CRM, se enfatiza la detección sistemática de DSAS, propone herramientas validadas para su detección, así como la incorporación de los DSAS en la predicción de riesgos y proporcionar a estos pacientes un acceso equitativo a los recursos para permitir la consecución de estilos de vida saludables como parte del modelo de atención clínica para pacientes con síndrome CRM. También en nuestro país, estos condicionantes sociales se asocian con estilos de vida menos saludables^{57,58}, por lo que parece apropiado considerarlos también en nuestro entorno, aunque con herramientas validadas aquí. De hecho, recientemente el Ministerio de Sanidad ha publicado los DSAS que deberían recogerse en la historia clínica digital para facilitar el abordaje biopsicosocial, familiar y comunitario⁵⁹.

Evaluación de riesgos en el síndrome CRM: calculadora de riesgo CV

La nueva calculadora de riesgo CV es fruto del cambio de paradigma sobre el riesgo de ECV, ya que las enfermedades metabólicas, incluidas la obesidad y la diabetes, y la ERC, multiplican el riesgo de desarrollar ECV. Así pues, la nueva calculadora ha incluido estas condiciones junto con factores de riesgo tradicionales, como el tabaquismo, la presión arterial y los niveles de colesterol. Por primera vez, se incluye el riesgo de insuficiencia cardíaca en el cálculo del riesgo total de ECV y se puede calcular por separado, reflejando su alta prevalencia en pacientes con diabetes y/o ERC. Asimismo, en lugar de evaluar los factores de riesgo según la raza, como se ha hecho clásicamente, los nuevos modelos no la contemplan, pero consideran los DSAS para estimar el riesgo de ECV¹⁷.

Esta iniciativa va más allá de las iniciativas del Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC), que en su día crearon «parches» que incorporaban medidas de función renal para mejorar la predicción de riesgo CV para las ecuaciones de riesgo: Pooled Cohort Equation (PCE) americana y Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) europea⁶⁰.

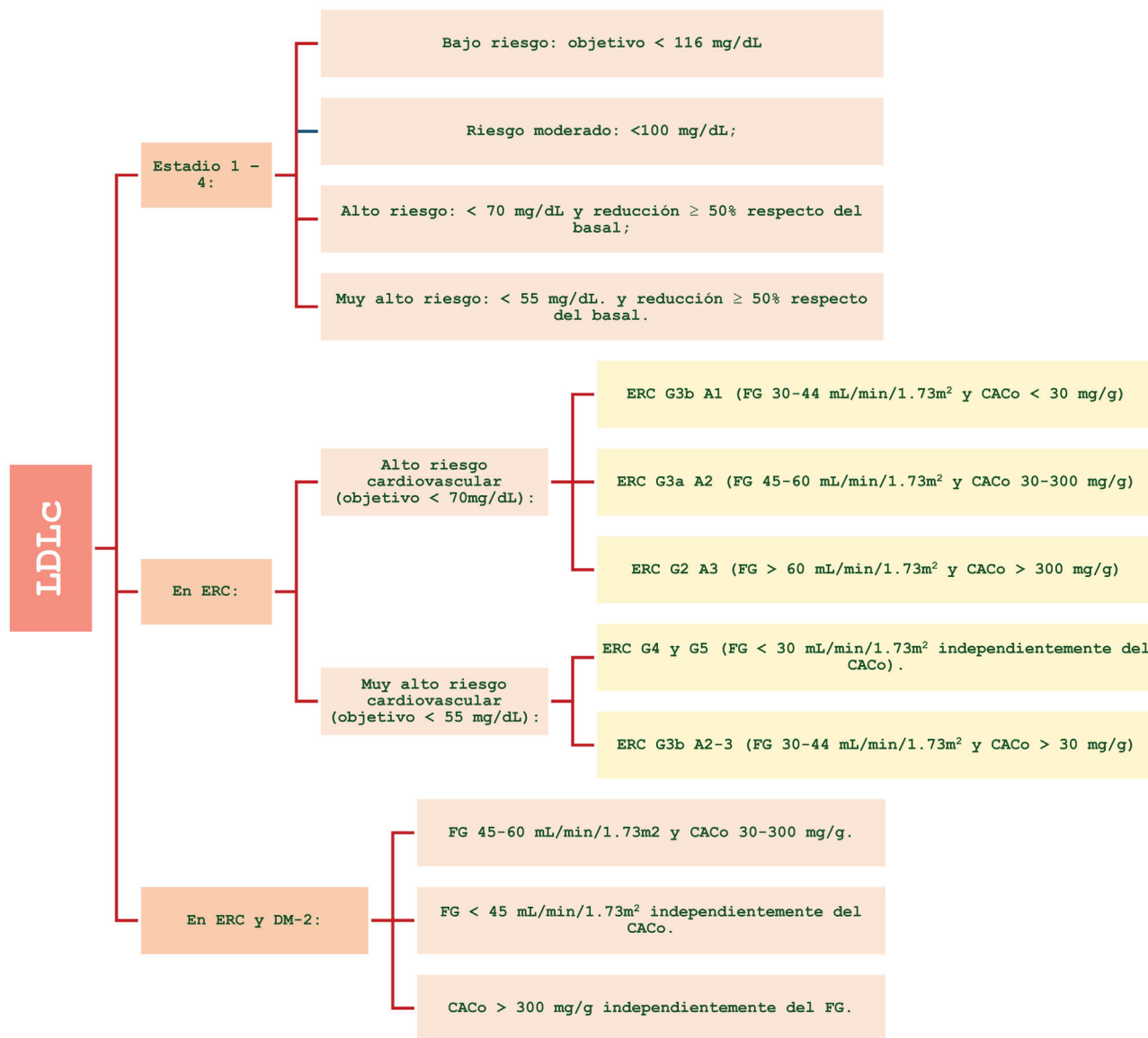


Figura 2 – Manejo de los triglicéridos en los diferentes estadios del síndrome CRM.

ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: icosapentó de etilo.

Modificada de Ndumele et al.¹⁴.

La nueva ecuación, debido a que pocas personas jóvenes tienen un alto riesgo de ECV a los 10 años, incluye estimaciones de riesgo a 30 años a partir de los 30 años, lo cual es especialmente útil para el asesoramiento y la prevención tempranos. Sin embargo, la evaluación del riesgo absoluto a 10 años, junto con la reducción del riesgo relativo con tratamientos específicos, sigue siendo fundamental para la consideración de los beneficios y riesgos de los mismos en los pacientes mayores.

La inclusión de nuevas variables predictivas, como la función renal (FGe), y la albuminuria (CACo), la HbA1c, o los DSAS, y la ampliación de eventos CV incluidos (e.g., IC) pueden ayudar a los médicos a prevenir la ECV antes y de forma más integral, recomendando cambios en el estilo de vida junto con tratamientos para modificar los factores de riesgo de ECV tradicionales durante la edad adulta temprana, así como con-

siderar la posibilidad de que se desarrollen enfermedades metabólicas y ERC a medida que los pacientes envejecen.

Una limitación de esta ecuación es que está diseñada para pacientes norteamericanos, por lo que sería deseable una iniciativa similar a nivel europeo (español).

Oportunidad del reconocimiento del síndrome CRM para la Nefrología y limitaciones

La ERC es un problema de salud pública creciente, sus principales factores de riesgo son comunes con la ECV (diabetes, hipertensión, obesidad, etc.) y es un factor de riesgo CV reconocido¹⁻³. Sin embargo, existe un infradiagnóstico, especialmente en la determinación de la albuminuria (CACo) en pacientes de riesgo⁶¹, así como un infrareconocimiento de

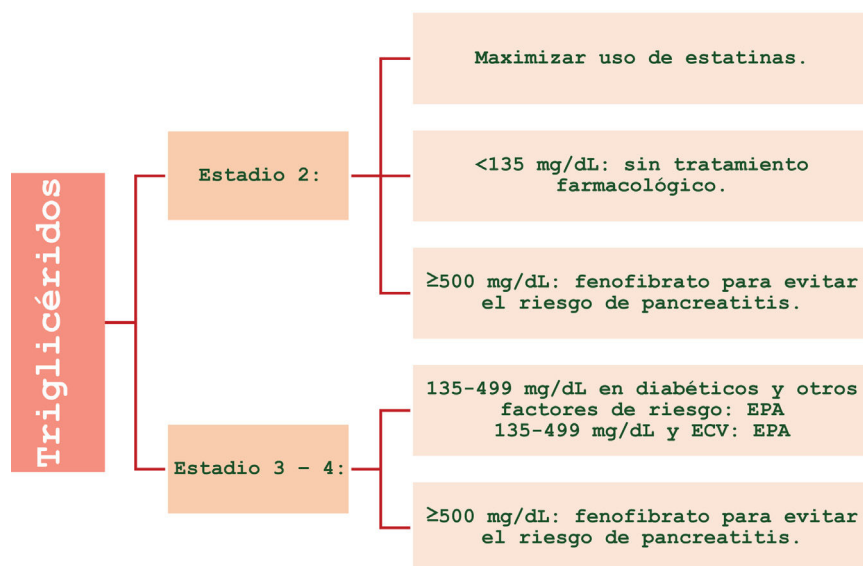


Figura 3 - Manejo clínico del resto de comorbilidades en los diferentes estadios del síndrome CRM.

ADOS: antidiabéticos orales; ar-GLP-1: agonistas del receptor de GLP-1; ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina 2; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; ARNI: antagonistas del receptor de la angiotensina-neprilesina; CRM: cardiovascular-reno-metabólico; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICFeP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; PA: presión arterial.

Modificada de Ndumele et al.¹⁴.

la enfermedad, especialmente en los estadios iniciales^{62,63}. En España y en nuestro entorno dos terceras partes de los pacientes con ERC no están diagnosticados⁶⁴⁻⁶⁶, mientras que su diagnóstico se asocia con una mejora en el tratamiento y retraso en la progresión de la ERC⁶⁷. Asimismo, existe una falta de reconocimiento de su relevancia entre las autoridades sanitarias en cuanto a su prevalencia, impacto clínico, carga para el sistema sanitario e incluso impacto económico y medioambiental, probablemente, porque la ERC se ha asociado con los estadios avanzados (categorías G4-G5 y tratamiento renal sustitutivo), que son los que maneja Nefrología y que, aunque de gran impacto clínico, económico y medioambiental, su prevalencia es muy limitada (< 1% de la población general)^{3,68}.

Esta declaración pone énfasis en que la salud renal está estrechamente ligada a la salud CV, y reconoce la relevancia de medir parámetros de función y daño renales (tanto la albuminuria elevada, como la disminución del filtrado glomerular) dentro del síndrome CRM en el riesgo CV, lo que puede ayudar al reconocimiento de la ERC como una enfermedad no comunicable prioritaria (como ya lo son la diabetes mellitus o la ECV) y contribuir a mejorar la salud CRM, reduciendo el riesgo CV y renal a largo plazo y las consecuencias de la ERC avanzada. La implementación de estrategias de reducción del riesgo CRM (prevención primordial y primaria) y la evaluación del riesgo desde etapas tempranas, el diagnóstico y el reconocimiento precoces de la ERC, y su manejo temprano con el arsenal terapéutico clásico y nuevo, pueden ayudar a reducir la elevada morbimortalidad, especialmente CV, de los pacientes con ERC, así como reducir la necesidad de tratamiento sus-

titutivo renal con las importantes implicaciones clínicas, de deterioro de la calidad de vida para el paciente y su entorno, sobre el sistema sanitario y medioambientales de la ERC avanzada o fallo renal^{1,64,66}. Especialmente en un contexto en que se espera un incremento de la ERC y de su carga asistencial en el futuro próximo¹. También puede incrementar la conciencia sobre la importancia de la salud renal y su cribado en atención primaria u otras especialidades, favorecer un acceso generalizado y equitativo a fármacos cardiorrenoprotectores y favorecer la educación sobre salud renal en pacientes de riesgo o con ERC⁶⁹. También sería deseable que favoreciera un incremento de la investigación en ERC⁶⁹.

No obstante, debemos recordar que hay causas de ERC no relacionadas con síndrome CRM, que contribuyen al mismo, pero que podrían no ser prevenibles con las medidas de prevención, aunque se incluyen en el mismo dado que se asocian también con un incremento del riesgo CV¹⁴. Asimismo, debemos recordar las consecuencias no CV de la ERC, que incluyen una mayor mortalidad prematura por cualquier causa, como se pudo comprobar durante la pandemia por COVID-19⁷⁰. Además, dentro del síndrome cardiorrenal existe un subtipo específico de síndrome cardiorrenal (SCR) que difiere sustancialmente del síndrome CRM, tanto en su fisiopatología como en el abordaje terapéutico, que es el SCR tipo 2 (enfermedad renal secundaria a cardiopatía crónica, especialmente cuando esta es de tipo estructural o por enfermedad de depósito). Estos pacientes han quedado clásicamente fuera de la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados donde se ha testado el beneficio de las principales opciones terapéuticas hoy utilizadas en

el paciente con IC y/o ERC⁴, y la mayor parte de los fármacos con beneficio pronóstico cardiaco (betabloqueantes, ARM o ARNI) han demostrado beneficio dudoso en estos pacientes. El manejo de la congestión y la terapia dirigida a optimizar la clase funcional cardiaca (dispositivos intracardiacos, terapia de resincronización, tratamiento de enfermedad de depósito o incluso trasplante cardiaco) suelen ser la base para el manejo de este tipo de pacientes, y aunque el manejo de los factores de riesgo CV no puede ser obviado en estos pacientes, la optimización del tratamiento depleitivo con necesidad en ocasiones de la hemofiltración o de la diálisis peritoneal cuando la resistencia diurética progresa, pueden ser claves en el manejo de estos pacientes. Finalmente, la declaración reconoce que, aunque la evidencia científica que respalda el concepto de que el síndrome CRM aumenta los riesgos para la salud en general es sólida, reconoce la existencia de lagunas de conocimiento, como los mecanismos que relacionan el síndrome CRM con la IC o las arritmias, o la relación entre la ECV y el desarrollo de ERC, entre otros. Asimismo, reconoce lagunas en las estrategias de prevención y tratamiento del síndrome CRM que deben ser objeto de futuras investigaciones. Finalmente, destacar que esta declaración presidencial se enfoca a la población norteamericana, por lo que una adaptación europea/española y el desarrollo de una calculadora de riesgo CV serían oportunos. Este documento no pretende ser una guía, por lo que aspectos propios de una guía específica (p.ej., criterios de derivación a los diferentes especialistas) no están contemplados.

Conclusiones

El valor de la declaración presidencial de la AHA radica en su enfoque integral de un problema complejo y propone un abordaje precoz, progresivo, equitativo y multidisciplinar, especialmente enfocado a la prevención (desde la primordial a la secundaria). Esta declaración unifica muchos conceptos individuales con los que los médicos ya están familiarizados y proporciona un enfoque que es más fácil de implementar y comunicar entre especialistas, a los pacientes y a las autoridades sanitarias, lo que debería permitir la implementación de medidas preventivas y de tratamiento en etapas más tempranas de la vida y de una manera más eficaz para reducir la elevada morbimortalidad CV y reducir el riesgo de desarrollo/progresión de la ERC a fases más avanzadas. Para la Nefrología, supone además el reconocimiento implícito de la ERC dentro del grupo de enfermedades no comunicables prioritarias, junto con la diabetes y la ECV. Los nefrólogos debemos aprovechar esta oportunidad para liderar la prevención y el abordaje precoz de la ERC en el contexto del síndrome CRM y desarrollar guías/equipos multidisciplinarios para el adecuado manejo de estos pacientes en colaboración con otras sociedades científicas/especialistas, con el apoyo de las asociaciones de pacientes y la administración, lo cual puede redundar en una mejoría para los pacientes, reducir el riesgo CV y renal y reducir la carga sanitaria, económica y medioambiental del síndrome CRM, especialmente asociado a la ERC avanzada o fallo renal.

Puntos clave

- El síndrome CRM es un estado de enfermedad progresivo y multiorgánico que existe como un espectro que va desde el riesgo a la enfermedad clínica.
- La adiposidad excesiva o disfuncional se hipotetiza como el sustrato del síndrome CRM. Mejorar la atención integrada de la obesidad es fundamental para prevenir la progresión de este síndrome.
- El riesgo de síndrome CRM comienza ya en las primeras etapas de la vida y es agravado por DSAS a lo largo de la vida.
- La determinación periódica de albuminuria y de la función renal son elementos centrales para predecir enfermedad cardiovascular (ECV) incidente en pacientes con CRM en estadio 2 o superior.
- Los nuevos fármacos y tratamientos dirigidos a tratar el síndrome CRM deben poderse prescribir de forma generalizada y equitativa, haciendo énfasis en la implementación en poblaciones de mayor riesgo para la progresión de la enfermedad.
- El síndrome CRM equipara la ERC a otras patologías reconocidas como enfermedades no comunicables prioritarias por su impacto en la morbimortalidad, y existen iniciativas para que así sea reconocida por la OMS⁷¹.

Financiación

Este trabajo se ha financiado con fondos públicos: ayudas para dar soporte a la actividad científica de los grupos de investigación de Cataluña de la Agencia de Gestión de Ayudas Universitarias y de Investigación de la Generalitat de Catalunya (AGAUR 2021-SGR-01118).

Conflicto de intereses

AC ha recibido becas de investigación de CSL Vifor y honorarios por consultoría o conferencias de Amgen, Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Esteve, GSK, Novo Nordisk, Otsuka, Sanofi (México) y Vifor Pharma.

JJB ha recibido honorarios de AstraZeneca, Novo Nordisk, Lilly, Esteve, CSL Vifor, Kyowa Kirin, Chiesi y Daichii-Sankyo.

MM ha recibido honorarios por colaboración en docencia, formación y/o asesoría científica de Alexion, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Vifor, Esteve, GSK, Janssen Cilag, Mundifarma, Novo Nordisk.

SC ha recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, Novo Nordisk, Roche y Chiesi.

JCJ declara haber recibido honorarios por participación en *advisory board* de Pfizer, Novartis y Traverre; que la entidad en la que trabaja (Federación Nacional de Asociaciones ALCER) ha recibido ingresos por su participación como ponente de las compañías: AstraZeneca, Astellas, Bayer e Ipsen, en Steering Committes o Advisory Boards de las compañías: Pfizer, BMS, CSL Vifor, GSK, Ipsen y Novartis; y que dicha

entidad también ha recibido colaboraciones en el marco de la Ley de Mecenazgo de las entidades Astellas, AstraZeneca, Baxter, Bayer, Boehringer-Ingelheim, BMS, Chiesi, CSL Vifor, Diaverum, Fresenius Medical Care, GSK, Ipsen, Novartis, Palex, Pfizer y Sanofi.

RA ha recibido honorarios por actividades de formación continuada de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Bayer, CSL Vifor y Novo Nordisk y ha participado en *advisory boards* de Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca y Bayer.

AO ha recibido subvenciones de Sanofi y honorarios por consultoría o ponencias, así como apoyo para viajes de Advicene, Alexion, Astellas, AstraZeneca, Amicus, Amgen, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, GSK, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Mundipharma, Kyowa Kirin, Lilly, Freeline, Idorsia, Chiesi, Otsuka, Novo-Nordisk, Sysmex y Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma y Spafarma; además, es Director de la Cátedra UAM-AstraZeneca de enfermedad renal crónica y electrolitos; y posee acciones en Telara Farma.

BIBLIOGRAFÍA

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96:1048–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>.
- Grams ME, Coresh J, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Surapaneni A, et al., Writing Group for the CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and adverse outcomes: An individual-participant data meta-analysis. *JAMA.* 2023;330:1266–77, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.17002>.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología.* 2018;38:606–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2018.04.004>.
- Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al., American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e840–78, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>.
- Zoccali C, Mallamaci F. The cardiovascular-renal link and the health burden of kidney failure. *Eur Heart J.* 2023;44:1167–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad039>.
- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg R, Howard B, Stein J, et al., American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* 2008;31:811–22, <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-9018>.
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res.* 2021;128:951–68, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318093>.
- Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2364–73, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02180311>.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al., American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e984–1010, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607–18, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14074>.
- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B, Gómez-García A, Mauricio D, Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes.* 2021;15:588–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2021.02.003>.
- Ostrominski JW, Arnold SV, Butler J, Fonarow GC, Hirsch JS, Palli SR, et al. Prevalence and overlap of cardiac, renal, and metabolic conditions in US Adults, 1999–2020. *JAMA Cardiol.* 2023;8:1050–60, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3241>.
- Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: A review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:195, <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>.
- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al., American Heart Association. Cardiovascular-kidney-metabolic health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:1606–35, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
- Cherney DZI, Repetto E, Wheeler DC, Arnold SV, MacLachlan S, Hunt PR, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2020;51:74–82, <http://dx.doi.org/10.1159/000504558>.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al., American Heart Association. A Synopsis of the evidence for the science and clinical management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148:1636–64, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001186>.
- Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and the American Heart Association. Development and validation of the American Heart Association Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS (PREVENT) equations. *Circulation.* 2024;149:430–493, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626>.
- Claudel SE, Verma A. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: A step toward multidisciplinary and inclusive care. *Cell Metab.* 2023;35:2104–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2023.10.015>.
- Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, et al. Health-related quality of life in CKD Patients: Correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1293–301, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05541008>.
- Wan EY, Fung CS, Choi EP, Wong CK, Chan AK, Chan KH, et al. Main predictors in health-related quality of life in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Qual Life Res.* 2016;25:2957–65, <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-016-1324-4>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150

- https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
22. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:5-115, <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab154>.
 23. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, ERA Council. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: A position statement by the Council of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38:527-31, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfac257>.
 24. Raitakari O, Pahkala K, Magnusson CG. Prevention of atherosclerosis from childhood. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:543-54, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-021-00647-9>.
 25. Tsur AM, Akavian I, Landau R, Derazne E, Tzur D, Vivante A, et al. Adolescent body mass index and early chronic kidney disease in young adulthood. *JAMA Pediatr.* 2023;11:e235420, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.223.5420>.
 26. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge TH, Hayman LL, Steinberger J, et al., American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, and Council on Clinical Cardiology. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:1689-712, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182a5c3b3>.
 27. Zhang K, Wang Y, Sun Y, Gao L, Lu Y, Wang N. Self-reported childhood adversity, unhealthy lifestyle and risk of new-onset chronic kidney disease in later life: A prospective cohort study. *Soc Sci Med.* 2024;341:116510, <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.116510>.
 28. Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, Chan PS, Clark CJ, Danese A, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e15-28, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000536>.
 29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47 Suppl 1:S179-218, <http://dx.doi.org/10.2337/DC24-S010>.
 30. Abovich A, Matasic DS, Cardoso R, Ndumele CE, Blumenthal RS, Blankstein R, et al. The AHA/ACC/HFSA 2022 Heart Failure Guidelines: Changing the focus to heart failure prevention. *Am J Prev Cardiol.* 2023;15:100527, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100527>.
 31. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation.* 2019;139:2228-37, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885>.
 32. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018;379:633-44, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>.
 33. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al., Conference Participants. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2021;99:34-47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.012>.
 34. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-wide screening for chronic kidney disease: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2023;176:788-97, <http://dx.doi.org/10.7326/M22-3228>.
 35. Yu E, Ley SH, Manson JE, Willett W, Satija A, Hu FB, et al. Weight history and all-cause and cause-specific mortality in three prospective cohort studies. *Ann Intern Med.* 2017;166:613-20, <http://dx.doi.org/10.7326/M16-1390>.
 36. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1429-37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.763>.
 37. Van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, de Boer RA, Rienstra M, Hazebroek EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:1955-69, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac071>.
 38. Tomaiko-Clark E, Husain F, Su W. Weight loss and atrial fibrillation: A review. *Curr Opin Cardiol.* 2023;38:6-10, <http://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000001004>.
 39. Zu C, Liu M, Su X, Wei Y, Meng Q, Liu C, et al. Association of body weight time in target range with the risk of kidney outcomes in patients with overweight/obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2024;47:371-8, <http://dx.doi.org/10.2337/dc23-1727>.
 40. Neeland IJ, Ross R, Despres JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:715-25, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1).
 41. Parvanova A, Reseghetti E, Abbate M, Ruggenenti P. Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension — Part 1: Mechanisms. *Clin Kidney J.* 2023;17:sfad282, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfad282>.
 42. Kreiner FF, Schytz PA, Heerspink HJL, von Scholten BJ, Idorn T. Obesity-related kidney disease: Current understanding and future perspectives. *Biomedicines.* 2023;11:2498, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11092498>.
 43. Van Son KC, te Nijenhuis-Noort LC, Boone SC, Mook-Kanamori DO, Holleboom AG, Roos PR, et al. Prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in a middle-aged population with overweight and normal liver enzymes, and diagnostic accuracy of noninvasive proxies. *Medicine (Baltimore).* 2024;103:e34934.
 44. Bilson J, Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease. *Diabetes Metab.* 2023;50:101506, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101506>.
 45. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: An updated meta-analysis. *Gut.* 2022;71:156-62, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323082>.
 46. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: Time to reframe the conversation. *Lancet.* 2022;399:394-405, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01919-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01919-X). Fe de erratas: *Lancet.* 2022;399:358.
 47. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45:2753-86, <http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0034>.
 48. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al., American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and enhancing the American Heart Association's

- construct of cardiovascular health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e18-43, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>.
49. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr*. 2015;146:920S-7S, <http://dx.doi.org/10.3945/jn.115.218487>.
 50. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, Neal B, Jun M, Wong MG, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0159252, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0159252>.
 51. Bayán-Bravo A, Banegas JR, Donat-Vargas C, Sandoval-Insausti H, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, et al. The Mediterranean diet protects renal function in older adults: A prospective cohort study. *Nutrients*. 2022;14:432, <http://dx.doi.org/10.3390/nu14030432>.
 52. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens J-P, Poortmans J, van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e56415, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056415>.
 53. Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. *JAMA*. 2007;297:1103-11, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.297.10.1103>.
 54. Handelsman Y, Anderson JE, Bakris GL, Ballantyne CM, Beckman JA, Bhatt DL, et al. DCRM Multispecialty Practice Recommendations for the management of diabetes, cardiorenal, and metabolic diseases. *J Diabetes Complications*. 2022;36:108101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108101>.
 55. Seidu S, Cos X, Topsever P. Self-rated knowledge and competence regarding the management of chronic kidney disease in primary care: A cross-sectional European survey of primary care professionals. *Prim Care Diabetes*. 2023;17:19-26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2022.11.013>.
 56. Forbes AK, Hinton W, Feher MD, Elson W, Joy M, Ordóñez-Mena JM, et al. Implementation of chronic kidney disease guidelines for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use in primary care in the UK: A cross-sectional study. *EclinicalMedicine*. 2024;68:102426, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102426>.
 57. Basora J, Villalobos F, Pallejà-Millán M, Babio N, Goday A, Zomeño MD, et al. Deprivation index and lifestyle: Baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-Plus Catalonia Study. *Nutrients*. 2021;13:3408, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13103408>.
 58. Delolmo-Romero S, Correa-Rodríguez M, Sánchez-Martínez MC, Gil-Gutiérrez R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Social health and its influence on metabolic health among a rural population: A cross-sectional study. *Clin Nurs Res*. 2024;33:9-18, <http://dx.doi.org/10.1177/10547738231184935>.
 59. Terol-Claramonte M, Cubillo-Llanes J, Gil-Luciano A (29 de diciembre de 2023). Condicionantes sociales y del contexto familiar que sería recomendable incluir en la historia de salud digital. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/entornosSaludables/saludComunitaria/documentosTecnicos/docs/condicionantesSocialesycontextofamiliar.pdf>
 60. Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EclinicalMedicine*. 2020;27:100552, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100552>.
 61. Chu CD, Xia F, Du Y, Singh R, Tuot DS, Lamprea-Montealegre JA, et al. Estimated prevalence and testing for albuminuria in US adults at risk for chronic kidney disease. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2326230, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.26230>.
 62. Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, Virgitti JB, de Nicola L, Arnold M, et al. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: Results from the multinational observational REVEAL-CKD study. *BMJ Open*. 2023;13:e067386, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067386>.
 63. Sisk R, Cameron R, Tahir W, Sammut-Powell C. Diagnosis codes underestimate chronic kidney disease incidence compared with eGFR-based evidence: A retrospective observational study of patients with type 2 diabetes in UK primary care. *BJGP Open*. 2024;8, <http://dx.doi.org/10.3399/BJGPO.2023.0079>. *BJGPO*.2023.0079.
 64. Escobar C, Aranda U, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and two-year risk complications among patients with chronic kidney disease in Spain. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;41:670-88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2022.01.008>.
 65. Marques M, López-Sánchez P, Tornero F, Gargantilla P, Maroto A, Ortiz A, et al. The hidden diabetic kidney disease in a university hospital-based population: A real-world data analysis. *Clin Kidney J*. 2022;15:1865-71, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfac100>.
 66. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, et al., CaReMe CKD Investigators. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 24 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100438, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100438>.
 67. Tangri N, Peach EJ, Franzén S, Barone S, Kushner PR. Patient management and clinical outcomes associated with a recorded diagnosis of stage 3 chronic kidney disease: The REVEAL-CKD study. *Adv Ther*. 2023;40:2869-85, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02482-5>.
 68. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30:78-86, <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2009>.
 69. Bansal N, Weiner D, Sarnak M. Cardiovascular-kidney-metabolic health syndrome: What does the American Heart Association framework mean for nephrology? *J Am Soc Nephrol*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.000000000000323>.
 70. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: A call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:87-994, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>.
 71. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalaipalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al., American Society of Nephrology; European Renal Association; International Society of Nephrology. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol*. 2024, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>.