



Síndrome metabólico cardiorenal: mecanismos patogénicos

Cardio-renal metabolic syndrome: pathogenic mechanisms

Enrique Juan Díaz Greene,^{*,‡} Roxana Sánchez Arreguín,^{*,§,||}
Violeta Santibañez Silva,^{*,§} Sonia de Regules Silva^{*,¶}

Citar como: Díaz GEJ, Sánchez AR, Santibañez SV, de Regules SS. Síndrome metabólico cardiorenal: mecanismos patogénicos. Acta Med GA. 2025; 23 (4): 361-366. <https://dx.doi.org/10.35366/120522>

Resumen

El síndrome cardiorenal (SCR) es una enfermedad multiorgánica que incluye enfermedades que resultan en un aumento del volumen circulante por una interacción en la disfunción entre corazón, riñón y el síndrome metabólico (SM). El síndrome metabólico cardiorenal se define como un grupo de trastornos que incluye la presencia de diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca que se asocia a morbilidad y mortalidad relevantes, ya que los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen una prevalencia cuatro veces mayor de diabetes tipo 2 (20%) y ésta a su vez duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). De igual forma, la prevalencia de enfermedad renal crónica aumenta al 40% en personas con diabetes tipo 2 y al 50% en pacientes con insuficiencia cardíaca. Dentro de su fisiopatología coexisten varios desórdenes hemodinámicos (cambios en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, aumento de la presión venosa central, deterioro del gasto cardíaco y sobrecarga de fluidos) con desórdenes metabólicos, neurohormonales e inflamatorios (degeneración aterosclerótica, especies reactivas de oxígeno [ERO], producción de óxido nítrico, disfunción endotelial y fibrosis de tejido) que llevan a un deterioro de la perfusión sistémica y aumento de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: diabetes, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorenal.

Abstract

Cardiorenal syndrome (CRS) is a multi-organ disease that includes conditions resulting in increased circulating volume due to the interaction between dysfunctions of the heart, kidneys, and metabolic syndrome (MS). Cardiorenal metabolic syndrome is defined as a group of disorders that includes the presence of type 2 diabetes, chronic kidney disease, and heart failure, which are associated with significant morbidity and mortality since patients with heart failure have a four-fold higher prevalence of type 2 diabetes (20%), which in turn doubles the risk of cardiovascular disease (CVD). Similarly, the prevalence of chronic kidney disease increases to 40% in people with type 2 diabetes and 50% in patients with heart failure. Its pathophysiology involves various hemodynamic disorders (changes in systemic and pulmonary vascular resistances, increased central venous pressure, impaired cardiac output, and fluid overload) along with metabolic, neurohormonal, and inflammatory disorders (atherosclerotic degeneration, reactive oxygen species [ROS], nitric oxide production, endothelial dysfunction, and tissue fibrosis) that lead to impaired systemic perfusion and increased cardiovascular risk.

Keywords: diabetes, chronic kidney disease, heart failure, cardiorenal syndrome.

* Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México, México.

‡ Profesor titular de Medicina Interna. ORCID: 0000-0003-2449-9662

§ Médico pasante de servicio social.

¶ Médico internista. Nutrición clínica.

|| ORCID: 0009-0009-9198-0844

Correspondencia:

Roxana Sánchez Arreguín

Correo electrónico: rox190397@hotmail.com

Recibido: 09-06-2024. Aceptado: 18-07-2024.



Abreviaturas:

AGE = finales de glicación avanzada
 AHA = *American Heart Association*
 ATP = adenosín trifosfato
 AVP = arginina vasopresina
 β 2M = β 2-microalbuminuria
 BNP = péptido natriurético
 cTnI = troponina I cardíaca
 EDRF = factor relajante derivado de endotelio
 ERC = enfermedad renal crónica
 ERO = especies reactivas de oxígeno
 ECV = enfermedad cardiovascular
 HDL = *High Density Lipoprotein*
 IC = insuficiencia cardíaca
 IRA = insuficiencia renal aguda
 iSGLT2 = inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
 KIM-1 = molécula 1 de lesión renal
 L-FABP = proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático
 NGAL = lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos
 NT-proBNP = péptido natriurético N-terminal
 PIIINP = péptido N-terminal de colágeno tipo III
 SCR = síndrome cardiorrenal
 SM = síndrome metabólico
 SNS = sistema nervioso simpático
 SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona
 TFG = tasa de filtrado glomerular
 TIMP 1 = inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la diabetes es una patología considerada como emergencia sanitaria debido a su impacto socioeconómico en los sistemas de salud y su fuerte asociación con otras enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal crónica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad arterial periférica.¹ De igual manera, se ha observado un incremento en la asociación entre entidades como la diabetes, la insuficiencia cardíaca (IC) y la enfermedad renal crónica (ERC), introduciendo el término de síndrome metabólico cardiorrenal. Se reportan cifras de 500 millones de diabéticos, 64 millones de personas con insuficiencia cardíaca y 700 millones con enfermedad renal crónica, considerándose una pandemia actual.²

La susceptibilidad a padecer una enfermedad crónica está principalmente relacionada con el medio ambiente y factores de riesgo como la mala nutrición, inactividad física, la adiposidad y el estrés, además, se ha asociado la desorganización circadiana con mayor riesgo de enfermedad cardiorrenal y síndrome metabólico.³ El síndrome cardiorrenal (SCR) es una enfermedad multiorgánica que incluye todo un espectro de enfermedades que resultan en un aumento del volumen circulante por una interacción en la disfunción entre corazón y riñón, ya sea de manera aguda o crónica.⁴ Por otra parte, el síndrome metabólico (SM) incluye diversos componentes como obesidad abdominal,

triglicéridos séricos elevados, colesterol HDL (del inglés *High Density Lipoprotein*) bajo, presión arterial elevada y glucosa en ayunas elevada, los cuales aumentan el riesgo cardiovascular y la mortalidad.⁵

La incidencia del síndrome metabólico varía de acuerdo con diversos factores como el nivel socioeconómico bajo que se asocia con un mayor riesgo, por el contrario, un nivel socioeconómico alto tiene mayor probabilidad de remisión del SM.⁵ La presencia de SM en pacientes hospitalizados se asocia con mayor mortalidad, así como rehospitalizaciones frecuentes.⁶ En Estado Unidos, 20-30% de los pacientes admitidos en hospitalización por falla cardíaca descompensada, sufrirá una disminución en la función renal mientras esté hospitalizado y 40-60% de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tienen enfermedad renal crónica.^{4,7}

DEFINICIÓN

Síndrome cardiorrenal: enfermedad multiorgánica que involucra mecanismos hemodinámicos, neurohormonales e inflamatorios resultantes de la interacción entre el corazón y el riñón.⁸

Síndrome metabólico cardiorrenal: grupo de trastornos que incluye la presencia de diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca.⁹

De acuerdo con la *American Heart Association* (AHA), el síndrome cardiovascular-renal-metabólico se define como “un trastorno de salud atribuible a las conexiones entre la obesidad, la diabetes, la enfermedad renal crónica y la enfermedad cardiovascular (ECV), incluida la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica”, así mismo, la AHA nos menciona que este trastorno conlleva diferentes interacciones fisiopatológicas que conducen a disfunción multiorgánica con aumento de riesgo cardiovascular (*Tabla 1*).²

FISIOPATOLOGÍA

El fenotipo en esta entidad es variable, ya que coexisten varios desórdenes hemodinámicos (cambios en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, aumento de la presión venosa central, deterioro del gasto cardíaco y sobrecarga de fluidos) y coexisten con desórdenes metabólicos, neurohormonales e inflamatorios (degeneración aterosclerótica, ERO, producción de óxido nítrico, disfunción endotelial y fibrosis de tejido) que llevan a un deterioro de la perfusión sistémica (*Figura 1*).^{4,6,10}

Principales mecanismos involucrados en la patogénesis

Mecanismo hemodinámico: la insuficiencia cardíaca descompensada genera incremento en el volumen, ocasionan-

Tabla 1: Diferentes estadios del síndrome metabólico cardiorrenal.

Estadio	Definición
Etapa 0: sin factores de riesgo	Individuos con IMC normal, normoglucemia, normotensión, perfil lipídico normal y sin evidencia de ERC o ECV
Etapa 1: adiposidad excesiva	Individuos con sobrepeso u obesidad sin otros factores de riesgo metabólico o con IMC > 25 kg/m ² o circunferencia de cintura > 88/102 cm en mujeres/hombres o glucosa en sangre en ayunas > 100-124 mg/dL o HbA1c 5.7-6.4%
Etapa 2: factores de riesgo metabólico y ERC	Individuos con factores de riesgo metabólico como hipertrigliceridemia > 135 mg/dL, hipertensión, diabetes o ERC
Etapa 3: ECV subclínica	IC subclínica (NT-proBNP > 125 pg/mL) en individuos con adiposidad excesiva, otros factores de riesgo metabólico o ERC
Etapa 4: ECV clínica	Enfermedad coronaria, IC, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular en individuos con adiposidad excesiva, otros factores de riesgo metabólico o ERC 4a: sin insuficiencia renal 4b: insuficiencia renal presente

ECV = enfermedad cardiovascular. ERC = enfermedad renal crónica. HbA1c = hemoglobina glucosilada. IC = insuficiencia cardíaca. IMC = índice de masa corporal. NT-proBNP = péptido natriurético N-terminal. Adaptada de: Ndumele CE et al.¹⁸

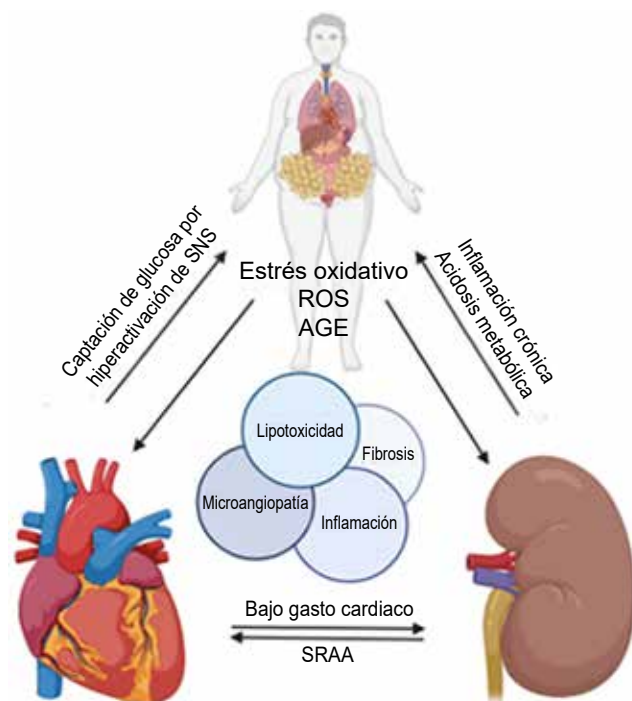


Figura 1: Esquema que muestra algunos mecanismos patogénicos de interrelación entre los sistemas metabólico, cardiovascular y renal.

AGE = productos finales de glicación avanzada. ROS = especies reactivas de oxígeno. SNS = sistema nervioso simpático. SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona.

Adaptada de: Marassi M et al.¹ y Ricciardi CA et al.⁸

do congestión venosa (por falla de la presión venosa central) que resulta en la disfunción renal por reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular. Por otra parte, hay disminución en la producción de la orina, que conlleva aumento de vasoconstrictores que contribuyen a la hipoperfusión renal, afectando el eje cardiorrenal, la retención de sodio y agua y la regulación positiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona exacerbando la hipertensión, aumentando la pre y postcarga cardíaca. La secreción de renina por las células del aparato yuxtaglomerular provoca retención de sodio y aumento de la congestión vascular empeorando la insuficiencia cardíaca.^{2,4,8}

Disregulación neurohormonal: la enfermedad cardíaca y renal se caracterizan por la hiperactivación del sistema nervioso simpático con una respuesta compensatoria de las fases agudas de la enfermedad cardiovascular que, a largo plazo, genera efectos cardio y nefrotóxicos. Esta hiperactividad es causada por la hipoperfusión del tejido periférico, aumentando la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular. Así mismo, la renina es estimulada por la reducción de la presión hidrostática en las arteriolas aferentes del glomérulo, y disminución de sodio en la mácula densa, lo que ocasiona aumento de producción de angiotensina II, generando vasoconstricción de la arteria renal eferente, aumentando la presión hidrostática en el glomérulo para mantener la tasa de filtrado glomerular (TFG) estable y disminuyendo la presión hidrostática peritubular, mejorando la reabsorción de Na en túbulo proximal;

la angiotensina II en el corazón promueve el proceso de remodelamiento y fibrosis.^{2,4}

En la ERC, la hiperactivación simpática causa desensibilización de los receptores cardíacos β -adrenérgicos, el aclaramiento de las catecolaminas se reduce, y se deteriora la TFG, progresando a la falla cardíaca. También hay una alteración de la homeostasis del calcio en el corazón, aumentando la hipertrofia y generando apoptosis de los miocitos, con aumento de la cronicidad del remodelamiento cardíaco.

Disfunción endotelial y aterosclerosis: la disregulación neurohormonal y la acumulación de toxinas urémicas contribuyen al desarrollo de estrés oxidativo con aumento de la concentración de ERO, llevando a daño celular y disfunción endotelial, esta última es un marcador temprano de aterosclerosis. El estrés oxidativo se relaciona con lesión isquémica y congestión venosa que reduce la oxidación de los ácidos grasos, favoreciendo la glucólisis en los miocitos, liberando ácidos grasos libres y probable lipotoxicidad. También se reduce la producción de adenosín trifosfato (ATP) que hace susceptible la hipoxemia y apoptosis.

La acción antiinflamatoria y antioxidante, y la regulación del tono vascular del factor relajante derivado de endotelio (EDRF) son desregulados tanto en falla cardíaca como en ERC independientemente uno del otro. En el SCR la enfermedad vascular aterosclerótica, así como la enfermedad arterial coronaria isquémica son causa de falla cardíaca y falla renal por isquemia.^{4,7}

La inflamación prolongada induce anemia en individuos predispuestos, esta anemia es una característica común en ERC e insuficiencia cardíaca (IC), en el 5-55% de los casos lleva a SCR por liberación reducida de oxígeno, reducción de agentes antioxidantes sintetizados por los glóbulos rojos, activación del sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), arginina vasopresina (AVP) por la isquemia de tejido que lleva a vasoconstricción, retención de agua y sodio y congestión venosa.^{4,10}

Resumiendo lo anterior, podríamos decir que los principales factores en la fisiopatología son: cambios en las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, aumento en la presión venosa central, deterioro del gasto cardíaco, sobrecarga hemodinámica, disfunción relacionada con isquemia y remodelamiento ventricular.¹¹

DIAGNÓSTICO

Para la detección del síndrome cardiorrenal, se emplean diferentes marcadores séricos que, al elevarse, nos hablan de lesión miocárdica como precursora de IC, como el péptido natriurético (BNP), el péptido natriurético N-terminal (NT-proBNP), el sulfato de indoxilo, la troponina I cardíaca (cTnI) y el péptido N-terminal de colágeno tipo

III (PIIINP).¹² Así mismo, los principales marcadores y los mayormente utilizados para detectar lesión renal es la medición de creatinina sérica, la albuminuria, la cistatina c y la TFG.¹²

En los últimos años, se han buscado nuevos marcadores que ayuden a la detección del síndrome cardiorrenal, dentro de las opciones estudiadas se ha observado que pacientes con un aumento del grosor del ventrículo izquierdo muestran niveles altos de hepcidina sérica. Otro marcador es la galectina-3, la cual demostró un aumento en pacientes con insuficiencia renal progresiva, finalmente, la cofilina-1 urinaria ha demostrado ser un biomarcador de daño renal y se encuentra relacionada con la gravedad de la IC, demostrando que una elevación de este biomarcador predice la ocurrencia de SCR.⁴

Dentro de los métodos diagnósticos que continúan en estudio, se conoce que en el SCR los biomarcadores urinarios como angiotensinógeno, enzima N-acetil- β -D-glucosaminidasa urinaria, lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL), interleucina 18, troponina I de alta sensibilidad y molécula 1 de lesión renal (KIM-1) medido al momento del diagnóstico demostraron mejor estratificación en determinar qué pacientes tendrán efectos adversos. NGAL es el preferido por su sensibilidad y especificidad urinaria, ya que anticipa aumento de creatinina. Aunque existe aún controversia en la eficacia, ya que algunos posterior a terapia disminuyen mientras que otros no.⁴

Se ha demostrado que la gravedad del síndrome cardiorrenal se relaciona con los niveles de β 2-microalbuminuria (β 2M) y del inhibidor tisular de las metaloproteinasas 1 (TIMP 1). El nivel urinario de la proteína fijadora de ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP), una proteína expresada por las células del túbulo proximal del hígado y del riñón, es mayor en pacientes con IC asociada con insuficiencia renal aguda (IRA), y es la única que se ha encontrado que es un predictor independiente de IRA.⁴

Una de las maneras de observar el efecto del aumento de la congestión vascular es por medio del índice cardíaco, el cual es un parámetro hemodinámico que relaciona el gasto cardíaco con la masa del paciente, el rango va de 2.5 a 4 L/min/m². Un índice cardíaco reducido nos habla de un flujo sanguíneo renal inadecuado y una mala perfusión renal, lo que significa una TFG reducida.⁴

MANEJO

Para mejorar el pronóstico de los pacientes con síndrome metabólico cardiorrenal es necesario un abordaje multidisciplinario. Dentro de los fármacos utilizados, el uso de las nuevas clases de antidiabéticos son una buena opción, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los GLP-1, que han demostrado una

reducción del riesgo cardiovascular y renal en pacientes con diabetes.¹³ Otras opciones terapéuticas son los antagonistas clásicos de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos como la finerenona.^{13,14}

Los iSGLT2 disminuyen la glucosa sanguínea de manera independiente a la insulina, pues inhiben la reabsorción de glucosa y sodio en los túbulos proximales, lo que mantiene el suministro de sodio a la mácula densa, aumentando la eliminación renal de glucosa, y generan protección renal al disminuir la hipertensión glomerular, modulando el tono vascular pre y postglomerular, con efectos pleiotrópicos y restauración de la homeostasis del sodio/líquido, homeostasis de calcio/fosfato, niveles de magnesio, retroalimentación glomerular tubular y metabolismo energético.^{15,16} Se ha observado que los iSGLT2 ayudan a disminuir las concentraciones de ácido úrico, que se asocia con mayor riesgo de hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica en concentraciones altas.¹⁶

En cuanto a los inhibidores del receptor GLP-1, diversas investigaciones han estudiado su eficacia en la reducción de la mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes, mostrando un mejor efecto en aquellos pacientes que tienen antecedente de enfermedad cardiovascular, no obstante, los GLP-1 muestran una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca de hasta 10% y una reducción de la mortalidad del 12%. De igual manera, ha demostrado mejorar niveles de hemoglobina

glicosilada, la presión arterial, relación albúmina/creatinina y otros efectos hemodinámicos favorables.¹⁷

Otro medicamento que se utiliza como protector cardiorenal es la finerenona, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides no esteroideos, que ha demostrado disminuir la expresión de factores proinflamatorios y profibróticos, reduciendo el riesgo cardiovascular. Por otra parte, ha demostrado reducir el depósito de macrófagos perinéricos, reduciendo la proteinuria y la fibrosis tubulointersticial, ejerciendo un efecto nefroprotector.¹⁸

Recientes investigaciones en humanos y en modelos animales han mostrado que la bilirrubina mejora la disfunción cardiorenal y metabólica, ya que al parecer la bilirrubina actúa como una hormona capaz de activar receptores nucleares y favorecer el metabolismo lipídico, lo que explica sus acciones protectoras. En el corazón los niveles más altos de bilirrubina sérica se asocian con mejoras en la remodelación del ventrículo izquierdo. Existe una relación negativa entre los niveles de bilirrubina sérica y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, los niveles ligeramente elevados de bilirrubina no conjugada tienen impacto negativo en la activación plaquetaria. Existen otros posibles efectos beneficiosos con la vía de la bilirrubina tanto para cardioprotección y nefroprotección. Se ha demostrado que la bilirrubina protege contra varias complicaciones de la diabetes, incluida la nefropatía diabética y la retinopatía (Figura 2).^{13,14}

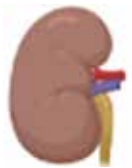
	iSGLT2	GLP-1	Finerenona
	Disminuye la fibrosis	Disminución de hipertensión arterial	Disminución de factores profibróticos
	Disminuye hipertensión glomerular	Disminución de la relación albúmina/creatinina	Reducción de proteinuria y fibrosis tubulointersticial
	Inhibe reabsorción de glucosa y sodio en túbulo proximal	Disminuye niveles de hemoglobina glicosilada	Disminución de factores proinflamatorios

Figura 2: Principales mecanismos por los cuales los fármacos ayudan en el manejo del síndrome metabólico cardiorenal. GLP-1 = inhibidores del receptor GLP-1. iSGLT2 = inhibidores de SGLT2.

Adaptada de: Méndez Fernández AB et al.,⁵ Hinds TD Jr et al.,¹² Hou YC et al.,¹³ Bailey CJ.,¹⁴ Giugliano D et al.¹⁶ y Lv R et al.¹⁷

CONCLUSIONES

El término de síndrome metabólico cardiorrenal está compuesto por una disfunción tanto cardíaca como renal en el contexto de pacientes que tienen alteraciones crónicas como la diabetes, obesidad o hiperinsulinismo; es importante darle mayor importancia a los procesos fisiopatológicos que relacionan estos tres sistemas para lograr identificar y tratar oportunamente a aquellos pacientes que clasifiquen dentro de este síndrome. Si bien, hay infinidad de mecanismos por los que se relaciona la aparición de la falla de uno de estos órganos con los otros dos, los principales datos a recordar es que el estado hiperglucémico genera un excesivo flujo de glucosa intracelular, creando una producción de superóxido mitocondrial y estrés oxidativo, con la generación de ERO y productos finales de glicación avanzada (AGE), que a su vez generan daño en el corazón, vasos sanguíneos y riñón, por lo que en presencia de un síndrome cardiorrenal, debemos contemplar si existe este estado hiperglucémico para complementar el conocimiento.

Al ser patologías frecuentes la IC, ERC y la diabetes dentro de la población mexicana, el entendimiento de esta fisiopatología es crucial para todo médico. Dentro del diagnóstico, se encuentran diferentes biomarcadores que nos pueden ayudar a detectar daño renal, cardíaco y metabólico, no obstante, los más utilizados en la actualidad son el BNP y NT-proBNP que hablan de lesión miocárdica, no obstante, aún falta poder complementar el abordaje para el daño renal y la asociación con síndrome metabólico.

Dentro del manejo, los diferentes fármacos que se emplean han demostrado tener intervenciones en los tres sistemas involucrados del síndrome metabólico cardiorrenal, otorgando un manejo más sencillo, aunado a los cuidados básicos de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023; 22 (1): 195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x.
2. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D et al. Cardiorenal syndrome: new pathways and novel biomarkers. *Biomolecules*. 2021; 11 (11): 1581. doi: 10.3390/biom11111581.
3. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiol Res*. 2020; 11 (2): 76-88. doi: 10.14740/cr955.
4. Mattina A, Argano C, Brunori G, Lupo U, Raspanti M, Lo Monaco M et al. Clinical complexity and diabetes: a multidimensional approach for the management of cardiorenal metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022; 32 (12): 2730-2738. doi: 10.1016/j.numecd.2022.09.008.
5. Méndez Fernández AB, Vergara Arana A, Olivella San Emeterio A, Azancot Rivero MA, Soriano Colome T, Soler Romeo MJ. Cardiorenal syndrome and diabetes: an evil pairing. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1185707. doi: 10.3389/fcvm.2023.1185707.
6. Poplawski J, Radmilovic A, Montina TD, Metz GAS. Cardiorenal metabolic biomarkers link early life stress to risk of non-communicable diseases and adverse mental health outcomes. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 13295. doi: 10.1038/s41598-020-69866-3.
7. Akiyama H, Nishimura A, Morita N, Yajima T. Evolution of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors from a glucose-lowering drug to a pivotal therapeutic agent for cardio-renal-metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1111984. doi: 10.3389/fendo.2023.1111984.
8. Ricciardi CA, Gnudi L. Vascular growth factors as potential new treatment in cardiorenal syndrome in diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51 (9): e13579. doi: 10.1111/eci.13579.
9. Hoveling LA, Liefbroer AC, Bültmann U, Smidt N. Understanding socioeconomic differences in metabolic syndrome remission among adults: what is the mediating role of health behaviors? *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021; 18 (1): 147. doi: 10.1186/s12966-021-01217-5.
10. Kosiorek A, Biegus J, Rozentryt P, Hurkacz M, Zymliński R. Cardiorenal syndrome: Decongestion in heart failure across wide spectrum of kidney pathophysiology. *Adv Clin Exp Med*. 2022; 31 (4): 445-455. doi: 10.17219/acem/144327.
11. Morales Villegas EC. El síndrome metabólico cardiovascular renal: una reconstrucción del concepto de síndrome metabólico impulsada por la evidencia terapéutica 2013-2023 [Internet]. Aguascalientes: Centro de Investigación Cardiometafóica de Aguascalientes; 2023. Disponible en: <http://academiaelcic.com/el-sindrome-metabolico-cardiovascular-renal/>
12. Hinds TD Jr, Stec DE. Bilirubin safeguards cardiorenal and metabolic diseases: a protective role in health. *Curr Hypertens Rep*. 2019; 21 (11): 87. doi: 10.1007/s11906-019-0994-z.
13. Hou YC, Zheng CM, Yen TH, Lu KC. Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitor on Cardiorenal Protection. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (21): 7833. doi: 10.3390/ijms21217833.
14. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21 (6): 1291-1298. doi: 10.1111/dom.13670.
15. D'Elia JA, Bayliss GP, Weinrauch LA. The diabetic cardiorenal nexus. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 7351. doi: 10.3390/ijms23137351.
16. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20 (1): 189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8.
17. Lv R, Xu L, Che L, Liu S, Wang Y, Dong B. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1125693. doi: 10.3389/fendo.2023.1125693.
18. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al. Salud cardiovascular, renal y metabólica: un consejo presidencial de la Asociación Americana del Corazón. *Circulación*. 2023; 148 (20): 1606-1635. doi: 10.1161/cir.0000000000001184.

Si desea consultar los datos complementarios de este artículo, favor de dirigirse a editorial.actamedica@saludangeles.mx