



<https://doi.org/10.24245/mim.v42id.11000>

Evolución del síndrome metabólico: revisión de la historia, definición y criterios diagnósticos

Evolution of metabolic syndrome: review of history, definition, and diagnostic criteria.

Víctor Hugco Córdova Pluma,¹ Eva María Perusquía Frías,² Luis Montiel López,³ Laura Angélica Luckie Duque,⁴ Virginia Hipólita Sánchez Hernández,⁵ José Enrique Cruz Aranda⁶

Resumen

El síndrome metabólico agrupa obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes, cuyas raíces históricas se remontan a la antigüedad, aunque su reconocimiento como enfermedad es reciente. El concepto evolucionó con múltiples definiciones; destaca el papel central de la resistencia a la insulina y la influencia de factores genéticos, ambientales y epigenéticos. El síndrome metabólico es multifactorial: la obesidad central, la disfunción hepática (MASLD/MASH), la inflamación crónica, la hiperuricemia, los cambios protrombóticos y la alteración de la microbiota intestinal contribuyen a su compleja fisiopatología. Los criterios diagnósticos varían entre organizaciones (OMS, ATP III, AACE, IDF), pero coinciden en la importancia de identificar los factores de riesgo combinados. El enfoque actual reconoce la influencia de la nutrición, el ambiente y el estilo de vida, además de la interacción genes-ambiente desde etapas tempranas (epigenética), lo que explica la heterogeneidad clínica. Asimismo, la disfunción metabólica no solo afecta al corazón y al riñón (constructo cardio-nefro-metabólico), sino también al hígado, cerebro, sistema inmunológico y endocrino, lo que refleja la multimorbilidad y la necesidad de una visión integradora. La intervención temprana y personalizada, basada en mecanismos fisiopatológicos y epigenéticos, es decisiva para prevenir y tratar el síndrome metabólico de manera efectiva, superando los límites de criterios estáticos y fenotípicos tradicionales.

PALABRAS CLAVE: Síndrome metabólico; obesidad; hipertensión; dislipidemia; diabetes; epigenética; nutrición.

Abstract

Metabolic syndrome encompasses obesity, hypertension, dyslipidaemia and diabetes. Although its historical roots date back to ancient times, it has only recently been recognised as a disease. The concept has evolved to encompass multiple definitions, with the central role of insulin resistance and the influence of genetic, environmental, and epigenetic factors standing out. Metabolic syndrome is multifactorial, with central obesity, liver dysfunction (MASLD/MASH), chronic inflammation, hyperuricaemia, prothrombotic changes and altered gut microbiota all contributing to its complex pathophysiology. Although diagnostic criteria vary between organisations (WHO, ATP III, AACE, IDF), they all agree on the importance of identifying combined risk factors. The current approach recognises the influence of nutrition, the environment and lifestyle, as well as gene-environment interaction from early stages (epigenetics), which explains clinical heterogeneity. Furthermore, metabolic dysfunction affects not only the heart and kidneys (the cardio-nephro-metabolic construct), but also the liver, brain, immune system and endocrine system. This reflects multimorbidity and the need for an integrative approach. Early, personalised intervention based on pathophysiological and epigenetic mechanisms is crucial for the effective prevention and treatment of metabolic syndrome, overcoming the limitations of traditional static and phenotypic criteria.

KEYWORDS: Metabolic syndrome; Obesity; Hypertension; Dyslipidemia; Diabetes; Epigenetics; Nutrition.

¹Médico internista, Unidad de Neurociencias, Hospital Ángeles México, Ciudad de México.

²Médica internista, Clínica de Salud del Valle de Salinas, California, USA.

³Médico internista, maestro en ciencias, servicio de medicina interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

⁴Médica internista con especialista en obesidad.

⁵Médica internista, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

⁶Médico internista y geriatra, profesor de asignatura, Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México.

Todos los autores son miembros del Grupo Internacional de Expertos para el Estudio del Síndrome Metabólico.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6105-3980>

<https://orcid.org/0000-0003-2611-6485>

<https://orcid.org/0009-0004-2249-597X>

<https://orcid.org/0000-0003-4978-9930>

Recibido: enero 2026

Aceptado: febrero 2026

Correspondencia

Víctor Hugco Córdova Pluma

vhcordova@hugcocordova.org

Este artículo debe citarse como:

Córdova-Pluma VH, Perusquía-Frías EM, Montiel-López L, Luckie-Duque LA, Sánchez-Hernández VH, Cruz-Aranda JE. Evolución del síndrome metabólico: revisión de la historia, definición y criterios diagnósticos. Med Int Méx; 2026; 42: e11000.

ANTECEDENTES

Según lo descrito en el artículo “Breve crónica de la definición del síndrome metabólico”, la conceptualización del síndrome metabólico se originó a partir de cuatro elementos fundamentales: obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes, todos reconocidos históricamente como afecciones relevantes para la salud.¹

Respecto a la obesidad, Hipócrates (460-370 aC) ya señalaba que “la muerte súbita es más común en los que son naturalmente gordos”, relacionándola adicionalmente con infertilidad y fatiga. Sin embargo, fue hasta 1930, cuando estudios actuariales y el sector asegurador aceptaron la obesidad como un problema de salud asociado con el aumento de la mortalidad.²

La hipertensión, identificada históricamente como “la enfermedad del pulso fuerte”, fue tratada mediante acupuntura, flebotomía y sanguijuelas desde aproximadamente el año 2600 aC. Sin embargo, no fue hasta 1896, con la contribución de Riva-Rocci y la invención del esfigmomanómetro, que se reconoció como una enfermedad. Posteriormente, en 1913, Janeway la definió como “enfermedad vascular hipertensiva”.^{3,4}

En cuanto a la dislipidemia, su origen data de 1769 cuando Poulletier de la Salle aisló el colesterol por primera vez, seguido por los análisis químicos realizados por Michel-Eugène Chevreul en 1815. Fue durante el siglo XIX cuando la investigación científica estableció la asociación entre el colesterol elevado y las enfermedades arteriales (aterogénesis), lo que culminó con el inicio en 1948 del “Estudio del Corazón de Framingham”, que demostró en 1961 la relación entre las concentraciones de colesterol, la presión arterial y las alteraciones electrocardiográficas con el aumento del riesgo de enfermedad cardíaca.⁵

En lo que respecta a la diabetes mellitus, el primer registro histórico data del año 1552 aC, en el Papiro de Ebers, donde el médico egipcio Hesy-Ra describió una afección caracterizada por poliuria acompañada de pérdida de peso. Posteriormente, en el año 600 aC, Sushruta definió esta enfermedad como un padecimiento asociado con una producción excesiva de orina dulce, denominándola *madhumeha*, cuyo significado es “orina semejante a miel”.^{6,7} Por su parte, Areteo de Capadocia realizó la primera descripción médica integral de esta enfermedad alrededor del año 120 dC, utilizando el término “diabetes”, derivado del griego “diabaino” (sifón), en alusión a la abundante emisión urinaria consecuencia del efecto osmótico de la glucosa en el sistema renal.

El vocablo “mellitus”, que significa “de sabor a miel”, fue introducido por el médico inglés Thomas Willis (1621-1675) tras sus estudios organolépticos de la orina de pacientes, aunque observaciones similares ya habían sido documentadas por civilizaciones como la griega clásica, egipcia, china, india y persa.⁸

La relación entre diabetes y enfermedad cardiovascular es antigua; Sushruta en la India ya vinculaba la diabetes con la obesidad y con problemas cardíacos en el año 600 aC.^{6,9}

Historia del síndrome metabólico

La asociación entre los distintos componentes que integran esta enfermedad ha sido reconocida desde tiempos antiguos. En la época moderna, diversos autores, entre 1875 y la década de 1980, analizaron este síndrome utilizando diferentes denominaciones para referirse a la misma afección. **Cuadro 1**

En 1977, Haller introdujo el término “síndrome metabólico” para describir una relación entre obesidad, diabetes mellitus e hígado graso, así



Cuadro 1. Evolución de las denominaciones del síndrome metabólico

Nombre	Autor; año
Hipertensión-hiperglucemia-hiperuricemia	Kylin, 1923
Tri síndrome metabólico	Camus, 1966
Síndrome plurimetabólico	Avogaro y Crepaldi, 1967
Síndrome de afluencia	Mehnert y Kuhlmann, 1968
Síndrome metabólico	Hanefeld y Leonhardt, 1981
Obesidad diabetógena	Vague, 1987
Síndrome X	Reaven, 1988
El cuarteto de la muerte	Kaplan, 1989
Síndrome X plus	Serjenston y Zimmet, 1991
Síndrome de resistencia a la insulina	DeFronzo y Ferrannini, 1991
Diabesidad	Shafir, 1996
Síndrome de la grasa visceral	Matsuzawa, 1997

como los factores de riesgo asociados con la aterosclerosis. Posteriormente, en 1981, Hanefeld y Leonhardt emplearon dicho término para definir un padecimiento caracterizado por diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y trombofilia, considerados sobre una base genética y bajo influencias ambientales como la sobrealimentación, el sedentarismo y la aterosclerosis.¹⁰

En 1988, Gerald Reaven introdujo el término “síndrome X” durante su conferencia en Banting ante la American Diabetes Association, refiriéndose a la coexistencia frecuente de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, alteraciones en el metabolismo de los lípidos y resistencia a la insulina. Reaven denominó a este conjunto de enfermedades el “cuarteto de la muerte”, estableciendo la resistencia a la insulina como el mecanismo fisiopatológico subyacente común.¹¹

Posteriormente, en 1998, la Organización Mundial de la Salud formalizó la definición

funcional de este cuadro clínico con el nombre de “síndrome metabólico”, reemplazando así la denominación original de Reaven.^{12,13}

Breve historia de las definiciones

De acuerdo con la definición funcional propuesta por la Organización Mundial de la Salud para el síndrome metabólico, el equipo de estudio reconoció la relevancia central de la resistencia a la insulina e implementó criterios específicos para su diagnóstico (**Cuadro 2**). Puesto que la resistencia a la insulina resulta compleja de evaluar de manera directa, se consideraron válidos indicadores indirectos: glucosa alterada en ayunas, alteración de la glucosa postcarga oral y diabetes mellitus tipo 2. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener marcadores de resistencia a la insulina junto con al menos dos factores de riesgo adicionales: obesidad (identificada mediante el índice de masa corporal o la relación cintura-cadera), hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, baja concentración de colesterol HDL y microalbuminuria.

Ante la ausencia de criterios universalmente aceptados para definir los componentes del síndrome metabólico, diversos grupos de investigación han sugerido en las últimas décadas modificaciones en la terminología y los elemen-

Cuadro 2. Definición del síndrome metabólico en adultos. OMS 1999

Diabetes o intolerancia a la insulina o resistencia a la insulina más dos de los siguientes parámetros	
Dislipidemia	Triglicéridos 150 mg/dL o HDL menos de 35 mg/dL en hombres más de 37.7 mg/dL en mujeres
Hipertensión	Tensión arterial mayor de 140-90 mmHg o necesidad de medicamento
Obesidad	IMC mayor de 30 kg/m ² o ICC mayor de 90 cm en hombres ICC mayor de 85 cm en mujeres

HDL: colesterol de alta densidad (High density cholesterol); IMC: índice de masa corporal; ICC: índice cintura cadera.

tos diagnósticos considerados, basándose en los avances de la fisiopatología.

Entre los esfuerzos efectuados por diversos grupos de estudio sobresalen:

1. Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina. Se propone renombrar esta enfermedad como “síndrome de resistencia a la insulina”, abarcando a personas no diabéticas con hiperinsulinemia en ayuno junto con al menos dos de los parámetros siguientes: hiperglucemia (glucosa en ayuno ≥ 6.1 mmol/L), hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento), dislipidemia (triglicéridos > 2.0 mmol/L o colesterol HDL < 1.0 mmol/L o en tratamiento) y obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres). Los autores concluyeron que la obesidad determinada por índice de masa corporal no formaba parte del síndrome y que la microalbuminuria debía excluirse debido a la falta de relación con las concentraciones de insulina.¹⁴
2. Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Elevado en Sangre, propuesto por el Tercer Reporte del Programa Nacional de Educación del Colesterol (ATP III) en 2001, publicados como criterios ATP III en 2002.

Este comité eliminó la recomendación de medir, rutinariamente, la resistencia a la insulina (medida por insulina plasmática en ayunas), estados proinflamatorios (medidos por la proteína C reactiva), o estados protrombóticos (medidos por el fibrinógeno o PAI-1) asumiendo que la mayor parte de los pacientes con 3 o más criterios las tendrán, pero conservaron los 5 criterios mayores: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo,

presión arterial mayor de 130-85 mmHg y glucosa en ayuno mayor a 110 mg/dL.

Esta propuesta fue apoyada por los hallazgos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III).¹⁵

3. Asociación Americana de Endocrinólogos y Colegio Americano de Endocrinología 2003. Reconocen los criterios ATP III, pero añaden a la determinación de glucosa en ayunas la de glucosa 2 horas post carga oral y el índice de masa corporal como medida de obesidad. Este grupo considera a la obesidad un factor de riesgo entre otros y no como criterio. Además, excluyeron a los diabéticos de la definición y propusieron, igualmente, el nombre “síndrome de resistencia a la insulina-síndrome metabólico”.¹⁶
4. Federación Internacional de Diabetes. En el taller de junio de 2004 llegó a un consenso global (2020) que reconoce al síndrome metabólico con características comunes de: distribución anormal de grasa corporal, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, aumento en la presión arterial, un estado proinflamatorio con aumento de la proteína C reactiva y un estado protrombótico con aumento del inhibidor del plasminógeno 1 y el fibrinógeno.¹³

En 2006, la Federación publicó en *Lancet* nuevos criterios que denominó “estándares de platino” donde la obesidad es un componente central, con insistencia en que la mejor medida es el perímetro abdominal, por su alta correlación con la resistencia a la insulina.¹⁶

5. American Heart Association (AH) y el National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) publicaron sus criterios en 2005,



similares a los del ATP III, con insistencia en que deben cumplirse 3 de los 5 criterios: obesidad central por perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL bajo, presión arterial mayor de 130-85 mmHg, glucosa en ayunas elevada. Sobresale, además, que consideran que en personas con perímetro abdominal limítrofe (94-101 cm en hombres y 80-67 cm en mujeres) pueden exhibir características de resistencia a la insulina como: diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado con inicio antes de los 60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado grado, proteína C reactiva mayor a 3 mg/dL, microalbuminuria, glucemia poscarga oral alterada y apo B elevada.¹⁷

En el **Cuadro 3** se concentran los criterios de los diferentes grupos de estudio mencionados.

Nuevas consideraciones en síndrome metabólico

La discusión entre los distintos grupos de estudio ha evidenciado que los valores de corte carecen de una definición precisa y bases para incluir o excluir ciertos criterios que no se encuentran claramente establecidos. Asimismo, diversos estudios han señalado que el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con el síndrome metabólico no sería superior a la suma de los riesgos individuales de sus componentes, que requieren tratamiento intensivo por separado; en consecuencia, diagnosticar el síndrome como tal podría carecer de utilidad clínica.¹⁸

Durante la última década, los avances tecnológicos y en el conocimiento científico han permitido identificar la relevancia de otros elementos previamente no considerados, consolidando así al síndrome metabólico como un problema de salud complejo y multifactorial.

Las definiciones vigentes del síndrome metabólico, si bien resultan útiles en la práctica

clínica, se enfocan principalmente en umbrales bioquímicos y antropométricos que no reflejan adecuadamente los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Es posible observar que pacientes con criterios similares pueden tener antecedentes clínicos disímiles, lo que indica que factores no contemplados en la definición clásica influyen de manera significativa en la evolución del riesgo cardiometabólico.¹⁹ Además, el procedimiento tradicional tiende a conceptualizar al síndrome como una afección estática, cuando en realidad corresponde a un proceso dinámico, influido de manera continua por la nutrición, la actividad física, el estrés psicosocial, el sueño y la exposición a factores ambientales adversos.²⁰

La resistencia a la insulina continúa considerándose el principal factor relacionado con las alteraciones observadas en el síndrome metabólico. Sin embargo, las investigaciones recientes destacan la participación fundamental de mecanismos moleculares aún no esclarecidos, así como la relevancia del metabolismo posprandial, que puede contribuir al aumento del estrés oxidativo y la inflamación, ambos procesos involucrados en la génesis y avance del síndrome.

Entre los mecanismos moleculares asociados con la resistencia a la insulina se incluyen: malnutrición fetal y bajo peso al nacer, anomalías genéticas en una o más proteínas de la cascada de señalización de la insulina, disminución de las concentraciones de receptores de insulina, alteraciones en la actividad tirosina-cinasa en el músculo esquelético, defectos posreceptor, alteraciones en la señalización de PI3-cinasa, lo que genera una reducción en la translocación de GLUT-4 a la membrana plasmática, inflamación crónica, incrementos de fibrinógeno, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, así como elevación en las concentraciones de ácido úrico secundarias a dietas con alto contenido de fructosa.

Cuadro 3. Evolución histórica y definiciones del síndrome metabólico y constructos afines

Año	Autor/grupo	Término empleado	Criterios o componentes clave	Mecanismo central relevante	Comentario clínico breve
1988	Reaven	Síndrome X, resistencia a la insulina	Intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, dislipidemia, hipertensión	Resistencia a la insulina	Concepto pionero; difícil de aplicar por la necesidad de medir la resistencia a la insulina
1998	OMS	Síndrome metabólico	Diabetes, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina con más de 2 factores: obesidad, dislipidemia, hipertensión, microalbuminuria	Resistencia a la insulina y tolerancia alterada a la glucosa	Incluye microalbuminuria; complejo para uso rutinario
1999	EGIR	Síndrome de resistencia a la insulina	Resistencia a la insulina más anomalías de glucosa, obesidad central, dislipidemia, hipertensión	Resistencia a la insulina en población no diabética	Acentúa la fisiopatología, pero requiere mediciones específicas
2001 2005	ATP III / AHA – NHLBI	Síndrome metabólico	Obesidad central, triglicéridos altos, HDL bajo, hipertensión, glucosa en ayuno elevada	Agregado de factores de riesgo clásicos cardiometabólicos	Definición práctica, ampliamente utilizada; puntos de corte algo arbitrarios
2005	IDF	Síndrome metabólico (con hinchazón en obesidad central)	Obesidad central obligatoria con más de dos factores: triglicéridos, HDL, presión arterial, glucosa	Obesidad central como eje clínico principal	Otorga relevancia a la circunferencia de cintura; discusión de puntos de corte según la etnia
2005 2010	AHA / NHLBI	Síndrome metabólico armonizado	Cualquier combinación de más de 3 factores de riesgo (obesidad central, glucosa, lípidos, presión arterial)	Carga global de factores cardio metabólicos	Facilita la comparación de estudios; mantiene enfoque dicotómico
2023	AHA	Síndrome cardio-metabólico cardio-nefro-metabólico	Exceso adiposo, factores de riesgo metabólicos, ERC y ECV en un continuo de estadios	Eje integrado de obesidad, metabolismo, riñón y corazón	Introduce estratificación CKM y un enfoque a lo largo del curso de la vida

Asimismo, la leptina se ha relacionado como componente de disfunción hormonal y marcador de la cantidad de tejido adiposo corporal, con participación en la modulación de la acción y sensibilidad a la insulina, disminución de triglicéridos en adipocitos y como regulador hipotalámico de la saciedad.^{21,22}

Enseguida se examinan algunos de los factores relacionados con la disfunción metabólica que deben considerarse en el proceso de establecer una nueva definición para el síndrome metabólico:

La epigenética y su implicación en la clínica

En los últimos años, la epigenética se ha consolidado como un marco conceptual integrador que permite el análisis de la interacción entre factores ambientales, estilos de vida y predisposición genética en la modulación de la expresión génica y en la determinación del riesgo metabólico individual.²³ Considerar los procesos epigenéticos en la definición del síndrome metabólico no solo amplía su fundamento fisiopatológico, sino que también ofrece instrumentos para una medicina preventiva, dinámica y personalizada, lo que es



especialmente relevante para los profesionales de la salud.

La epigenética comprende modificaciones heredables y reversibles en la expresión génica que no involucran alteraciones en la secuencia del ADN. Los mecanismos epigenéticos principales abarcan la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de histonas y la regulación mediada por ARN no codificante, destacándose el papel de los microARN.²⁴

Estos mecanismos actúan como sensores biológicos del entorno, haciendo posible que los estímulos ambientales modifiquen las redes génicas relacionadas con el metabolismo de la glucosa y lípidos, la inflamación y la homeostasis energética. En el contexto del síndrome metabólico esa regulación epigenética explica cómo exposiciones crónicas, como las dietas hipercalóricas o el sedentarismo, pueden provocar alteraciones metabólicas persistentes.²⁵

Entre los principales aportes de la epigenética al entendimiento del síndrome metabólico destaca el concepto de programación temprana. Diversos estudios han evidenciado que la nutrición materna, la obesidad, la diabetes gestacional y el estrés intrauterino generan cambios epigenéticos duraderos en genes clave relacionados con el metabolismo.²⁶

Asimismo, existe evidencia que indica que factores ambientales, particularmente nutricionales, durante periodos de alta plasticidad genética, que comprenden los primeros 1000 días de vida, incluida la etapa gestacional, pueden predecir la salud futura. Esto sustenta la denominada "teoría de la nutrición temprana"; es decir, que una ingesta elevada de proteínas y baja en grasas durante este periodo se asocia con una desregulación del apetito a través de insulina y leptina, aumentando la prevalencia de obesidad por programación metabólica.²⁷

Las investigaciones recientes han evidenciado que las influencias materna y paterna contribuyen a la transmisión epigenética en la descendencia.²⁸ El padre puede transferir marcas epigenéticas al cigoto, como la metilación del ADN, modificaciones de histonas, ARN no codificante, factores que pueden heredarse por generaciones. De este modo, la línea paterna aporta elementos adicionales más allá de la información genética convencional.²⁹

Estas variaciones incrementan la predisposición a la obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia en etapas posteriores, incluso cuando las exposiciones ambientales son moderadas. Para el especialista, resulta indispensable integrar la historia perinatal y los determinantes tempranos de salud en la evaluación de pacientes con síndrome metabólico.³⁰

La obesidad, componente central del síndrome metabólico, se vincula con alteraciones epigenéticas en genes que regulan la adipogénesis, el almacenamiento energético y la secreción de adipocinas. Las investigaciones en tejido adiposo humano han revelado patrones específicos de metilación en genes como PPARC y ADIPOQ, relacionados con inflamación y resistencia a la insulina.³¹

La inflamación crónica de bajo grado, distintiva del síndrome metabólico, se mantiene mediante mecanismos epigenéticos que perpetúan la activación de macrófagos y la producción de citocinas proinflamatorias, circunstancia que favorece el daño vascular y eleva el riesgo cardiovascular.³²

La resistencia a la insulina constituye un elemento fisiopatológico clave del síndrome metabólico y se asocia, estrechamente, con modificaciones epigenéticas en el músculo esquelético, hígado y páncreas.³³ La hipermetilación de genes involucrados en la señalización de la insulina y el transporte de glucosa correlacionan con

menor sensibilidad a la insulina y avance hacia diabetes tipo 2.

Estos descubrimientos consolidan la noción de que el síndrome metabólico representa una manifestación de regulación génica alterada acumulada a través del tiempo, más allá de las modificaciones metabólicas contemporáneas.

Incluir aspectos epigenéticos en la definición del síndrome metabólico implica reconocerlo como un fenotipo dinámico resultante de la interacción continua entre genes y ambiente desde etapas tempranas de la vida hasta la adultez, lo que justifica la heterogeneidad clínica observada y hace posibles las definiciones basadas en riesgo biológico.³⁴

Para el médico especialista, esta perspectiva hace hincapié en la importancia de intervenciones tempranas y sostenidas en el estilo de vida, demostradas para inducir cambios epigenéticos favorables que mejoran el perfil metabólico y disminuyen el riesgo cardiovascular.

En síntesis, la epigenética es fundamental para comprender el síndrome metabólico y sus diversas manifestaciones clínicas. Integrarla en su definición permite superar enfoques exclusivamente fenotípicos, facilita un modelo más integrador, preventivo y personalizado. Este avance conceptual fortalece la participación del especialista en la gestión integral del riesgo metabólico a lo largo de la vida del paciente y constituye un paso esencial hacia una atención clínica más efectiva basada en mecanismos.³⁵

Enfermedad hepática esteatósica (MASLD) y esteatohepatitis (MASH) asociadas con disfunción metabólica

Uno de los procesos patológicos de mayor relevancia en el contexto del síndrome metabólico es la acumulación de grasa ectópica en los hepatocitos. La enfermedad de hígado graso representa

una afección multisistémica compleja, asociada con resistencia a la insulina, y constituye la manifestación hepática del síndrome metabólico.³⁵

Por años, la acumulación de grasa en el hígado se llamó NAFLD, en particular en personas sin consumo de alcohol.³⁶ En 1980, Ludwig y su grupo definieron NASH para casos con inflamación.³⁷ En 1986, Sacher y Thaler propusieron NAFLD como una categoría diferenciadora relacionada con enfermedades metabólicas.³⁸ En 2020, los especialistas adoptaron MASLD para enfermedad hepática vinculada con trastornos metabólicos, y MASH para casos con esteatosis, inflamación y evolución hacia fibrosis o cirrosis.^{38,39}

La prevalencia global de MASLD reportada en 2022 fue de 32.4%, convirtiéndose en la principal causa de enfermedad hepática mundial;⁴⁰ en América Latina alcanza hasta el 44.4%.⁴⁰ Existe una estrecha asociación con la pandemia de obesidad, porque aproximadamente el 50% de quienes tienen sobrepeso u obesidad resultan con MASLD, lo que confiere un riesgo hasta 3.5 veces superior al promedio.^{39,40,41} En sujetos con diabetes mellitus, el riesgo de padecer MASLD se duplica, lo que puede conducir, eventualmente, a carcinoma hepatocelular.^{42,43}

MASLD incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática y neoplasias intra y extrahepáticas, como el carcinoma hepatocelular.^{44,45} El hallazgo histopatológico más relevante es la balonización hepatocelular y la inflamación lobular observable en la biopsia.

Desde el enfoque molecular, la lipotoxicidad secundaria a disfunción del tejido adiposo es la teoría predominante de la génesis de resistencia a la insulina en el hígado.⁴⁶ Esto aumenta la expresión del gen SREBP1, favorece la acumulación de triacilglicerolos, producción de ceramidas, estrés del retículo endoplásmico y bloqueo de



la beta-oxidación, lo que resulta en esteatosis hepática por incremento en la movilización de ácidos grasos libres, inflamación, lipogénesis y gluconeogénesis de novo.^{47,48}

El incremento de grasa hepática ocurre por alteración en el equilibrio entre ácidos grasos, lipólisis y triglicéridos; para compensar, se eleva la secreción de VLDL y la beta-oxidación.^{48,49} La acumulación de lípidos origina lipotoxicidad, activa vías y señales relacionadas con el estrés oxidativo, transmite entre células mediante vesículas extracelulares o difusión, induce la muerte celular, la esteatosis, la inflamación y la fibrosis. El estrés oxidativo adicional, generado por esta grasa, daña las células hepáticas, exacerba la inflamación y la fibrosis hepática.⁵⁰

En la esteatohepatitis asociada con disfunción metabólica (MASH), la activación del sistema inmunológico y las citocinas, mediadas por ácidos grasos libres, provoca daño celular, vinculado además con alteraciones mitocondriales y activación del citocromo p450, lo que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y disfunción del peroxisoma, procesos elevados en enfermedad hepática y diabetes tipo 2, que contribuyen a un ambiente aterogénico.^{32,51}

La permanencia y avance de la inflamación resulta en fibrosis hepática, agravada por el aumento en marcadores inflamatorios ante la obesidad.⁵² Hay estudios que demuestran que la esteatosis induce la activación de la vía NF- κ B, lo que a su vez estimula la liberación de mediadores proinflamatorios: TGF- β , ligando Fas, TNF- α , leptina, IL-1 β , IL-6 e IL-8, todos contribuyentes a la aparición de la lesión hepatocelular mediada por ROS.⁵³ Un hígado esteatósico es particularmente vulnerable a la inflamación porque el exceso de grasa promueve el síndrome hepatocelular, incrementa la producción de ROS y satura las defensas antioxidantes.^{42,53}

La leptina, hormona liporreguladora, controla la homeostasis de los lípidos durante periodos de sobreesaturación nutricional, regula la homeostasis de ácidos grasos intracelulares y previene la lipotoxicidad. Si bien representa un mecanismo antiesteatósico, en pacientes obesos se observa hiperleptinemia y resistencia a la leptina, lo que conduce a lipotoxicidad y disfunción mitocondrial y facilita la aparición de esteatosis hepática.

Las variantes genéticas PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13 influyen en el desarrollo heterogéneo del hígado graso. PNPLA3 I148M y TM6SF2 E167K aumentan la acumulación de grasa hepática al modificar la movilización de triglicéridos y la secreción de VLDL, respectivamente. MBOAT7 y GCKR afectan el metabolismo lipídico y la síntesis de novo de lípidos, mientras HSD17B13 regula los lípidos y la señalización estrogénica. Estas variantes, junto con factores epigenéticos, predicen el avance a MASLD.⁵³

La microbiota y los factores intestinales

La microbiota intestinal está conformada por bacterias, hongos, arqueas y virus que desempeñan un papel fundamental en la regulación de procesos metabólicos y en el mantenimiento de la barrera epitelial. La disbiosis, definida como el desequilibrio de esta comunidad microbiana, puede afectar la homeostasis metabólica, la inflamación y la inmunidad mediante su interacción con metabolitos dietéticos.⁵⁷

Diversos estudios sugieren que la disbiosis podría estar implicada en la fisiopatogenia de la enfermedad hepática esteatósica asociada con disfunción metabólica (MASLD) porque la microbiota interviene en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas no digeridas que sirven de sustrato para la fermentación bacteriana.⁵⁸ Los microorganismos descomponen estos nutrientes en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta, que afectan el equilibrio energético, la regulación del apetito y la expre-

sión génica relacionada con el almacenamiento energético y la lipogénesis hepática.⁵⁸

Los ácidos grasos de cadena corta, generados a partir de la fermentación de fibra, modulan la captación de energía, la secreción de hormonas de saciedad y la homeostasis glucémica. Asimismo, el microbioma participa en el metabolismo de polifenoles, ácidos biliares y vitaminas, repercutiendo en la salud del huésped.

El desequilibrio microbiano puede facilitar la translocación bacteriana y la endotoxemia metabólica, lo que contribuye a la aparición de inflamación sistémica y resistencia a la insulina.⁵⁹ La dieta, los tratamientos con antibióticos, fármacos, consumo de alcohol, edad, afecciones gastrointestinales y el estilo de vida pueden inducir disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano, lo que aumenta la permeabilidad intestinal, la absorción de ácidos grasos y altera el metabolismo de ácidos biliares y favorece la aparición de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y daño hepático.⁶⁰

Por último, la disbiosis se asocia con una disminución en la diversidad y cantidad de microorganismos intestinales, modifica funciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas y promueve la acumulación de lípidos hepáticos en MASLD mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares.^{61,62}

El consumo de alimentos con elevado contenido de grasa y azúcar, junto con la disbiosis intestinal y las alteraciones metabólicas, contribuyen al desarrollo de MASLD y a la persistencia de un estado inflamatorio.⁶³ A medida que avanza MASLD, el microbioma intestinal aumenta en *Proteobacteria*, *Clostridium* y *Streptococcus* y disminuye en cantidad de bacterias benéficas, como *Eubacterium* y *Faecalibacterium*.⁶⁴

La evolución de MASLD hacia esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular está estrechamente relacionada con la disbiosis microbiana intestinal y la disfunción en el eje del intestino delgado.⁶⁵ Además, se ha observado una asociación entre la microbiota intestinal y la diabetes tipo 2 con el avance de la esteatohepatitis no alcohólica, aunque los mecanismos subyacentes aún requieren mayor elucidación. Las diferencias en la composición microbiana pueden afectar a pacientes con diabetes tipo 2 y esteatohepatitis no alcohólica, evidenciándose las bajas concentraciones de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y concentraciones altas de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Una dieta rica en grasas y azúcares induce esteatosis hepática, reduce la diversidad alfa bacteriana, incrementa *Blautia producta* y favorece la formación de 2-oleoilglicerol.

Hiperuricemia

El aumento de las concentraciones séricas de ácido úrico, resultado del metabolismo de las purinas, estimula la producción de citocinas proinflamatorias que contribuyen a la disfunción endotelial, incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS), intensificación de la respuesta inflamatoria y daño vascular.⁶⁶ Existe evidencia de elevada incidencia de síndrome metabólico en pacientes con hiperuricemia, sobre todo en los que padecen gota. Está demostrada la correlación lineal entre las concentraciones de ácido úrico y la resistencia a la insulina, lo que sugiere que la hiperuricemia promueve el inicio y evolución del síndrome metabólico al actuar, también, como factor concomitante en etapas avanzadas.⁶⁷

Cambios proinflamatorios y protrombóticos

El síndrome metabólico se caracteriza por un estado protrombótico que eleva el riesgo cardio-



vascular, incluidas las alteraciones endoteliales, trastornos de coagulación y fibrinólisis, y activación plaquetaria. La obesidad visceral, además de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas, se asocia con fenómenos protrombóticos de aumento en la producción de trombina, activación plaquetaria y reducción de la fibrinólisis, lo que contribuye a la aterogénesis y a eventos aterotrombóticos secundarios.^{60,68}

Las anomalías en la cascada de la coagulación y fibrinólisis están vinculadas al proceso inflamatorio de bajo grado, lo que representa un elemento decisivo para los fenómenos aterotrombóticos previos a la cardiopatía coronaria y a eventos cerebrovasculares.^{61,68} El endotelio funciona como un órgano endocrino multifuncional: regula diversos procesos fisiológicos pero en situaciones de disfunción asociada, principalmente con insulinoresistencia, expresa moléculas de adhesión, disminuye la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, y aumenta la liberación de endoperóxidos, producción de ROS y secreción de endotelina-1, lo que favorece el desequilibrio entre factores protrombóticos y aterotrombóticos.⁶⁹

Se han documentado alteraciones de la coagulación en el síndrome metabólico, como concentraciones elevadas de fibrinógeno, aumento de factores dependientes de vitamina K e hiperfibrinogenemia.⁶⁶⁻⁷⁰ Asimismo, existe incremento del inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), directamente relacionado con la cantidad de grasa visceral, lo que provoca la formación de coágulos más densos y de lisis prolongada.^{71,72} La fetuina-A secretada por el hígado favorece el proceso inflamatorio y la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 y otras enfermedades.⁷³

La actividad plaquetaria en el síndrome metabólico deriva en una mayor formación de trombos y liberación de micropartículas plaquetarias y marcadores de activación, como el aumento de su volumen.^{74,75}

El constructo cardio-nefro-metabólico

La comprensión del riesgo cardiometabólico ha evolucionado desde el síndrome metabólico clásico hacia el constructo cardio-nefro-metabólico. El modelo tradicional, con enfoque en obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión limitaba el enfoque principalmente a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las nuevas perspectivas integraron la interacción entre corazón, riñón y metabolismo, desarrollando una clasificación de cinco etapas según la American Heart Association.⁷⁶

Ahora, se reconoce un continuo de riesgo donde la disfunción metabólica inicial (obesidad visceral, prediabetes-diabetes tipo 2-hipertensión, dislipidemia) se integra con enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular.^{76,77} El riñón es parte central del síndrome en virtud de su relación directa con eventos cardiovasculares y mortalidad.

Sin embargo, este esquema sigue centrado en la afectación cardíaca y renal, relegando otras manifestaciones orgánicas. Recientemente, la enfermedad hepática esteatósica y sus formas inflamatorias y fibróticas se identifican como expresiones centrales del riesgo cardiometabólico, ubicando al hígado en el mismo plano fisiopatológico que el corazón y el riñón.⁷⁸

El fenotipo respiratorio también evidencia esta relación: apnea obstructiva del sueño, hipovenilación por obesidad e hipertensión pulmonar que aparecen en pacientes con obesidad visceral y resistencia a la insulina, lo que contribuye a la disfunción endotelial, hipertensión e inflamación sistémica.^{79,80}

En el ámbito neurológico la diabetes, prediabetes y obesidad se asocian con deterioro cognitivo y demencia; la neuropatía autonómica cardiovascular está relacionada con sobrecarga inflamatoria y metabólica.⁸⁰ Por lo que hace al aspecto inmuno-

lógico, la obesidad induce inflamación crónica, genera inmunodeficiencia funcional y mayor susceptibilidad a infecciones, todo vinculado por la adiposidad disfuncional, resistencia a la insulina y la inflamación sostenida.^{81,82}

El eje endocrino ginecológico es relevante para el síndrome de ovario poliquístico con fenotipo metabólico, que se asocia con obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión e inflamación crónica. Los estudios recientes muestran que estas mujeres tienen mayor riesgo cardiometabólico durante su vida reproductiva, integrándose en el continuo de disfunción metabólica del síndrome cardio-nefro-metabólico.^{83,84}

DISCUSIÓN

El eje tiroideo se incluyó en esta discusión debido a la alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en personas con obesidad y síndrome metabólico.^{85,86,87} Existe una asociación bidireccional entre estos factores, mediada por adiposidad, resistencia a la insulina, inflamación y alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, lo que sugiere que la disfunción tiroidea es otra manifestación de la disfunción metabólica sistémica.

La definición tradicional del síndrome metabólico, así como el término cardio nefro metabólico, resultan insuficientes ante la complejidad clínica actual. Si bien el síndrome metabólico ha sido útil para identificar la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular y diabetes tipo 2, su enfoque en parámetros estáticos ignora los aspectos dinámicos de inflamación, genética, epigenética y determinantes sociales o ambientales. Además, deja fuera los marcadores emergentes (resistencia a la insulina, disfunción endotelial, microbiota, ritmo circadiano) y no integra de manera adecuada la influencia de factores de pobreza alimentaria, sueño deficiente o estrés crónico.

El término "cardio-nefro-metabólico" resalta la integración cardiorrenal pero excluye otros órganos afectados por la disfunción metabólica, como el hígado, el pulmón y el sistema nervioso. Su utilidad clínica es limitada porque no guía intervenciones personalizadas, funciona solo como recordatorio de factores de riesgo.

Se propone evolucionar hacia el concepto de disfunción metabólica multisistémica, que implica biomarcadores, índices dinámicos y tecnologías avanzadas, lo que permite un proceso individualizado y la evaluación integral del daño multiorgánico, incluso antes de las manifestaciones clínicas evidentes. Así, el cardio-nefro-metabólico sería solo un subfenotipo dentro de este espectro, coexistiendo con otros fenotipos según los órganos implicados.

Este enfoque favorece estrategias transversales, algoritmos de tamizaje integradores y el desarrollo de biomarcadores multiorgánicos, alineándose mejor con la fisiopatología actual y las necesidades de prevención e investigación frente a la multimorbilidad cardiometabólica compleja. **Cuadro 4**

En síntesis, la definición actual de síndrome metabólico, aunque históricamente útil, se ha vuelto obsoleta frente a la evidencia contemporánea. Limitar la comprensión de la enfermedad metabólica a cinco parámetros rígidos ignora los avances en fisiología, inmunología y medicina de sistemas. Resulta imperativo redefinir el constructo con una visión integradora que considere la interacción entre factores genéticos, ambientales, inmunológicos, metabólicos y conductuales tomando en cuenta los nuevos biomarcadores, que representen una verdadera integración sistémica. **(Cuadro 5)**. Solo así podrá describirse, con precisión, la compleja red de procesos que constituyen el verdadero trastorno metabólico del siglo XXI.

Cuadro 4. Mecanismos y ejes fisiopatológicos en la transición hacia la nueva definición (Continúa en la siguiente página)

Mecanismo fisiopatológico	Vías principales implicadas	Órganos y sistemas predominantes	Manifestaciones clínicas	Biomarcadores	Implicaciones para nueva definición
Epigenética y programación temprana	Nutrición materna y paterna, ambiente intrauterino y primeros años de vida	Tejido adiposo, páncreas, hígado, músculo, sistema cardiovascular	Mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cerebrovascular en la edad adulta	Marcadores epigenéticos en tejidos y sangre, antecedente de bajo peso al nacer, ganancia acelerada de peso	Subraya la necesidad de prevención temprana y explica la susceptibilidad diferencial al síndrome
Adiposidad disfuncional y adipocinas	Hipertrofia del tejido adiposo visceral, lipólisis aumentada, liberación de ácidos grasos, desequilibrio de leptina y otras adipocinas	Tejido adiposo, hígado, músculo, endotelio	Obesidad visceral, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión	Leptina elevada, adiponectina baja, ácidos grasos libres, circunferencia de cintura aumentada	Refuerza cambiar el foco desde el IMC hacia la obesidad visceral y la disfunción de la adiposidad
Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica	Esteatosis, inflamación y fibrosis hepática mediadas por resistencia a la insulina, lipotoxicidad y estrés oxidativo	Hígado, sistema cardiovascular, riñón	Esteatosis hepática, MASH, cirrosis de causa metabólica, mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares y renal crónica	Transaminasas, índices no invasivos de fibrosis, elastografía hepática	Integra hígado como órgano diana central y exige tamizaje de fibrosis en personas con riesgo metabólico
Microbiota intestinal y eje intestino-hígado-metabolismo	Disbiosis, aumento de permeabilidad intestinal, endotoxemia metabólica, metabolitos bioactivos	Intestino, hígado, sistema inmunitario, endotelio	Mayor inflamación sistémica, avance de enfermedad hepática metabólica, resistencia a la insulina, posibles efectos cerebrovasculares	Perfiles de microbiota, marcadores de permeabilidad y endotoxemia, ácidos grasos de cadena corta	Apoya un enfoque integral que incluye: dieta, microbiota y ejes intestino-hígado-metabolismo en la definición de riesgo
Hiperuricemia y ácido úrico	Producción aumentada y menor excreción renal, estrés oxidativo, disfunción endotelial	Riñón, vasculatura, articulaciones	Hiperuricemia, gota, mayor riesgo de hipertensión, ERC y eventos cardiovasculares	Ácido úrico sérico, función renal, presión arterial	Sugiere incluir ácido úrico como marcador de riesgo metabólico e inflamatorio en ciertos fenotipos
Estado proinflamatorio y protrombótico	Activación crónica de las vías inflamatorias, aumento de PAI 1, fibrinógeno, fibrinólisis, activación plaquetaria	Endotelio, sistema hemostático, tejido adiposo, hígado	Mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular, eventos trombóticos, avance de enfermedades renal crónica y hepática metabólica	Proteína C reactiva ultrasensible, PAI 1, fibrinógeno, ferritina, marcadores de activación plaquetaria	Obliga a reconocer el componente inflamatorio trombótico como núcleo del síndrome, no solo como consecuencia
Construtto cardio-nefro-metabólico	Interacciones recíprocas entre exceso adiposo, factores de riesgo metabólicos, enfermedad renal crónica y cerebrovascular en un continuo de estadios	Corazón, riñón, sistema vascular, metabolismo	Enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, alto riesgo cardiovascular global	Estimaciones de riesgo cardiovascular, tasa de filtrado glomerular, albuminuria	Es un paso intermedio hacia un marco más amplio que debe integrar otras manifestaciones multisistémicas

Cuadro 4. Mecanismos y ejes fisiopatológicos en la transición hacia la nueva definición

Mecanismo fisiopatológico	Vías principales implicadas	Órganos y sistemas predominantes	Manifestaciones clínicas	Biomarcadores	Implicaciones para nueva definición
					
CARDIACO	RENAL	METABOLICO	HEPATICO	TEJIDO ADIPOSO	INFLAMACION
NT-Pro BNP Troponina us	Cistatina C KIM-1 Microalbuminuria/ Rel ACR NGAL FGF 23	Col-T Col HDL Col LDL Col No HDL TG Apo B Lip A Glucosa HbA1c Glucosa 1 h posprandial Glucosa 2 h posprandial Insulina	FIB-4 ELF ET	Leptina Adiponectina	PCR us IL-6 FNT a
En un continuo de estadios					Manifestaciones multisistémicas

Cuadro 5. Comparación entre síndrome metabólico clásico, constructo cardio-nefro-metabólico y síndrome de disfunción metabólica multisistémica (continúa en la siguiente página)

Dimensión	Síndrome metabólico clásico	Constructo cardio-nefro-metabólico (CKM)	Síndrome de disfunción metabólica multisistémica (propuesto)
Dimensión conceptual	Agregado de factores de riesgo cardiometabólicos definidos por puntos de corte	Marco integrador que une factores de riesgo metabólicos, enfermedades renal crónica y cerebrovascular en un continuo de estadios	Síndrome sistémico basado en disfunción metabólica con afectación multiorgánica explícita
Órganos explícitamente incluidos	Metabolismo (glucosa, lípidos), sistema vascular, corazón de forma indirecta	Corazón, riñón y metabolismo (especialmente obesidad y diabetes)	Corazón, riñón, hígado, pulmón, cerebro, sistema inmunológico, ejes endocrinos y otros órganos diana
Mecanismo unificador central	Resistencia a la insulina y agregación de factores de riesgo clásicos	Interacciones entre adiposidad, disfunción metabólica, enfermedades renal crónica y cerebrovascular	Disfunción metabólica multisistémica con adiposidad disfuncional, inflamación crónica, activación neuro hormonal y disfunción inmunitaria
Tipo de criterios; variables	Criterios dicotómicos basados en umbrales de glucosa, lípidos, presión y obesidad central	Combinación de factores de riesgo y enfermedades renal crónica y cerebrovascular en estadios progresivos	Composición del núcleo metabólico más evidencia de daño o disfunción en múltiples órganos diana

Cuadro 5. Comparación entre síndrome metabólico clásico, constructo cardio-nefro-metabólico y síndrome de disfunción metabólica multisistémica

Dimensión	Síndrome metabólico clásico	Constructo cardio-nefro-metabólico (CKM)	Síndrome de disfunción metabólica multisistémica (propuesto)
Enfoque temporal	Fotografía estática en un momento determinado	Continuo a lo largo del curso de vida con estadificación CKM 0 a 4	Trayectoria evolutiva multisistémica con hincapié en la detección temprana de fenotipos de órgano
Manifestaciones extra cardiorrenales	No se consideran de manera formal, solo como comorbilidades	Se reconocen, pero no forman parte del núcleo del constructo	Incluidas explícitamente (MASLD, AOS, deterioro cognitivo, SOP, disfunción tiroidea, entre otras)
Utilidad clínica principal	Identificar sujetos con mayor riesgo cardiovascular basado en agregación de factores	Ordenar la multimorbilidad cardio-renal-metabólica y guiar la prevención integrada	Guiar la evaluación y el tratamiento de la multimorbilidad sistémica asociada con disfunción metabólica
Limitaciones clave	Puntos de corte arbitrarios, definición dicotómica, visión centrada en enfermedad cerebrovascular clásica	Nombre y énfasis aun cardio céntricos, visibilidad limitada de otros órganos diana	Requiere validación formal, criterios operativos y consensos, pero alinea mejor la nomenclatura con la fisiopatología
Implicaciones para prevención y tamizaje	Foco en factores de riesgo clásicos y prevención cardiovascular primaria y secundaria	Integra el tamizaje de enfermedades renal crónica y cerebrovascular en personas con disfunción metabólica	Promueve el tamizaje estructurado de hígado, riñón, corazón, pulmón, cerebro, sistema inmunológico y ejes endocrinos en sujetos con riesgo metabólico
Implicaciones para investigación	Ensayos centrados en factores de riesgo y enfermedad cerebrovascular como desenlace principal	Estudios que incluyen desenlaces cardiorrenales combinados	Desarrollo de biomarcadores y escalas que capturen la carga global de disfunción metabólica multisistémica y desenlaces multiorgánicos

CONCLUSIONES

El síndrome metabólico clásico aportó un avance conceptual, pero su explicación es limitada ante la multimorbilidad actual. Los métodos dicotómicos basados en umbrales no reflejan el riesgo continuo ni las complejas relaciones genéticas, epigenéticas, ambientales y conductuales.

El concepto cardio-nefro-metabólico representa un progreso parcial. Es necesario ampliar el marco hacia una perspectiva multisistémica. Factores como la programación epigenética, adiposidad visceral disfuncional, hepatopatía metabólica, disbiosis intestinal, hiperuricemia, estado proinflamatorio y protrombótico, y disfunción inmunológica forman una red de alteraciones que afectan múltiples órganos a la vez.

En clínica, la disfunción metabólica se manifiesta como daño multiorgánico, más allá del ámbito cardiometabólico. Por ello, se propone llamar “síndrome de disfunción metabólica multisistémica” al nuevo enfoque integrador. Este término prioriza el mecanismo fisiopatológico y permite desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento enfocadas en la multimorbilidad, alineando investigación y atención clínica.

La conceptualización favorece la medicina de precisión, adapta la prevención, diagnóstico y tratamiento según los distintos fenotipos, además de mejorar la predicción de riesgo y las políticas públicas sanitarias. Este enfoque requiere especialistas capaces de integrar sistemas y coordinar intervenciones multidisciplinarias para garantizar una atención cohesionada y eficaz.

REFERENCIAS

1. Córdova Pluma VH, Castro-Martínez G, Rubio-Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. *Med Int Méx* 2014; 30: 312-328.
2. Eknayan G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; (13): 421-27. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.07.002>
3. Postel-Vinay N. A century of arterial hypertension (1a ed.). Wiley, 1997.
4. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance. *Diabetes* 1997; 37: 1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
5. Esunge P. From blood pressure to hypertension: The history of research. *JR Soc Med* 1991; 4-621. <https://doi.org/10.1177/014107689108401019>
6. King KR. A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs* 2003; (12): 1091-95. <https://doi.org/10.12968/bjon.2003.12.18.11775>
7. Bhattacharya S. Sushruta-our proud heritage. *Indian J Plast Surg* 2009; (42): 223-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20368862/>
8. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J Medical* 2013 (13): 368-70. <https://doi.org/10.12816/0003257>
9. Polonski KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367-70.1332-1340. <https://doi.org/10.1056/NEJra1110560>
10. Historia de la diabetes. Enciclopedia. <https://academia-lab.com/enciclopedia/historia-de-la-diabetes/>
11. Tipton C. Sushruta of India, an unrecognized contributor to the history of exercise physiology. *J Appl Physiol* 2008; (104): 1553-1556. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.00925.2007>
12. Hanefeld MLW. Das metabolische syndrome. *Dt Gesundh Wesen* 1981; 36: 545-51.
13. Vanamal JKP, Sivaramakrishnan, Mummidi S. Editorial: Integrated multi-omic studies of metabolic syndrome, diabetes and insulin-related disorders: mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets. *Front Endocrinol* 2025; 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1537554>
14. Stern M. The insulin resistance syndrom. En: KZ Alberti (Ed.), *International*, 2nd ed., Wiley: 1997; 255-83.
15. Alberti KZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; (15): 539-553. https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm
16. Balkau BCM. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab Med* 1999; (16): 442-443. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00059.x>
17. Ford ES, Giles HW. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; (26): 575-81. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.575>
18. Einhorn DRG. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003 (9): 236-252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12924350/>
19. Grundy SB, Brewer HB, Cleeman BB, Smith SC, et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association. Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004 (109): 433-438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>
20. Alberti KZ. IDF Epidemiology Task Force consensus group. The metabolic syndrome: a new world-wide definition. *Lancet* 2005; (366): 1059-1062.
21. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: Definitions and controversies. *BMC Medicine* 2019; 17: 48. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-48>
22. Alberti KZ. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23 (5): 469-80. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
23. Abhijit A GA. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine* 2019; 121: 154735. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154735>
24. Hernández-Díaz YOA. Increased Leptin Levels in Plasma and Serum in Patients with Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mole Sciences* 2024; (25): 12668. <https://doi.org/10.3390/ijms252312668>
25. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metabolism* 2019; 29 (5): 1028-44. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4620418/>
26. Allis CD, Caparros ML, Jenuwein T, Reinberg D. *Epigenetics* (2nd ed.). Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015.
27. Barres R, Zierath JR. The role of DNA methylation in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology* 2026; 12 (8): 449-59.
28. Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms—Evidence from human studies. *Clinical Epigenetics* 2028; 10: 131. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30078-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30078-6)
29. Kappil M, Wright R, Sanders A. Developmental origins of common disease: Epigenetic contributions to Obesity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2016; 31; (17): 177-92. <https://doi.org/10.1146/annurevgenom-090314-050057>
30. Qiaoyu Shi, Kemin Qi. (2023) Developmental origins of health and disease: Impact of paternal nutrition and lifestyle. *Pediatr Investig.* Jun; 7(2): 111-131
31. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, et al. Epigenetics and human obesity. *International Journal of Obesity* 2015; 39 (1): 85-97. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.34>

32. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, et al. Relevance of epigenetics in obesity and metabolic syndrome. *Nutrition* 2019; 64: 1-8. <https://doi.org/10.3390/nu11112664>
33. Nilsson E, Ling C. DNA methylation links genetics, fetal environment, and lifestyle to the development of type 2 diabetes. *Clinical Epigenetics* 2017; 9: 105. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0399-2>
34. Caryn C, Heather A. Lawson. Epigenetics of metabolic syndrome. *Physiol Genomics* 2018; 50: 947-55. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00072.2018>
35. Pirola CJ, Gianotti TF, Burgueño AL. Epigenetic modifications in metabolic diseases. *World Journal of Diabetes* 2018; 9 (6): 115-23.
36. Carey, Nessa. The epigenetics Revolution. How modern biology is rewriting our understanding of genetics, disease and inheritance. Columbia University Press, 2012; ISBN 978-0-231-16117-6
37. Denham J, Marques FZ. Lifestyle intervention and epigenetic outcomes: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2016; 29: 1-11.
38. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, et al. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>
39. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55 (7): 434-438. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(24\)00530-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(24)00530-5)
40. Lonardo A, Leoni S, Alswat KA, et al. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165888>
41. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020; 158 (7): 1999-2014. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
42. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73 (1): 202-209.
43. Eslam M, El-Serag HB, Francque S, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022; 19(10):638-651.
44. Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7 (9): 851-861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
45. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77 (4): 1335-1347. [10.1097/HEP.0000000000000004](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004)
46. Le Garf S, Nègre V, Anty R, et al. Metabolic Fatty Liver Disease in Children: A Growing Public Health Problem. *Biomedicines* 2021; 9 (12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121915>
47. Teng PC, Huang DQ, Lin TY, et al. Diabetes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut Liver* 2023; 17 (1): 24-33. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9840929/>
48. Kosekli MA. Diabetes mellitus and hepatosteatosis: a narrative review. *Explor Endocr Metab Dis* 2025; 2:101446. <https://doi.org/10.37349/eemd.2025.101446>
49. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, et al. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet* 2022; 399 (10319): 61-116.
50. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023; 79 (6): 1542-56. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
51. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (2). <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
52. Li L, Guo Z, Zhao Y, Liang Ch. The impact of oxidative stress on abnormal lipid metabolism-mediated disease development. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2025; 766: 110348. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110348>
53. Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, et al. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis* 2024; 23 (1): 117. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02108-x>
54. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20704-728. <https://doi.org/10.3390/ijms141020704>
55. Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients* 2019; 11: 872. <https://doi.org/10.3390/nu11040872>
56. Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosios-Nobelos P. Mechanisms linking obesity with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular diseases (CVDs). The role of oxidative stress. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025, 47, 766. <https://doi.org/10.3390/cimb47090766>
57. Kostallari E, Schwabe R, Guillot A. Inflammation and immunity in liver homeostasis and disease: a nexus of hepatocytes, nonparenchymal cells and immune cells. *Cellular & Molecular Immunology* 2025; 22: 1205-25; <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01313-7>
58. Chen V, Kuppa A, Oliveri A, Chen Y et al. Human genetics of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from variants to cause precision treatment. *J Clin Invest* 2025; 135 (7): e186424. <https://doi.org/10.1172/JCI186424>.
59. Baratta F, Ferro D, Pastori D, et al. Open Issues in the Transition from NAFLD to MAFLD: The Experience of the

- Plinio Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (17). <https://doi.org/10.3390/ijerph18178993>
60. Mainick SD, Ohayon MS. The Intestinal Microbiome and the metabolic syndrome—how its manipulation may affect metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Curr. Issues Mol Biol* 2023; 45 (9): 7197-7211. <https://doi.org/10.3390/cimb45090455>
 61. Kim H, Nelson P, Nzabarushimana E, et al. Multi-omic analysis reveals transkingdom gut dysbiosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nat Metab* 2025; 7, 1476-92. <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01318-6>
 62. Torres N. La esteatosis hepática puede ser generada en parte por el eje intestino microbiota-hígado a través de 2- oleoil glicerol y revertida por una combinación de alimentos funcionales. *Academia Nacional de Medicina* 2025; 10-13
 63. Sasidharan PS, Gagnon CA, Foster C, Ashraf A. Exploring the gut microbiota: key insights into its role in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2024; 109: 2709-2719. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae499>
 64. Cheuk-Hay LH, Zhang X, Yu J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025; 22 (9): 619-38. <https://doi.org/10.1038/s41575-025-01089-1>
 65. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (43): 16079-194. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079>
 66. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ: Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003, 108: 2054-2059. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED>
 67. Bowden RG, Richardson KA, Richardson LT. Uric acid and metabolic síndrome: findings from national health and nutrition examination survey. *Front Med* 2022;9:1039230
 68. Zhang Zhichao et al. The new definition of metabolic syndrome including hiperuricemia improves its prognostic value: results from NHANES database. *BMC Cardiovascular Disorders* 2025; 25: 93. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04529-7>
 69. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006; 18: 969-74. PMID: 17016629.
 70. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Syndrome Metabolic: Focus on the Potencial Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolitic Balance. *Scientifica*. 2012, 10: 17. <https://doi.org/10.6064/2012/525374>
 71. Viles-Gonzalez JF, Fuster V and Badimon J. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Current Molecular Medicine* 2006; 6 (5): 489-99. <https://doi.org/10.2174/156652406778018707>
 72. Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10: 1185-98. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1959>
 73. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 4. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>.
 74. Isezuo SA. The metabolic syndrome: Review of current concepts. *Niger Postgrad Med J*. 2006 Sep;13(3):247-55. PMID: 17278322.
 75. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200-7. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68>.
 76. Chekol AE, Tilahun MZ, Behaile T, Mariam A, et al. The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review. *Front. Cell Dev. Biol* 2022; 10: 945287. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.945287>
 77. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 120: 245-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.005>
 78. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Cardiovascular Kidney Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2023; 148 (20): 1606-35. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>
 79. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023; 78 (6): 1966-86. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
 80. Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ, Kappelle LJ, et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and pre-diabetic stages: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14 (10): 591-604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24622755/>
 81. Khanna D, Khanna S, Khanna P, Kahar P, et al. Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus* 2022; 14 (2): e22711. <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
 82. Gkrinia EMM, Vamvakou G, et al. The mechanisms of chronic inflammation in obesity and potential therapeutic strategies: a Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol* 2025; 47 (5): 357. <https://doi.org/10.3390/cimb47050357>
 83. Vamvakou G, et al. Obesity-related inflammatory biomarkers in the elderly population. *Cells* 2025; 14 (21): 1733. <https://doi.org/10.3390/cells14211733>
 84. De Frel DL, Atsma DE, Pijl H, Seidell JC, et al. The impact of obesity and lifestyle on the immune system and susceptibility to infections such as COVID-19. *Front Nutr* 2020; 7: 597600. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.597600>
 85. Piliis S, Manolakou S, Tsiavou A, et al. The cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): From pathophysiology to diagnosis and treatment.



Medicina 2024; 60 (10): 1656. <https://doi.org/10.3390/medicina60101656>

86. Tay CT, Moran LJ, Teede HJ, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syn-

drome. Eur J Endocrinol 2023; 189 (2): G43-G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad096>

87. Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: A narrative review. Nutrients.2023; 16 (1): 87. <https://doi.org/10.3390/nu16010087>

Los artículos publicados, recibidos a través de la plataforma de la revista, con fines de evaluación para publicación, una vez aceptados, aun cuando el caso clínico, un tratamiento, o una enfermedad hayan evolucionado de manera distinta a como quedó asentado, nunca serán retirados del histórico de la revista. Para ello existe un foro abierto (**Cartas al editor**) para retractaciones, enmiendas, aclaraciones o discrepancias.

Las adscripciones de los autores de los artículos son, de manera muy significativa, el respaldo de la seriedad, basada en la experiencia de quienes escriben. El hecho de desempeñarse en una institución de enseñanza, de atención hospitalaria, gubernamental o de investigación no describe la experiencia de nadie. Lo que más se acerca a ello es la declaración de la especialidad acreditada junto con el cargo ocupado en un servicio o una dirección. Cuando solo se menciona el nombre de la institución hospitalaria ello puede prestarse a interpretaciones muy diversas: efectivamente, labora en un gran centro hospitalario, pero se desempeña en funciones estrictamente administrativas, ajenas al tema de la investigación, estrictamente clínico.