



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed Cont Lab Clín; 28: 28 - 43

SEQC

2016-2017

FGF23. SU IMPLICACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y LA UTILIDAD DE SU CUANTIFICACIÓN EN SANGRE COMO MARCADOR BIOQUÍMICO.

M. Luisa González Casaus.

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid.

Necesidad de un control regulador propio en la homeóstasis del fosfato

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la homeostasis mineral. Sus implicaciones fisiopatológicas han revolucionado el enfoque en el diagnóstico, la monitorización y el manejo clínico de las alteraciones en el balance mineral que se producen en diversas situaciones patológicas y en particular en la enfermedad renal crónica.

El cambio más relevante se centra en el fosfato que, considerado hasta no hace mucho tiempo como un elemento secundario supeditado al calcio e incluso regulado por las "hormonas calciotrópicas" (paratirina y vitamina D), emerge como protagonista y se muestra como un elemento crucial en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario y de la calcificación vascular. Numerosos estudios observacionales, incluso en población con función renal normal (como ejemplo la cohorte de Framingham), demuestran una asociación creciente entre el incremento en la fosfatemia y el riesgo cardiovascular. Actualmente, se sabe que el fosfato se relaciona con el envejecimiento vascular a través de diversos mecanismos:

(1) induciendo disfunción endotelial al inhibir mediante fosforilación a la enzima óxido nítrico sintetasa e incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno,

(2) favoreciendo la ateromatosis

(3) calcificando el vaso. La calcificación vascular no es un mero depósito de calcio en las arterias, sino un proceso activo, finamente regulado, que recuerda la mineralización del hueso.

Una vez que el fosfato accede al interior de la célula de músculo liso vascular provoca un doble efecto:

(1) por una parte induce la formación de vesículas mineralizantes de la matriz que, tras cargarse activamente de calcio y fosfato, son extruidas al exterior para formar el núcleo de la calcificación junto con los cuerpos apoptóticos de estas células

(2) por otra parte induce la cascada de señalización que promueve la transformación fenotípica de esta célula de músculo liso vascular a célula "osteoblasto-like" con capacidad para sintetizar hidroxapatita y calcificar ese núcleo previamente formado.

Estas alteraciones vasculares se producen incluso en situaciones de normofosfatemia; la enfermedad renal crónica las agrava considerablemente, constituyendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Al mismo tiempo, el fosfato es un elemento crucial y no solamente en la mineralización del tejido óseo. Su importancia biológica es crítica ya que determina la actividad de las proteínas, regula los procesos energéticos del organismo y es necesario para supervivencia y proliferación celular, no en vano forma parte de los ácidos nucleicos. Esto implica que un elemento tan esencial y tan tóxico no puede estar a merced de otro elemento, sino que debe estar sujeto a un fino control hormonal independiente del calcio. Y aunque la hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol ejercen su control hormonal en la homeostasis del fosfato, actualmente se ha demostrado que este elemento dispone de su propio eje regulador a través de una serie de moléculas que conocemos como fosfatoninas, siendo las más importantes el klotho y el factor fibroblástico 23 (FGF23).

Regulación del balance del fosfato

El riñón es el principal órgano que interviene en la regulación del balance del fosfato. La capacidad tamponadora del hueso en la edad adulta es limitada ya que está condicionada por la actividad de remodelado y la eliminación intestinal de este elemento es mínima. Ante sobrecargas de fosfato, el riñón sano incrementa su excreción urinaria a través de dos posibles mecanismos:

(1) hiperfiltración, aumentando el filtrado glomerular y el volumen total de orina

(2) disminuyendo su reabsorción en el túbulo contorneado proximal.

En este proceso de reabsorción tubular interviene un cotransportador de fosfato dependiente de sodio NaPi-2 (NPT2a y NPT2c) que se regula mediante un mecanismo de endocitosis de modo que, al internalizarse al interior de la célula tubular, el fosfato fluye libremente por la luz tubular sin ser reabsorbido. Diversas moléculas regulan a este cotransportador (Figura 1). La sobrecarga aguda de fosfato es capaz de desencadenar una respuesta fosfática dependiente de la PTH mediante la activación de un sensor específico para el fosfato en la glándula paratiroidea y sin que existan cambios previos en los valores circulantes de calcio; es lo que denominamos "eje paratiroides-riñón". También, la ingestión aguda de fosfato induce fosfaturia renal, sugiriendo la existencia de un "eje entero-renal", tal vez mediado por una fosfatonina intestinal o incluso por el propio fosfato. Esta fosfaturia entero-renal

constituiría la respuesta inmediata del sistema; sin embargo, las ingestas prolongadas con alto contenido en fosfato o las sobrecargas crónicas de este elemento activarían la respuesta fosfática compensadora del binomio FGF23/klotho, que constituye el “eje hueso-riñón”.

Regulación de la homeóstasis del fósforo

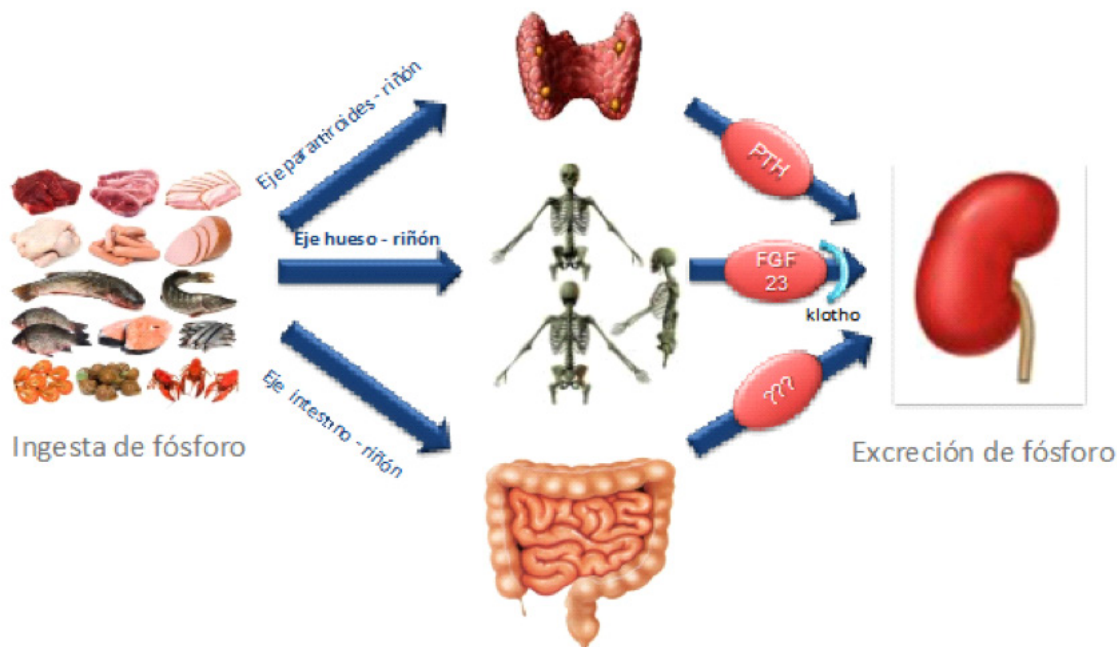


Figura 1

Binomio FGF23/Klotho

En 1997 Kuro-O identifica el *klotho* como un gen inactivo en unos ratones transgénicos. Los ratones homocigotos para ese transgen no expresan *klotho* y desarrollan hacia las cuatro semanas de edad un fenotipo muy similar al envejecimiento humano con alteraciones cognitivas, sordera, hipogonadismo, calcificación vascular, hipertrofia ventricular, enfisema, osteopenia, sarcopenia, ataxia, calcificación de tejidos blandos, atrofia de timo y muerte prematura a las 9 semanas de edad. Asociado a ese fenotipo, estos ratones presentan alteraciones bioquímicas con un marcado incremento en los niveles circulantes de fosfato, calcio y vitamina D.

Tres años después de la identificación del *klotho* se describe el factor fibroblástico 23 (FGF23), una proteína de origen óseo, que se sobreexpresa en los síndromes hipofosfatémicos familiares, así como en los tumores inductores de osteomalacia. Curiosamente los ratones *knock out* para FGF23 expresan un fenotipo prácticamente igual al de los ratones *klotho* y esta coincidencia se explica unos años después cuando se demuestra que el *klotho* es un cofactor del receptor del FGF23.

Klotho

α -Klotho es una proteína de simple paso de membrana que se expresa predominantemente

en el túbulo contorneado distal, y en menor concentración en paratiroides y plexo coroideo del cerebro. También se ha detectado klotho en otros tejidos como la placenta, testículos, páncreas y ovario. Está integrada por 1014 aminoácidos (130 kDa), con un dominio extracelular grande y otro intracelular muy corto. La proteína klotho forma complejos binarios constitutivamente con los receptores de factor fibroblástico (FGFRs): FGFR1c, FGFR3c y FGFR4, e incrementa su afinidad y selectividad para el FGF23. Sin klotho, el FGF23 no puede unirse y activar su receptor a concentraciones fisiológicas. Por ello, la expresión tisular específica de klotho justifica que tanto el riñón como la glándula paratiroidea sean órganos diana para el FGF23, diferenciándose de muchos otros tejidos que también expresan FGFRs. La función del klotho en el plexo coroideo esta por esclarecer.

Proteína klotho: sus formas

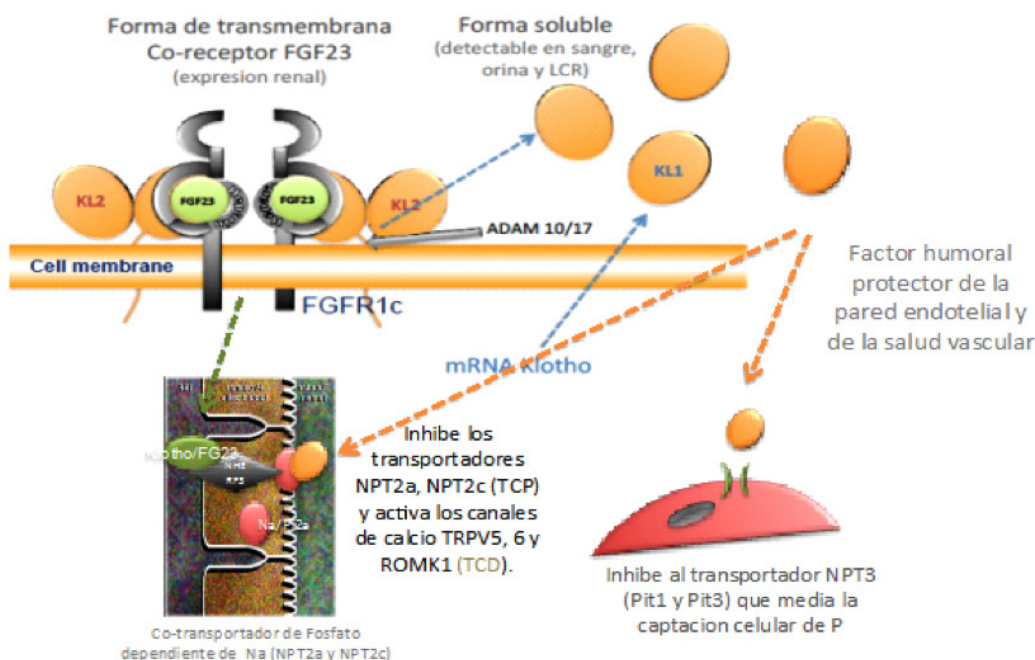


Figura 2

Aunque el gen *klotho* codifica únicamente esta proteína, se reconoce una segunda forma de α -klotho (que conocemos como klotho soluble) generada por la escisión de ese gran dominio extracelular por la acción de desintegrinas y metaloproteasas y/o por splicing del propio klotho mRNA (Figura 2). A diferencia del klotho de membrana que se expresa en riñón, paratiroides y plexo coroideo, el klotho soluble es detectable en sangre (donde circula como un simple péptido), orina y LCR. Este α -klotho soluble no es un co-receptor circulante del FGF23, sino una proteína pleiotrópica que actúa como un factor endocrino con numerosos efectos renales y extrarrenales. Estas acciones directas del klotho soluble parecen relacionarse con su actividad glucuronidasa-like. Así, mediante un mecanismo de desglicosilación, ejerce sobre el riñón una acción fosfatúrica directa e independiente del FGF23, al inhibir los transportadores NaPi-2 (NPT2a y probablemente NPT2c) en el túbulo contorneado proximal

y reabsortiva para el calcio al activar los canales de calcio TRPV5, 6 y ROMK1 en el túbulo distal. Del mismo modo, inhibe el co-transportador de P dependiente de sodio NaPi3 (pit1 y Pit2) que se expresa ubicuamente y regula la captación de fosfato por numerosas células del organismo, entre ellas las células de músculo liso vascular. Por ello, unido a otros importantes efectos antiedad, como la inhibición de la señalización del Wnt, antioxidante (incrementa la producción de Óxido nítrico endotelial), modulación de la inflamación, resistencia a la peroxidación lipídica y otros beneficios sobre la salud vascular, se considera en la actualidad al α -klotho soluble como un elixir de juventud para el árbol vascular y cardioprotector.

FGF23

La familia de los factores fibroblásticos (FGFs) comprende 22 polipéptidos que se agrupan en 7 subfamilias. Los FGFs clásicos ejercen su actividad biológica como factores paracrinos o autocrinos mediante la unión a cuatro tipos de receptores: FGFR1-FGFR4 en un proceso que requiere heparina como cofactor. A diferencia de los FGFs clásicos, la subfamilia del FGF19, integrada por el FGF23 junto a otros dos factores fibroblásticos adicionales: FGF21 y FGF15/19 (FGF15 es el ortólogo en el ratón del FGF19 humano), constituye el grupo de los "FGFs endocrinos" porque circulan en sangre y funcionan como hormonas. El FGF19 regula el metabolismo energético y los ácidos biliares, el FGF21 la glucosa y el metabolismo lipídico y el FGF23 la homeóstasis del fosfato y la vitamina D. Para unirse a sus receptores, estos FGFs en lugar de heparina precisan klotho como cofactor. FGF19 y FGF21 utilizan complejos β -klotho/FGFR4 y β -klotho/FGFR1c respectivamente como receptores de alta afinidad, mientras que el FGF23 precisa α -klotho. En ausencia de su correspondiente klotho, estos FGFs endocrinos no pueden unirse ni activar a sus respectivos receptores a concentraciones fisiológicas. También caracteriza a estos FGFs endocrinos la presencia de mecanismos de feed-back que conectan su síntesis con los órganos diana.

El FGF23 es una proteína de 32 kDa que se sintetiza fundamentalmente en el tejido óseo por los tres tipos de células: osteocitos, osteoblastos y osteoclastos, de modo que actualmente se reconoce al hueso como un verdadero órgano endocrino (Figura 3). El FGF23 humano contiene 251 aminoácidos e incluye un péptido de señalización compuesto por 24 aminoácidos en la porción aminoterminal de la molécula. También se ha observado que tanto el riñón como el hígado pueden sintetizar FGF23 ante determinadas situaciones de stress. En condiciones fisiológicas, su síntesis y liberación es la respuesta ante la sobrecarga crónica de fosfato en el organismo y la activación del receptor de la vitamina D (VDR) por el calcitriol en el hueso. Además de estos dos estímulos, recientemente se ha demostrado que también la PTH induce la expresión ósea de FGF23. Al mismo tiempo, el calcitriol induce la síntesis renal de su co-receptor klotho al activar al VDR en las células del túbulo distal. Estudios recientes sugieren que el klotho soluble podría inducir a su vez la producción ósea de FGF23, planteando un posible feedback negativo del FGF23 sobre el klotho.

Los órganos diana para el FGF23 son obviamente aquellos donde se expresa α -klotho: riñón y paratiroides. Sobre el riñón ejerce un doble efecto regulador: disminuye la reabsorción tu-

bular de fosfato y reduce la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D al inhibir la α 1-hidroxilasa e inducir la 24-hidroxilasa. En la glándula paratiroidea, el binomio FGF23/klotho ejerce un efecto supresor sobre la secreción y síntesis de PTH; es más, algunos autores encuentran que el FGF23 estimula contradictoriamente la 1-alfa hidroxilasa en la glándula paratiroidea, incrementando la producción local de calcitriol y como consecuencia la activación inhibitoria del VDR sobre la PTH. De este modo, a través de estas acciones el FGF23 pretende

- (1) desembarazarse del exceso de fosfato forzando el mecanismo fosfatúrico,
- (2) impedir nueva entrada de fosfato al organismo procedente de hueso e intestino al inhibir la PTH y la vitamina D.
- (3) cerrar el feed-back en la señalización endocrina.

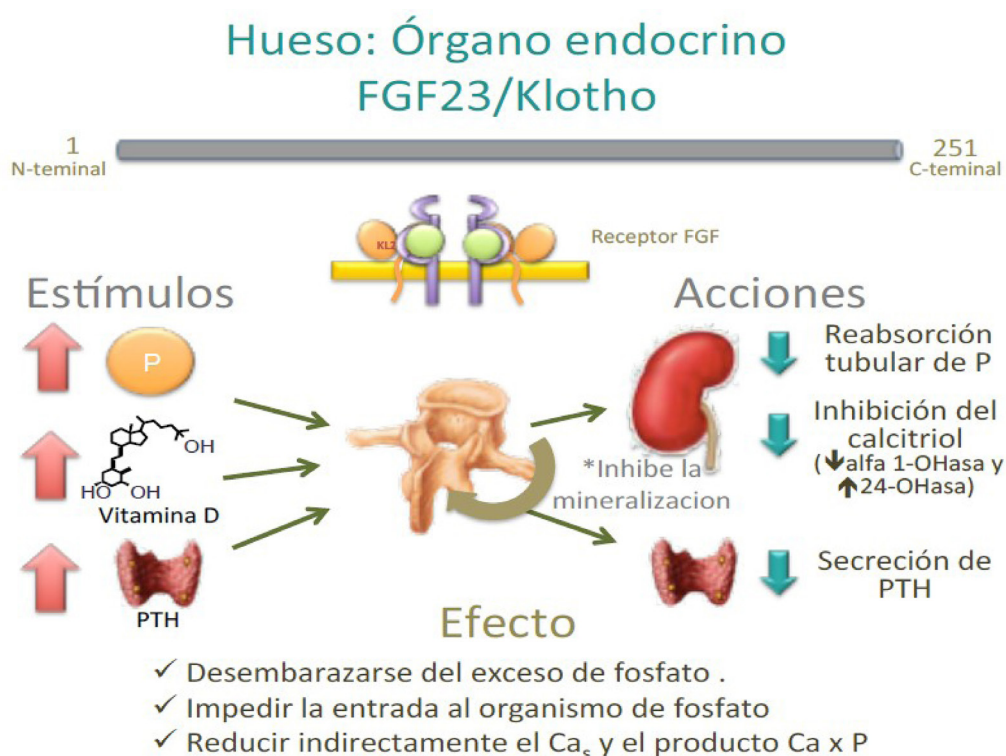


Figura 3

Aunque se trata de una fosfatonina y por tanto una molécula reguladora del balance del fosfato, el FGF23 actúa e interfiere indirectamente sobre el balance del calcio. La supresión de la PTH y de la vitamina D reduce la calcemia y el producto calcio-fosfato. El calcio es un elemento imprescindible para la supervivencia del organismo y su depleción sería muy peligrosa. Así en situaciones de hipocalcemia el organismo se defiende inhibiendo la síntesis ósea de FGF23. Esto explica el por qué aunque la administración de calcio en cultivo de osteoblastos no produzca efecto sobre la activación del promotor del FGF23, cuando se inyecta calcio en ratones con inactivación de la PTH se incrementa el FGF23. Es más, otros estudios en ratas con función renal normal demuestran que la hipocalcemia inducida por restricciones en la dieta disminuye los niveles de FGF23 a pesar de presentar valores circulantes elevados de PTH y calcitriol.

El binomio FGF23/klotho también regula directamente el co-transportador sodio/cloro (NCC) en el túbulo distal de la nefrona. Los ratones deficientes de klotho y FGF23 presentan pérdida renal de sodio e hipovolemia. Estudios recientes indican que la inyección de FGF23 recombinante en ratones *wild-type* incrementa la captación tubular de sodio, desencadenando una expansión del volumen, hipertensión e hipertrofia cardíaca.

Recientes publicaciones demuestran que el FGF23 también juega un papel directo sobre la mineralización ósea independientemente de su efecto sistémico. Los ratones *null* para FGF23 muestran defectos severos en la mineralización a pesar de la presencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia, que se relacionan con un incremento en la secreción de osteopontina. Se ha encontrado que el FGF23 regula indirectamente la secreción de osteopontina al suprimir la transcripción de fosfatasa alcalina y la producción de fosfato en los osteoblastos, mediante la activación del FGFR3 independientemente de la presencia de klotho. De este modo, el FGF23 secretado por los osteocitos podría constituir un feedback autocrino/paracrino para regular finamente la mineralización ósea.

El microambiente óseo y sus componentes se relacionan estrechamente con la hematopoyesis. En este sentido el FGF23 parece tener un papel regulador de la hematopoyesis debido a su efecto negativo sobre el hueso. Los ratones *FGF23* *-/-* muestran cambios en los linfocitos T y un aumento de células madre hematopoyéticas en la médula ósea asociado con un aumento en la eritropoyesis. De hecho, la inyección de FGF23 en ratones *wild type* condiciona una reducción en el número de hematíes e incrementos en la serie blanca, aunque hasta el momento no se ha determinado con exactitud su cascada de señalización. Esto plantea la posibilidad de que el incremento de FGF23 sea un factor más que contribuiría en la patogénesis de la anemia que se produce en la enfermedad renal crónica y en la insuficiencia cardíaca.

Alteraciones patológicas del FGF23

Diversas alteraciones cursan con niveles bajos de FGF23 (Tabla 1). Se observa deficiencia primaria de FGF23 en la calcinosis tumoral y en el síndrome de hiperostosis e hiperfosfatemia. A diferencia de las alteraciones primarias que cursan con hiperfosfatemia, las deficiencias secundarias de FGF23 suelen acompañarse de valores normales o disminuidos de fosfato en sangre y elevados de 1,25- hidroxivitamina D. Se encuentran en pacientes con dietas bajas en fosforo, mutaciones en el receptor de la vitamina D o en la alfa-1 hidroxilasa y mutaciones o deficiencias en el NaPi2a o NaPi2c.

Se observan niveles elevados de FGF23 en diversas enfermedades congénitas: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, hipofosfatemia ligada al cromosoma X, osteomalacia oncogénica, hipofosfatemia autosómica recesiva, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y displasia fibrosa. Todas estas entidades "primarias" se caracterizan por valores elevados de FGF23 en suero e hipofosfatemia y la mayoría de los cambios en el FGF23 son independientes de la PTH o la vitamina D. Todos los raquitismos hipofosfatémicos tienen

como característica común el exceso o el aumento en la actividad del FGF23 y estos cambios en el FGF23 suelen estar causados por una mutación en PHEX o MEPE. Las alteraciones secundarias con exceso de FGF23 cursan con hiperfosfatemia y están causadas por deficiencia de klotho, dietas con altos contenidos en fosforo y de forma muy especial la enfermedad renal crónica.

	Incremento de FGF23	Deficiencia de FGF23
Primarias	Raquitismo hipofosfatemico autosómico dominante Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Osteomalacia oncogénica Raquitismo hipofosfatemico autosómico recesivo Hipofosfatemia autosómica recesiva Displasia fibrosa	Calcinosis tumoral S. de hiperostosis e hiperfosfatemia Mutaciones en el FGF23
Secundarias	Dietas ricas en fosforo Deficiencia de klotho Enfermedad renal crónica	Dietas con bajo contenido en fosforo Mutación del VDR o alfa1-hidroxilasa Deficiencia/mutación NaPi2a Mutación NaPi2c

Tabla1: Alteraciones patológicas del FGF23.

FGF23 y Enfermedad renal crónica

Si bien el FGF23 se describió en esos raros síndromes hipofosfatémicos familiares, es precisamente en la enfermedad renal crónica (ERC) donde adquiere su mayor importancia.

Los recientes avances en el conocimiento de la homeóstasis mineral nos sitúan sobre un nuevo escenario de trabajo. Es más, el término "osteodistrofia renal" se restringe para designar exclusivamente las alteraciones óseas que se producen en el contexto de la ERC y se recomienda la denominación de "alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociados a la enfermedad renal crónica". Esto supone más que un mero cambio semántico y con ello se pretende enfatizar que el deterioro progresivo en la homeóstasis mineral y en su regulación endocrina se inicia desde el comienzo de la enfermedad renal y que su desequilibrio, además de desencadenar importantes anomalías óseas, también afecta a otros tejidos extraóseos con la calcificación de tejidos blandos, especialmente a nivel vascular.

La primera alteración en el metabolismo mineral que se observa en la ERC es la pérdida de klotho, muy sensible a la inflamación, cuya disminución en orina se evidencia desde el estadio 1 de ERC, con filtrados glomerulares aún preservados. Conforme progresa la enfermedad el riñón pierde aún más la capacidad para sintetizar klotho, justificando que en los estadios avanzados de la ERC los pacientes compartan, además de la hiperfosfatemia, numerosas características del fenotipo del ratón klotho (calcificación vascular, hipertrofia cardiaca, enfermedad ósea, alteraciones cognitivas, caquexia con sarcopenia, atrofia de piel, hipogonadismo y pérdida de peso). Por esto actualmente se define a la ERC como una situación de envejecimiento prematuro asociado a la pérdida de klotho y a la retención de fosfato.

Ante ese riñón resistente, que cada vez tiene menos nefronas y que cada nefrona expresa menos klotho (con una acción fosfatúrica per sé), el organismo se defiende incrementando la síntesis ósea de FGF23 para mantener la normofosfatemia. La elevación del FGF23 se evidencia precozmente, con filtrados glomerulares de 70-75 mL/min.

Los niveles circulantes de 1,25 dihidroxivitamina D comienzan a declinar poco después, a consecuencia de la acción inhibitoria del FGF23 sobre la alfa1-hidroxilasa renal, efecto que se suma a la limitación de sustrato que accede a la célula tubular como consecuencia de la reducción de la tasa de filtrado glomerular. Simultáneamente, también descienden los valores de 25-hidroxivitamina D sérica ya que, además de otros factores, el FGF23 induce la síntesis de 24-hidroxilasa catabolizando tanto al calcidiol como al calcitriol. La falta de biodisponibilidad de la vitamina D compromete la activación endocrina calciotrópica y la activación autocrina del VDR complicando la morbilidad e incrementando el riesgo de mortalidad del paciente renal; sin olvidar que la vitamina D es el principal inductor de la síntesis renal de klotho.

La acción fosfatúrica del FGF23 se ve reforzada por la respuesta fosfatúrica de la PTH. Se produce un hiperparatiroidismo secundario por el estímulo de la hiperfosfatemia e hipocalcemia al que no puede contrarrestar el efecto inhibitorio del VDR ni del binomio FGF23/klotho (por la ausencia de klotho). Si persiste el estímulo, la glándula paratiroidea se vuelve hipertrófica y nodular, pero sobretodo autónoma al perder los receptores de vitamina D y FGF23.

Solo en los estadios muy avanzados de ERC, cuando se sobrepasa la capacidad fosfatúrica compensadora del FGF23 y la PTH aparece la hiperfosfatemia. La retención crónica de fosfato, la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario incrementan cada vez más el FGF23 circulante, que alcanza con frecuencia valores de hasta 100-1000 veces el rango de referencia, más aun cuando existe además una resistencia del FGF23 ante la ausencia de su co-receptor klotho.

Aunque el FGF23 ejerce un papel protector en los estadios iniciales de la ERC, posiblemente por la respuesta adaptativa a la sobrecarga de fosfato, otras evidencias indican un efecto tóxico del FGF23 sobre diversos órganos y sistemas. Numerosos estudios describen los principales efectos adversos del FGF23, entre los que destacan una progresión más rápida de la enfermedad renal hacia la diálisis, la enfermedad cardiovascular y un mayor riesgo de mortalidad.

La hiperfosfaturia pasa factura al riñón. El riñón enfermo se ve sometido a un esfuerzo fosfatúrico incrementando la excreción de fosfato por nefrona. La sobrecarga de fosfato favorece su precipitación en la luz tubular, formando cristales de fosfato cálcico y posiblemente partículas del calciproteína al ser fagocitados por la fetuin-A. Estas partículas inducirían daño renal, disminuyendo aún más el número de nefronas y de esta forma los niveles elevados de FGF23 se asociarían a una mayor progresión de la enfermedad renal. También, en paciente trasplantados se ha observado que la probabilidad de perder el riñón injertado también es mayor en aquellos con FGF23 superiores.

Un estudio caso-control en 2008, sobre un total de 10044 pacientes incidentes en diálisis fue el primero en demostrar que el incremento de FGF23 constituía un factor independiente de riesgo de mortalidad. Esta observación cambió el concepto de incremento de FGF23 como biomarcador de toxicidad cardiovascular mediada por el fosfato y planteó la hipótesis de una posible toxicidad directa del propio FGF23.

Diversos estudios posteriores han corroborado esta asociación entre la elevación del FGF23 y riesgo de mortalidad. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar esta asociación. Entre ellos la inflamación. El FGF23 incrementa la producción de marcadores inflamatorios tales como lipocalina-2, TGF- β y TNF- α , aunque se desconoce la relevancia clínica de estos efectos del FGF23 sobre la inflamación. Otros autores demuestran una asociación entre el hiperfosfatismo y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) haciendo más plausible el efecto del FGF23 sobre la mortalidad. La administración intravenosa o intracardiaca de FGF23 induce HVI en un modelo experimental de ratón con ERC, siendo un efecto independiente de *klotho*, ya que el miocardio no lo expresa. Estos experimentos contrastan con el paradigma de que los efectos del FGF23 sobre el FGFR son débiles sin *klotho*, y demuestran que las concentraciones excesivamente elevadas de FGF23 pueden ejercer efectos directos sobre órganos que no expresan α -*klotho*. Además del efecto directo sobre el miocardio, el FGF23 retiene sodio, contribuyendo al daño hipertensivo. Y finalmente, otro mecanismo que se baraja actualmente es su asociación con la anemia, un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en el paciente renal.

FGF23 como marcador

Durante décadas, las estrategias terapéuticas en el manejo de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC se han basado en la detección y corrección del hiperparatiroidismo secundario (como sinónimo de osteodistrofia renal), a través de la monitorización de los marcadores minerales clásicos: fosfato, calcio, PTH y vitamina D. Al demostrarse el papel clave del fosfato en la calcificación vascular cambia el enfoque terapéutico y cobra importancia el control del fosfato, especialmente en los últimos estadios de la ERC que es cuando se eleva. El problema es que la hiperfosfatemia solo aparece cuando se sobrepasa la capacidad de compensación de sus hormonas reguladoras y para entonces es tarde porque el paciente está calcificado.

En la búsqueda de nuevos marcadores que nos indiquen cuando preocuparnos por el P, emerge el FGF23 como un potencial biomarcador útil de retención de fosfato. La primera cuestión a debatir es cuál es la utilidad práctica de la cuantificación de FGF23. La respuesta a dos preguntas es la clave de esa cuestión:

- (1) ¿Añade ventajas sobre los marcadores minerales clásicos que justifiquen su medición en el paciente con ERC?
- (2) ¿Es el FGF23 un factor de riesgo modificable?

¿Añade ventajas sobre los biomarcadores clásicos que justifiquen su medición? La primera ventaja es la precocidad de su elevación, ya que es la respuesta del organismo para mantener la normofosfatemia ante un riñón resistente. Se evidencia con filtrados glomerulares bien preservados (70-75 mL/min) y correlaciona muy bien con el esfuerzo fosfatúrico, sobre todo en el riñón enfermo que pierde la capacidad de hiperfiltrar. En los estadios avanzados de ERC se pierde esta correlación por la resistencia a la acción del FGF23 motivada por la falta de klotho; de hecho, algunos autores plantean que la disminución del ratio de excreción fraccionada de fosfato (EFP)/FGF23 podría constituir un índice de resistencia a la acción del FGF23. Al mismo tiempo, esta precocidad también justifica que su elevación sea predictiva de hiperparatiroidismo secundario en la ERC.

El aumento de FGF23 es también predictivo de mortalidad. También existe una asociación creciente entre la fosfatemia y el riesgo de mortalidad; el problema es que esta relación se evidencia incluso en rango de normofosfatemia, demostrando que el fosfato es un marcador insensible. El estudio de Gutiérrez fue el primero en demostrar que su incremento constituía un factor independiente de riesgo de mortalidad en la ERC. Pero es más, cuando estos autores estratificaron a la población de estudio por cuartiles de fosfato para independizar el efecto del fosfato, observaron que la asociación entre FGF23 y mortalidad era más robusta que con el fosfato, teniendo incluso valor predictivo de mortalidad en situaciones de normofosfatemia. Esto supone una importante ventaja, ya que el FGF23 sería capaz de identificar entre los pacientes ERC normofosfatémicos (que no deberíamos tratar según las guías de ERC) a aquellos que presentarían problemas con el fosfato y por tanto serían subsidiarios de intervención terapéutica. Esta asociación entre el FGF23 y mortalidad también existe en cohortes sin disfunción renal, como se demuestra en el estudio Heart an Soul. Por otra parte, su relación con la aparición de eventos cardiovasculares se amplifica cuando se añaden otros factores como la hipovitaminosis D, tal vez porque la vitamina D induce la síntesis renal de klotho.

La cuantificación de FGF23 estaría también justificada por los efectos deletéreos directos (no relacionados con las sobrecarga de fosfato) que ejerce sobre el organismo, especialmente sobre el riñón y miocardio, y que hacen aún más plausibles su asociación con la mortalidad independientemente del fosfato. A pesar de ser la respuesta adaptativa a la sobrecarga de fosfato, el hiperfosfatonismo pasa factura al riñón y los niveles elevados de FGF23 se asocian con una mayor progresión de la enfermedad renal. Induce hipertrofia ventricular izquierda, pero además de este efecto directo sobre el miocardio, el FGF23 retiene sodio contribuyendo aún más al daño hipertensivo tanto del riñón como al desarrollo de la HVI. Otro factor que se baraja últimamente es su relación con la anemia, situación que complica a su vez la mortalidad en el enfermo renal.

Al margen de las justificaciones fisiopatológicas, la cuantificación de FGF23 presenta otras ventajas desde el punto de vista analítico. Aunque inicialmente no parecía haber fragmentos circulantes, la molécula del FGF23 contiene una zona de escisión proteolítica entre los aminoácidos 176 y 179, que da lugar a dos fragmentos que entran en la circulación junto

con el FGF23 intacto. La función de estos fragmentos está por determinar y es motivo de controversia. Existen dos formatos comerciales para cuantificar FGF23 plasmático: FGF23 intacto, que reflejaría mejor la actividad biológica y FGF23 C-terminal, con una mayor estabilidad analítica, ya que la hormona intacta se degrada in vitro a las 2 horas por la acción de proteasas. La forma intacta presenta una variabilidad diurna significativa con un pico a primera hora de la mañana, como sucede con los marcadores de remodelado óseo, reflejando tal vez la actividad metabólica del hueso. El FGF23 presenta menos ritmo circadiano y menor variabilidad intraindividual semana a semana que otras magnitudes convencionales del metabolismo mineral. A esto se une una escasa variabilidad analítica, de modo que cambios de un 25 % pueden considerarse significativos, muy por debajo de los observados para el fosfato o la PTH sanguínea. Como contrapartida, presenta una mayor variabilidad interindividual que puede limitar la interpretación clínica; los sujetos afroamericanos presentan valores de calcidiol sérico y FGF23 inferiores a los de raza blanca.

Finalmente, la medición de FGF23 es aplicable en niños, donde su elevación también precede a la PTH y el fosfato. Sus valores de referencia son superponibles a los de la población adulta y característicamente, se eleva significativamente aún más en las glomerulonefritis.

Aunque los fabricantes no aportan valores de referencia ya que hasta ahora solo se utilizaban con fines de investigación, los rangos de referencia orientativos para el método C-Terminal se reflejan en la tabla 2.

	Rango (RU/mL)
Mujeres premenopausicas	20,9 - 91,1
Mujeres postmenopausicas	44,0 - 139,9
Varones (27 - 76 años)	33,7 - 96,5
Niños <1 año	43 - 324
2 - 4 años	36 - 197
5 - 15 años	35 - 138
16 - > 19 años	27 - 107

Referencia: Fischer et al. Pediatric references: annals of Clinical Biochemistry 2012; 49: 456-553.

Tabla 2: Rangos de referencia orientativos de FGF23 plasmático estimados mediante un método FGF23 C-terminal.

¿Es el FGF23 un factor de riesgo modificable?. No tendría sentido identificar precozmente patología si no podemos intervenir y corregir

Los actuales paradigmas en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC parten de la hipótesis de que los valores elevados de fosfatemia promueven la calcificación vascular y los eventos cardiovasculares. Su objetivo es disminuir los niveles circulantes de fosfato y por tanto se interviene en el estadio 5 de ERC que es cuando apa-

rece la hiperfosfatemia. Partiendo de la base que la homeóstasis del fosfato es un balance entre su absorción intestinal y su excreción renal, la única forma de compensar la pérdida de la función renal es controlando la absorción intestinal. Por ello, las estrategias terapéuticas se basan en el control dietético y la utilización de los captosres del fosfato, inicialmente de los captosres cálcicos reservándose los captosres no cálcicos más potentes para estadios más avanzados de ERC.

Actualmente sabemos que la hiperfosfatemia solo aparece cuando se sobrepasa la capacidad reguladora del organismo, pero para entonces el paciente ya se ha calcificado. Esto, unido a los efectos deletéreos anteriormente descritos del FGF23, nos invita a cambiar estos esquemas y no esperar la aparición de hiperfosfatemia. El diagnóstico precoz de esta patología mediante la medición del FGF23 no serviría de nada si no es posible intervenir terapéuticamente cuando este comienza a elevarse. Se suscitan así dos cuestiones: ¿Es suficiente el control dietético y la utilización de los captosres cálcicos para controlar el FGF23? y ¿este control del FGF23 en los pacientes normofosfatémicos con estadios 3 y 4 de ERC ofrece beneficios sobre la supervivencia?

Contestando a la primera pregunta, hace unos años diseñamos un estudio longitudinal prospectivo en pacientes con estadios 3-4 de ERC y normofosfatemia. Tras un periodo de homogeneización de cuatro semanas con dieta baja en fósforo, se les administró un captor "no cálcico" (carbonato de Lantano) durante otras cuatro semanas. La dieta baja en fosforo no modificó la fosfaturia ni los valores circulantes de FGF23 y PTH, tal vez porque estos pacientes estaban previamente sujetos a consejo dietético. La introducción del captor disminuyó la fosfaturia y el FGF23 plasmático. Otros estudios han descrito este efecto con otros captosres "no cálcicos"; sin embargo, este decremento en el FGF23 circulante no se reproduce al utilizar captosres "cálcicos".

En relación a la segunda pregunta, diversos estudios demuestran que esta ventaja de los captosres "no cálcicos" sobre los "cálcicos" ofrece beneficios sobre el desarrollo y la progresión de la calcificación vascular en el paciente renal, así como en la progresión de la propia ERC. Pero tal vez el estudio más representativo es el meta-análisis de Jamal que refleja once estudios randomizados y controlados, abarcando una población total de 4622 pacientes, donde demuestra un 22 % de reducción de la mortalidad con el uso de captosres no cálcicos frente a los cálcicos.

En resumen, el conocimiento de la fisiopatología del FGF23 aporta un nuevo enfoque sobre las alteraciones del metabolismo mineral asociados a la ERC. Su cuantificación en sangre ofrece una nueva herramienta en el diagnóstico precoz de estas alteraciones al mismo tiempo que abre una nueva perspectiva terapéutica en la ERC con beneficios en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Las aplicaciones potenciales de este nuevo biomarcador se reflejan en la Tabla 3.

1. Diagnóstico	Detección bioquímica precoz de las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC
2. Estratificación del riesgo	CV: disfunción cardíaca, HVI y mortalidad Progresión ERC Riesgo combinado: ↑ FGF23 y ↓ calcidiol
3. Decisión terapéutica	Utilización de captore no cálcicos asociado a restricción de P en estadios iniciales de ERC
4. Monitorización de la respuesta terapéutica	Tratamiento con captore, Activadores del VDR (que inducen el FGF23....)

Tabla 3

BIBLIOGRAFIA

- **Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U et al:** FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014 (6): 744-759.
- **Bachetta J, Dubourg L, Harambat J, Ranchin B, Abou-Jaoude P, Arnaud S et al.** The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblasts growth factor 23 serum levels in paediatric chronic disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 15
- **Ben-Dov IZ, Galitzer H, Levi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-O M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T:** The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117:4003-8.
- **Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Graziano JM, Vasan RS:** Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Inter Med* 2007; 167: 879-85
- **Faul C, Amaral AP, Oskoei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al:** FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.*2011; 121(11):4393-4408.
- **Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A et al:** Fibroblast growth factor 23(FGF23) predicts progression of chronic kidney disease. The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study: *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-8
- **Gonzalez Parra E, Gonzalez Casaus ML, Galan A, Martinez Calero A, Navas V, Rodriguez M et al.** Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;
- **Guo Y, Yuan Q.** Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Science* 2015; 7: 8-13

- **Gutierrez O, Mannstadt M, Isakova T et al.** Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing haemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6): 584-592.
- **Hu MC, Shi M, Cho HJ, Zhang J, Pavlenco A, Liu S et al:** The erythropoietin receptor is a downstream effector of klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int* 2013;
- **Komaba H, Fukagawa M.** FGF23-PTH interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292-8.
- **Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al.** Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling aging. *Nature* 1997 ; 390:45-51
- **Kuro-o M.** Klotho and aging. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1790 (10) : 1049-58.
- **Kuro O M.** Klotho, phosphate and FGF23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013: doi 10.1038/nmeph.2013.111
- **Larson TE.** FGF23 beyond mineral metabolism: a bridge to cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2735-7.
- **Moe SM, Chen NX.** Mechanism of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 213-216.
- **Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S et al:** Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-8
- **Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L et al.** Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 286-91.
- **Parker BD, Schurges LJ, Barndenburg VM, Christenson RH, Veermes C, Ketteler M, Shlipak MG, Whooley MA, Ix HH.** The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul study. *Ann Intern Med* 2010; 152 (10): 640-684.
- **Smith ER, Cal MM, McMahon LP and Holt S.** Biological variability of plasma intact and C-terminal FGF23 measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3357-3365.
- **Smith ER.** C The use of fibroblast growth factor 23 testing in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014. Feb 27
- **Tuñón J, Cristobal C, Tarin N, Aceña A, González Casaus ML, Huelmos A, Alonso J, Lorenzo O, González Parra E et al:** Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *Plos One* 2014. 9 (4):e 95402

- **Urakawa I, Yamazaki I, Shimada T et al.** Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006 ; 444 : 770-774.
- **White KE, Evans WE, O`Riordan JLH, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Depiereux B et al:** Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23 . *Nat Genet* 2000; 26 (3): 345-8.
- **Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP et al.** Fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(5):956-966

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2016 (recibido para publicación Enero 2016).