

FGF-23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica

E. González Parra¹, M.L. González Casaus², A. Ortiz¹, J. Egido¹

¹ Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

² Laboratorio. Hospital Gómez Ulla. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):4-11

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11064

RESUMEN

La hiperfosfatemia es un factor emergente de calcificación vascular y mortalidad cardiovascular no sólo en pacientes con insuficiencia renal sino también en personas sanas. Se ha relacionado con la progresión de la enfermedad renal y con hipertrofia de ventrículo izquierdo. Cuando el filtrado glomerular (FG) es inferior a 80 ml/min, desciende la eliminación renal de fósforo (P). Se origina un balance positivo de P y, una vez saturado el hueso, comienza a depositarse en los tejidos blandos, permaneciendo normales los valores de P sérico. Éste no aumenta hasta que el FG cae por debajo de 30 ml/min, por lo que no es un buen indicador de sobrecarga. El *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) se considera un marcador precoz de sobrecarga de P. La parathormona (PTH) es otra hormona fosfatúrica, que aumenta como consecuencia de una sobrecarga de fósforo. El FGF-23 parece aumentar de una manera más lenta que la PTH y de forma independiente a los incrementos bruscos tras la ingestión. El FGF-23 elevado es un indicador de balance positivo mantenido de P, y su reducción puede ser una diana terapéutica, en un futuro inmediato. El uso de captadores de fósforo, incluso con fósforos normales, desciende la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Los tests de determinación de FGF-23 no se realizan de manera rutinaria, porque son caros y muy laboriosos. Sin embargo, algunos marcadores urinarios, como la reabsorción tubular de fósforo y la excreción fraccional de fósforo, pueden ser indicativos del efecto fosfatúrico del riñón. Éste no es el caso de la fosfatemia en 24 horas, que no puede ser valorada al depender de la ingestión. Ambos marcadores pueden ser marcadores del incremento de las hormonas fosfatúricas.

Palabras clave: FGF-23. Fósforo. Fosfatemia. Reabsorción tubular de fósforo. Índice de excreción de fósforo.

Correspondencia: Emilio González Parra
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
egonzalezpa@senefro.org.

FGF-23 and phosphorus: involvement in clinical practice

ABSTRACT

Hyperphosphoremia has emerged as a key factor in vascular calcification and cardiovascular mortality, also in non CKD individuals. Hyperphosphoremia is also associated with progression of chronic kidney disease and left ventricular hypertrophy. When eFG <80 ml/min, even adaptive phosphaturia is unable to excrete all dietary phosphorus (P). Even at these high eGFR values, there is positive phosphorus balance, and once bone buffering is saturated, soft tissue phosphorus deposition ensues, even in the absence of high phosphorus levels. Serum phosphorus does not increase until eGFR falls below 30 ml/min/1.73 m² and is not a sensitive indicator of phosphorus overload. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is considered an early biomarker of renal overwork in order to excrete P. Parathormone (PTH) is another phosphaturic hormone. PTH increases as a response to a reduced P excretion. FGF-23 appears to change more slowly than PTH, it increases and augments progressively independently of transient peaks of P intake. High FGF 23 may behave as a positive P balance marker and also have potential direct adverse effects. It has been hypothesized that reduction of FGF-23 may be a future therapeutic goal in these patients. The early use of phosphate binders, even in the presence of normal serum P, significantly reduced mortality in haemodialysis patients. FGF-23 blood tests are not currently available in daily clinical practice. Current methods are too expensive and labor-intensive. However some urine biomarkers, such as phosphorus tubular reabsorption (PTR), fractional phosphorous excretion index (FPeI) can provide insights on the phosphaturic effect on the kidney. This is not the case with urine 24 hours P, which depends dramatically in the daily P. Both PTR and FPeI match extraordinary well with phosphaturic hormones.

Keywords: FGF-23. Phosphorus. Phosphaturia. Phosphorus tubular reabsorption. Fractional phosphorous excretion index.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, la hiperfosfatemia ha emergido como un importante factor en el origen de la calcificación

vascular¹ y de mortalidad cardiovascular², aunque también se la ha relacionado con otros procesos cardiovasculares, como la progresión de la enfermedad renal³ y la hipertrofia del ventrículo izquierdo⁴. Lo aparentemente sorprendente es que estas alteraciones se han descrito, incluso, con el fósforo en límites altos de la normalidad. Así, un ligero incremento del fósforo se correlaciona con un peor pronóstico cardiovascular, y existen datos en los que se observa que la menor ingestión de fósforo o el uso de captadores ralentizan la progresión de la calcificación.

El posible papel del fósforo en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular ha despertado el interés por el mejor conocimiento de la fisiopatología de este metal y la importancia de su control. Existen diferencias en la literatura sobre con qué valores el fósforo aumenta el riesgo de mortalidad. La mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con insuficiencia renal, aunque existen diferencias en los datos epidemiológicos. Algunos autores encuentran relación cuando el fósforo supera los 5 mg/dl y baja de 3 mg/dl⁵, mientras que otros sólo la hallan con cifras elevadas⁶. Aunque estos valores se han obtenido en pacientes con insuficiencia renal en quienes el manejo del fósforo está comprometido, la relación entre fósforo y enfermedad cardiovascular también se está observando en personas sanas. Varios estudios han demostrado que niveles elevados de fósforo sérico, dentro del rango de la normalidad, se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis carotídea y calcificación coronaria, así como con mayor mortalidad cardiovascular, en personas sin insuficiencia renal⁷. Con estos resultados, es difícil establecer si existen valores a partir de los cuales debe controlarse el fósforo en personas sanas o si es el incremento mantenido de los valores basales el dato que debemos controlar.

Las razones de la asociación entre riesgo cardiovascular y fósforo, aun en ausencia de enfermedad renal y con fósforos normales, no están claras. Entre las diversas hipótesis barajadas destaca la influencia del fósforo (solo o asociado con otros factores) en el desarrollo de la calcificación vascular y la rigidez arterial. Otros sugieren que, además del efecto del propio fósforo, los mecanismos adaptativos al aumento del fósforo sérico, como el incremento del *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) y de la parathormona (PTH) o la supresión del 1-25 OH vitamina D, sean los responsables de esta asociación⁸.

EL FÓSFORO COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Diversos estudios han confirmado la relación entre el fósforo y el riesgo cardiovascular. Así, uno de los primeros estudios que relacionaban ambos aspectos en pacientes sin insuficiencia renal fue el publicado por Tonelli, et al.⁷, quienes encontraron una asociación entre niveles elevados de fósforo y

eventos cardiovasculares, durante un seguimiento de cinco años, en pacientes con infarto agudo de miocardio previo, con dislipemia, pero con función renal normal. Esta relación se mantiene, incluso, cuando el filtrado glomerular (FG) está por encima de 90 ml/min, lo que sugiere un efecto directo del fósforo como causa del riesgo cardiovascular elevado.

Desde entonces, la evidencia sobre la relación del fósforo con el riesgo cardiovascular ha aumentado progresivamente. Así, se ha observado que los niveles más altos de fósforo, seguidos durante más de 15 años, se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluso en sujetos con un FG superior a 70 ml/min⁹. Sin embargo, esta relación era superior en sujetos con un FG inferior a 90 ml/min, lo que indica un efecto, al menos aditivo, de la presencia de daño renal. De igual manera, se ha descrito un incremento de la mortalidad en el postoperatorio inmediato y en la mortalidad cardiovascular a largo plazo, en pacientes intervenidos de cirugía mayor ambulatoria con valores de fósforo elevados. Es verdad que se trata de niveles de fósforo dentro de valores normales pero, cuando se dividen en cuartiles, los que lo tienen mayor de 3,8 mg/dl presentan una mortalidad cardiovascular más elevada¹⁰.

La rigidez arterial se considera como un marcador de riesgo cardiovascular. Se ha descrito una estrecha relación entre fósforo sérico y rigidez arterial. Los pacientes con fósforo superior a 4 mg/dl presentan un mayor índice tobillo-brazo (ABI), como indicador de rigidez arterial, pero no una mayor presión de pulso¹¹. En este estudio se analizaron 1.370 personas sin antecedentes de episodios cardiovasculares, en las que se observó la existencia de aterosclerosis. Los autores desarrollan la hipótesis de que el fósforo incrementa el riesgo cardiovascular por un aumento de la rigidez arterial. En este estudio, que incluía a sujetos con o sin insuficiencia renal, el FG medio fue de 71 ± 19 ml/min, de ellos un 34% el inferior a 60 ml/min. El ABI es un marcador específico y sensible de aterosclerosis oclusiva del miembro inferior. El ABI se asocia con todas las causas de mortalidad cardiovascular, ictus y fallo cardíaco. El fósforo se correlaciona sólo con el ABI y no con otros marcadores de rigidez arterial, por lo que los autores creen que se debe a su implicación en la calcificación de la media y no de la íntima. La hipótesis de Ix, et al. es que el fósforo aumenta la rigidez arterial al incrementar la calcificación vascular.

Existen evidencias de que el fósforo puede ser un factor que contribuye a la progresión del deterioro del FG. En ratas con insuficiencia renal se consigue enlentecer la progresión de la insuficiencia renal, así como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, cuando son tratadas con enalapril. Cuando a estas ratas se les reduce la absorción intestinal de fósforo con sevelamer, mejoran la calcificación vascular, así como la progresión del FG¹².

Uno de los principales problemas que desarrollan los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es el de calcificación de tejidos blandos, entre los que se encuentra la pared vascular, implicada en el riesgo cardiovascular. Existen múltiples factores favorecedores de estas calcificaciones, pero uno de los más importantes es el fósforo¹³. El hueso es el principal reservorio de fósforo pero, en condiciones fisiológicas, la capacidad taponadora del tejido óseo en la edad adulta está limitada por la actividad de remodelado óseo. Más aún en el paciente renal, en quien se producen alteraciones en el remodelado óseo; así, en situaciones de alto remodelado, se libera inapropiadamente fosfato desde el esqueleto, lo cual contribuye aún más a la hiperfosforemia y, en el hueso adinámico, el exceso de fosfato circulante no puede incorporarse al mismo. Cuando el hueso es incapaz de mantener la homeostasis se habilitan nuevos territorios capaces de hacer de reservorio de ese balance positivo de fosfato. Este nuevo reservorio son los tejidos blandos y los vasos, lo que da como resultado la aparición de calcifilaxis y de calcificación vascular. El efecto del fósforo sobre la calcificación vascular es dependiente del cotransportador Pit-1, que lo introduce en las células de músculo liso vascular¹⁴. Una vez en el interior de las células, el fosfato ejerce un doble efecto: *a*) por una parte, induce la formación de vesículas mineralizantes de la matriz que se cargarán de calcio y fosforo, y que al ser extruidas activamente formarán, junto con los cuerpos apoptóticos de las propias células vasculares muertas, el núcleo de la calcificación, y *b*) al mismo tiempo, induce la cascada de señalización que promueve la transformación fenotípica de la célula vascular a osteoblasto-*like*, células con capacidad para expresar osteocalcina y Cbfa-1¹ y sintetizar hidroxapatita, que mineralizará las vesículas extruidas de la matriz, formándose de este modo la calcificación arterial.

La relación entre fósforo e inflamación ha quedado definida en los trabajos de Navarro, et al. Estos autores relacionan marcadores de inflamación con el fósforo, que son, por sí mismos, factores marcadores de riesgo cardiovascular y responsables de daño vascular. En 133 pacientes con FG de 34,1 ml/min se ha visto cómo el fósforo se correlaciona de forma independiente con la proteína C reactiva (PCR) y con la interleuquina 6 (IL-6). El fósforo parece estar implicado en la presencia de inflamación en el paciente con insuficiencia renal crónica (IRC) y, posiblemente, desempeña un papel en su desarrollo¹⁵.

La ingesta de cantidades elevadas de fósforo se acompaña de alteraciones del endotelio vascular que son, en parte, responsables del incremento del riesgo cardiovascular en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal¹⁶. La exposición del fósforo al endotelio vascular tras la ingestión descende la producción del óxido nítrico, al inhibir la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa endotelial y, además, incrementa la producción de moléculas oxidantes. Estas al-

teraciones se ponen de manifiesto con un descenso de la vasodilatación mediada por el flujo, con una correlación inversa a la fosforemia.

EL FÓSFORO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En el estudio MERENA se analizó la situación de la fosforemia en los pacientes con insuficiencia renal estadios III-IV, en las consultas de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Se observó que un 86% presentaban unas cifras comprendidas entre 2,7 y 4,6 mg/dl. Estos datos nos permiten establecer que los objetivos terapéuticos están conseguidos y que el paciente está bien controlado. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan las alteraciones del metabolismo mineral nos indican que muchos de estos pacientes han desarrollado mecanismos adaptativos que mantienen el fósforo en cifras normales y han comenzado a sufrir daño vascular. El nefrólogo no debe guiarse exclusivamente por el fósforo sérico en estos estadios y debe buscar otros marcadores que indiquen la situación real.

Diariamente se ingieren alrededor de 1.200 mg de fósforo, de los cuales 950 mg son absorbidos. En el organismo, un 29% se localiza en el hueso y menos de un 1% está en la sangre, que es el que podemos medir. La mayoría del fósforo (un 70%) se localiza intracelularmente y es intercambiable. La eliminación de fósforo se realiza por dos sistemas, el digestivo, que supone 150 mg/día y otros 800 mg por la orina¹³. Cuando una persona con función renal normal ingiere fósforo se produce un aumento de los mecanismos fosfatúricos inmediatos, no bien conocidos y que posiblemente tienen que ver con una fosfatonina de origen intestinal¹⁷. Cuando el balance es muy positivo se ponen en marcha otros mecanismos fosfatúricos. El primero, más rápido y poco mantenido, es la PTH y el segundo, más lento y duradero, es la fosfatonina (FGF-23).

En los pacientes con insuficiencia renal se pierde progresivamente la capacidad de excretar fósforo. En situaciones muy precoces con FG de 80 ml/min se comienza a tener descendida la capacidad fosfatúrica del riñón. Sin embargo, los mecanismos reguladores aumentan el esfuerzo fosfatúrico de las restantes nefronas funcionantes. Estos mecanismos fosfatúricos son, fundamentalmente, la PTH y el FGF-23 y mantienen la capacidad fosfatúrica total, así como el fósforo sérico normal (figura 1). Además, la cantidad de fósforo eliminado en orina de 24 horas continúa siendo normal. Este aumento del esfuerzo fosfatúrico de cada nefrona funcionante puede determinarse por un incremento del índice de excreción de fósforo y un descenso de la reabsorción tubular de fósforo¹⁸. La PTH aumenta de forma significativa en los primeros estadios, pero dentro de los límites de la normalidad. En estos momen-

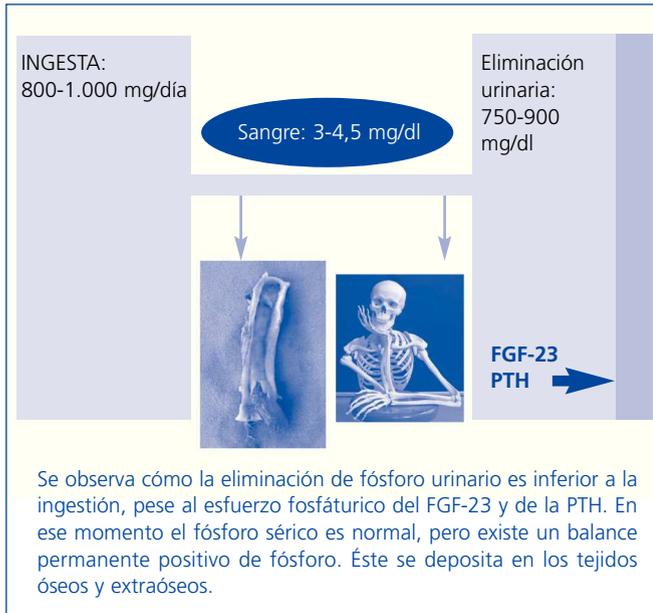


Figura 1. Eliminación urinaria de fósforo en la insuficiencia renal.

tos tan precoces es difícil observar esta situación, pues el enfermo tiene un fósforo normal, una PTH normal y una eliminación de fósforo en orina de 24 horas en cifras normales. La eliminación del fósforo en orina de 24 horas es difícil de interpretar, pues no conocemos el fósforo ingerido y a medida que se pierde función renal éste es siempre superior al ingerido (figura 2).

El FGF-23 es una fosfatonina de 251 aminoácidos, que tiene como misión mantener el fósforo en niveles normales, descendiendo su absorción tubular renal mediante la inhibición de la actividad del cotransportador Na/P tipo II en el túbulo proximal. Además, inhibe la actividad de la 1-alfa hidroxilasa y reduce, así, la síntesis de 1-25 dihidroxicolecalciferol a expensas del calcidiol y aumenta la PTH, con el fin de reducir la absorción intestinal y renal de fósforo¹⁹. Los paradigmas clásicos en los que se basan las alteraciones del metabolismo mineral son dos: la retención de fósforo provoca el desarrollo de hiperparatiroidismo y el descenso en la hidroxilación del 25 OH vitamina D por la 1-alfa hidroxilasa renal. Sin embargo, se ha visto que no existe déficit de 1-alfa hidroxilasa en la IRC²⁰ y se ha demostrado la existencia de esta enzima en otros tejidos. El FGF-23 ha cambiado este esquema modificando los paradigmas de la teoría clásica. Es producido por el hueso como respuesta al descenso de la fosfatúria y ejerce un doble efecto: *a)* forzando esos mecanismos fosfáticos mediante la internalización del cotransportador Na/P tipo II, para desembarazarse del balance positivo de fosfato, y *b)* inhibiendo la producción de 1-25 OH vitamina D y reduciendo la síntesis de PTH, para impedir una nue-

va entrada de fosfato procedente de intestino y hueso²¹. Así nace el concepto del eje osteorrenal que ha modificado los paradigmas clásicos¹⁹.

En una reciente publicación, Isakova, et al. han demostrado la importancia de un tratamiento precoz con captadores del fósforo. En este estudio se observa cómo los pacientes que son tratados con captadores, antes de su incorporación a un programa de diálisis, tienen una mayor supervivencia que aquellos en quienes se comienza a usar con posterioridad. No obstante, lo interesante de esta observación es que estos datos son independientes del fósforo con el que se comienza a tratar. Se observa una mayor supervivencia en aquellos pacientes con fósforo normal tratados con captadores que en aquellos que no lo son¹⁷.

FGF-23 EN LA INSUFICIENCIA RENAL

A medida que desciende la capacidad de eliminar fósforo en la insuficiencia renal, comienza a incrementarse la síntesis de FGF-23 en los osteoblastos y los osteocitos. El incremento del FGF-23 es la primera alteración que se detecta en la sangre, con FG de 80 ml/min²². Coincidiendo con este incremento, se inicia un descenso en los niveles de 1-25 OH vitamina D circulante, por una inhibición de la actividad 1-alfa hidroxilasa renal por el FGF-23. El incremento de la PTH no comienza a observarse hasta un FG de 60 ml/min, como conse-

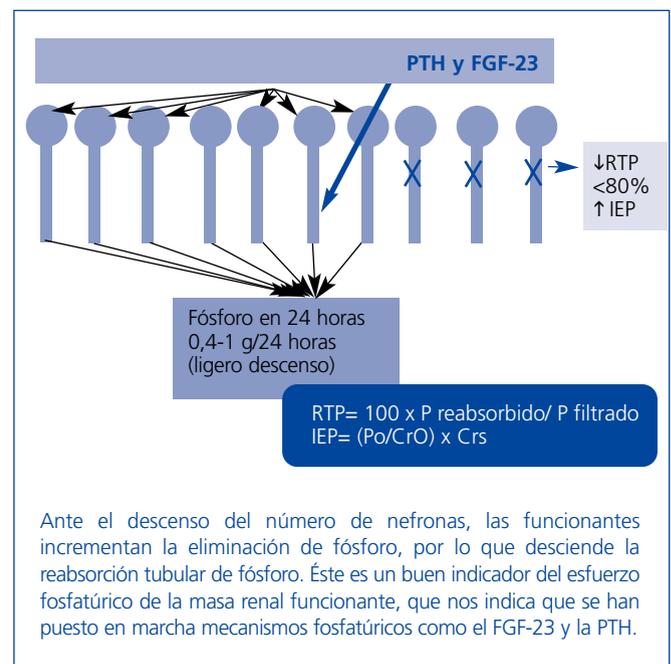


Figura 2. Uso de la RTP como marcador subrogado del esfuerzo fosfático de las nefronas funcionantes.

cuencia del incremento del FGF-23 y de la hipocalcemia secundaria a la hipovitaminosis D.

En una interesante experiencia descrita por Hasegawa, et al. han demostrado, con un modelo animal, cómo, tras la instauración de una IRC, es el incremento del FGF-23 el primer parámetro que se eleva. En estos animales se objetiva, inmediatamente después del incremento del FGF-23, un aumento de la excreción fraccional de fósforo en la orina, así como un descenso en la actividad enzimática de la 1-alfa hidroxilasa. Al descender el calcitriol circulante, baja el calcio sérico y aumenta la PTH. Cuando se bloquea el FGF-23 con anticuerpos selectivos se observa cómo cae la excreción fraccional de fósforo y aumenta la actividad de la 1-alfa hidroxilasa, aumentando la 1-25 vitamina D circulante²³.

El FGF-23 comienza a aumentar en el plasma de los pacientes con ERC desde situaciones muy precoces y continúa aumentando de una manera constante a medida que va descendiendo el FG²⁴. El mayor estímulo para su síntesis, además del fósforo, es la 1-25 vitamina D, de manera que la administración intravenosa de esta hormona incrementa su síntesis, de una forma independiente de la PTH²⁵. Otro importante estimulador de la síntesis de FGF-23, de una manera directa, es la PTH²⁶. Hasta ahora se conocía este efecto gracias a la mediación de la 1-25 OH vitamina D. Se sabe, igualmente, que el FGF-23 inhibe la síntesis de PTH al tener estas células receptores para esta proteína²⁷.

El FGF-23 posee efectos en las células renales, paratiroides y óseas. En el riñón induce fosfaturia a través de los co-transportadores Npt2a y Npt2c en el túbulo proximal, suprime la 1-alfa hidroxilasa descendiendo la 1-25 OH vitamina D e incrementando la 24-OH hidroxilasa degradando la 1-25 vitamina D y reduciendo el metabolito activo de la vitamina D, ambos efectos encaminados a reducir el fósforo²⁸. En las glándulas paratiroides inhibe la expresión de la PTH²⁹. Su acción precisa de un cofactor específico, el receptor de membrana tipo I alfa-Klotho, sin el cual no realiza sus funciones y que convierte al receptor FGF genérico en un receptor específico para el FGF-23. De hecho, en su ausencia, pese a niveles incrementados de FGF-23, no es activo³⁰.

Ya hemos visto las principales funciones del FGF-23, y sabemos que aumenta cuando existe un balance positivo de fósforo mantenido en el tiempo. Parece que el incremento del FGF-23 responde a un balance neto de fósforo y no a un incremento puntual del fósforo tras la ingestión³¹. Además, la PTH estimula la producción de FGF-23³⁶. Numerosas evidencias han relacionado los altos niveles de fósforo en la patogenia de la enfermedad vascular. La delección del gen del FGF-23 y el gen del Klotho se asocia con envejecimiento prematuro, aterosclerosis y calcificación vascular.

No obstante, esta alteración revierte cuando se emplea una dieta baja en fósforo³².

El FGF-23 se relaciona con diferentes marcadores de daño vascular, como grosor de la arteria medido por onda de pulso o disfunción endotelial, lo que supone que el FGF-23 está relacionado con cambios en la función vascular que incrementan el riesgo cardiovascular³³. El FGF-23 se asocia con un elevado *score* de aterosclerosis, acentuando el papel del FGF-23 como marcador precoz de cambios vasculares y de calcificación vascular. Este grupo estudió a una muestra de 306 personas sanas de más de 70 años, y observó que esta asociación es superior en pacientes con FG inferiores a 60 ml/min³⁴. En este estudio se hace notar que no se conoce aún si el incremento del FGF-23 es responsable o causa de la arterosclerosis.

El FGF-23 se ha relacionado con otros factores de riesgo cardiovascular. Así, se ha observado una importante correlación entre los niveles plasmáticos de FGF-23 y la hipertrofia del ventrículo izquierdo³⁵. Esta correlación es aún mayor que otros factores clásicos como diabetes o presión arterial sistólica³⁸.

Sin embargo, no se conocen con exactitud los efectos sistémicos del FGF-23. Parece implicarse en el desarrollo de arteriosclerosis y en la calcificación vascular precoz que sufren los pacientes con estadios II y III de IRC, previo al aumento de la fosfatemia, e incluso se implica en la progresión de la enfermedad renal³⁷. Recientemente, se ha demostrado cómo el FGF-23 se correlaciona, de forma independiente, con la reactividad vascular en la insuficiencia renal y con la ADMA (dimetilarginina asimétrica). La atenuación de esta unión entre FGF-23 y la vasodilatación vascular por el ADMA sugiere que el FGF-23 es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa, de manera que puede ser la vía por la cual el FGF-23 deteriora la función vascular en los pacientes con insuficiencia renal³⁸.

Con esas evidencias, el FGF-23 no sólo puede ser considerado un biomarcador precoz de cambios cardiovasculares, sino que también él mismo puede ser responsable de alteraciones del sistema cardiovascular. El FGF-23 precisa del Klotho para realizar su función, pero no se conoce cómo Klotho podría afectar al sistema cardiovascular, pues no se expresa ni en el miocardio ni en la pared vascular. Una posible explicación es que podría deberse a una acción endocrina a distancia, o bien que el incremento importante del FGF-23 puede tener efecto sobre el receptor FGF sin la presencia de Klotho. Sin embargo, se ha confirmado el efecto inhibitor del FGF-23 sobre la calcificación vascular *in vitro*, lo que podría hacer pensar que la síntesis del FGF-23 también ocurre en las cé-

lulas vasculares diferenciadas a osteoblastos y no sólo en el hueso. No se conoce la cantidad de FGF-23 de origen vascular que contribuye a la cantidad total circulante. Lo que sí se sabe es que, al menos en estadios iniciales, el FGF-23 participa en la reducción de las calcificaciones vasculares al disminuir el fósforo orgánico³⁹.

El incremento del fósforo, el aumento de PTH y el descenso de 1-25 vitamina D han demostrado asociarse con un incremento de mortalidad, tanto en población sana como en afectados de IRC. El FGF-23 ha demostrado su relación con incremento de mortalidad en la IRC, de forma independiente al fósforo sérico y con una capacidad predictora de mortalidad superior a la del fósforo⁴⁰. En población sana se ha observado la asociación entre P y mortalidad, pero no con el FGF-23. No obstante, el FGF-23 se ha relacionado, de igual manera, con efectos previamente descritos con el fósforo. Así, además del incremento de mortalidad, se ha relacionado con enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis. En este sentido, se ha observado una asociación entre incremento del FGF-23 y la hipertrofia del ventrículo izquierdo³⁶, la calcificación coronaria³⁵ y la progresión de la enfermedad renal³⁷.

CÓMO REGULAR LOS NIVELES DE FGF-23

A la vista de la intensa relación del FGF-23 y el incremento de riesgo cardiovascular, comienza a entenderse cómo es necesario reducir los niveles de FGF-23, como marcador emergente de riesgo cardiovascular. En cualquier actuación sobre las alteraciones del metabolismo mineral en el paciente renal, en el momento actual, se pretende demostrar un descenso del FGF-23 como un beneficio añadido del tratamiento.

La ingestión de fósforo es el primer escalón sobre el que podemos actuar. Existen diversos resultados en cuanto al descenso del FGF-23 en el paciente renal al restringir la ingestión de fósforo. Cuando este análisis se hace en una ingestión puntual el FGF-23 no se modifica⁴¹. Sin embargo, cuando esta restricción es más prolongada existe un descenso confirmado⁴². Esto se debe a la necesidad de una reducción del balance de fósforo continuado, para observar este descenso. En nuestra experiencia, en pacientes con IRC estadio III, el FGF-23 no se modifica pese a una dieta mantenida. En nuestra opinión, la dieta que siguen los pacientes de edad avanzada de nuestro ámbito es baja en fósforo, al tratarse, en la mayoría, de una dieta mediterránea. Esto no es aplicable a personas más jóvenes con una dieta más rica en conservantes, salsas, y mucha de ella preparada. En el paciente con una enfermedad renal, tras la ingestión de fósforo, aumenta la excreción fraccional de fósforo (EFP), se incrementa la PTH, pero el FGF 23 continúa invariable. Parece ser que el FGF-23 es un regulador más lento del fósforo, su incremento es progresivo y no depende de la ingestión puntual⁴³.

La segunda forma de reducir el FGF-23 es el uso de captadores de fósforo. Existen evidencias de esta reducción con clorhidrato de sevelamer⁴⁴ y nosotros hemos encontrado un descenso del 25% después de un mes de tratamiento con carbonato de lantano en pacientes con ERC estadio III.

El tratamiento actual del hiperparatiroidismo secundario (HPS) incluye el tratamiento con vitamina D o activadores selectivos del receptor de la vitamina D y la utilización de calcimiméticos. Los pacientes con un FGF-23 más alto presentarán mayor probabilidad de desarrollar un HPS más severo y con una respuesta inferior al tratamiento con calcitriol⁴⁵. Cuando se utilizan calcitriol o doxercalciferol en el tratamiento del HPS, se produce un incremento del FGF-23 que parece podría tener una implicación en el aumento del riesgo cardiovascular de algunos pacientes tratados⁴⁶. Sin embargo, en los pacientes en hemodiálisis tratados de HPS severo con cinacalcet y bajas dosis de paricalcitol se objetiva un descenso del FGF-23⁴⁷. En un reciente «Editorial», Gutiérrez escribe sobre el incremento del FGF-23 asociado con el tratamiento con vitamina D. Sin embargo, encuentra indudable la evidencia clínica en el efecto beneficioso del tratamiento con vitamina D, tanto en el sistema cardiovascular como en el inmune. Con esas premisas, plantea la hipótesis de que el efecto beneficioso de la asociación de cinacalcet con vitamina D incluye los efectos beneficiosos de la reducción del FGF-23 y los propios de la activación de los receptores de la vitamina D⁴⁸.

CONCLUSIÓN

En pacientes con ERC y FG inferior a 80 ml/min se produce un descenso en la eliminación urinaria de fósforo. El incremento de FGF-23 primero y PTH después incrementa el esfuerzo fosfatúrico de cada nefrona. Este incremento de FGF-23 ocasiona un daño vascular que incrementa la morbimortalidad del enfermo. Pese a aumentar la respuesta fosfatúrica, el balance neto es positivo y el fósforo acumulado altera el endotelio vascular y transforma las células del musculo liso vascular en osteoblastos. El paciente comienza a presentar calcificación, mientras mantiene un fósforo normal. La dieta baja en fósforo y los captadores usados de una manera precoz reducen el FGF-23, el esfuerzo fosfatúrico y aumentan la supervivencia del paciente con insuficiencia renal.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10-7.
2. Phelan PJ, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon PJ. The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 2008;30(4):423-9.
3. Schwartz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:825-31.
4. Ayús JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S, et al. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2778-88.
5. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
6. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-8.
7. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-33.
8. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Fibroblast Growth Factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(7):1268-76.
9. Dhingra R, Sullivan L M, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorous and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167(9):879-85.
10. Van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Valentijn TM, Verhagen HJ, Bax JJ, et al. Elevated preoperative phosphorous levels are an independent risk factor for cardiovascular mortality. *Am J Nephrol* 2010;32(2):163-8.
11. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorous concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin. J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):609-15.
12. Tokumoto M, Mizobuchi M, Finch JL, Nakamura H, Martin DR, Slatopolsky E. Blockade of the renin-angiotensin system attenuates mortality but not vascular calcification in uremic rats: sevelamer carbonate prevents vascular calcification. *Am J Nephrol* 2009;26(6):582-91.
13. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic disease. *Kidney Int* 2008;74:148-57.
14. Giachelli CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-22.
15. Navarro-González J, Mora-Fernández, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1646-54.
16. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorous acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(7):1504-12.
17. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y. Phosphorous binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:388-96.
18. Craver L, Marco MP, Martínez I. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
19. Dazinger J. The bone-renal axis in early chronic kidney disease: an emerging paradigm. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2733-7.
20. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K. Gene expression of vitamin D hydroxylase in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003;71:31-8.
21. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5(1):24-33.
22. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF-23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(9):1427-35.
23. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF-23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78(10):975-80.
24. Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend of foe? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1376-81.
25. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(5):1305-15.
26. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T. PTH increases FGF-23 gene expression and mediates the high-FGF-23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(4):F882-9.
27. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF-23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1125-35.
28. Saito H, Kusano K, Kinosaki M. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na dependent phosphate co-transport activity and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 production. *J Biol Chem* 2003;278:2206-11.
29. Krajcnik T, Björklund P, Marsell R. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 2007;195:125-31.
30. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature* 2006;444:770-4.
31. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF-23) levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007;25:419-22.

32. Morishita K, Shirai A, Kubota M, Katakura Y, Nabeshima Y, Takeshige K, et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorous and zinc. *J Nutr* 2001;131:3182-8.
33. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009;205:385-90.
34. Mirza MA, Hansen T, Johansson L. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3125-31.
35. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52.
36. Hsu HJ, Wu MS F. Fibroblast growth factor-23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci* 2009;337:116-22.
37. Fliser D, Kollerits B, Neyer U. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
38. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:679-85.
39. Saji F, Shiizaki K, Shimada S, Okada T, Kunimoto K, Sakaguchi T, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 production in bone in uremic rats. *Nephron Physiol* 2009;111:59-66.
40. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Andress DL, Levin A, Wolf M, et al. Fibroblast growth factor-23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
41. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64(6):2272-9.
42. Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, Imamura F, Taniguchi A. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int* 2006;70(12):2141-7.
43. Isakova T, Gutiérrez O, Shah A, Castaldo L, Holmes J, Lee H, et al. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):615-23.
44. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG. Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:286-91.
45. Kazama JJ, Sato F, Omori K. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67(3):1120-5.
46. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Sahney S, Gales B, Wang HJ, Elashoff R, et al. Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2011;79(1):112-9.
47. Wetmore JB, Liu S, Krebill R, Menard R, Quarles LD. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF-23 levels in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(1):110-6.
48. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1710-6.