

# Lupus eritematoso sistémico y su relación con el biomarcador alfa-klotho

Sandra Guzmán-Silahua,\* Guadalupe Mendoza-Vázquez,\*,\*\*  
Javier Alejandro Aceves-Aceves,\*,\*\*\* Arnulfo Hernán Nava-Zavala\*,+,++

**RESUMEN.** El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología autoinmune de etiología desconocida cuya producción anormal de autoanticuerpos, depósito de complejos inmunes, entre otros factores, hacen que su clínica tenga una amplia variedad de manifestaciones y múltiples complicaciones. Al no existir un examen totalmente específico para esta patología se utilizan diferentes biomarcadores como apoyo clínico y terapéutico. Los biomarcadores pueden ayudar a predecir el desarrollo de una enfermedad, ya que se les ha observado asociados a la actividad, evolución y tratamiento de una determinada enfermedad. Debido a que alfa-klotho ( $\alpha$ -KL) se ha visto implicado en diferentes procesos incluyendo inflamación, se considera la posibilidad de que  $\alpha$ -KL cumpla el papel de un nuevo biomarcador potencial en LES.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico, alfa-klotho, biomarcador.

**ABSTRACT.** *Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune pathology of unknown etiology in which the abnormal production of autoantibodies, the deposition of immune complexes, among other factors causes a wide range of manifestations and multiple complications. In the absence of a totally specific examination for this pathology different biomarkers are used as clinical and therapeutic support. Biomarkers can help predict the development of a disease since they have been associated with the activity, evolution and treatment of a certain disease. Since alfa-klotho ( $\alpha$ -KL) has been implicated in different processes including inflammation, the possibility of the  $\alpha$ -KL fulfilling the role of a new potential biomarker in SLE is under consideration.*

**Key words:** *Systemic lupus erythematosus, alpha-klotho, biomarker.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología de tipo inmunológico con

etiología desconocida; sin embargo, se ha sugerido que está compuesta de diversos factores, los cuales incluyen elementos genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos.<sup>1-4</sup> Esta enfermedad

\* Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, Jalisco, México.

\*\* Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Colima (U de C). Colima, Colima, México.

\*\*\* Programa de Doctorado en Farmacología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

+ Departamento de Inmunología y Reumatología del Hospital General de Occidente (HGO), Secretaría de Salud Jalisco. Zapopan, Jalisco, México.

++ Programa Internacional Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG). Zapopan, Jalisco, México.

Correspondencia:

Arnulfo Hernán Nava-Zavala

E-mail: navazava@yahoo.com.mx

### Conflictos de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 28 de agosto de 2017. Aceptado con modificaciones: 06 de septiembre de 2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

se caracteriza por su amplia gama de manifestaciones clínicas<sup>3</sup> como consecuencia de la producción anormal de autoanticuerpos, el depósito de complejos inmunes y la activación del complemento.<sup>2</sup> LES puede provocar daño a diversos órganos, complicaciones e incluso la muerte.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia mundial de LES varía considerablemente dependiendo de múltiples factores (entre ellos el étnico y las diferencias geográficas de cada población). La gravedad de las manifestaciones de la enfermedad depende mucho del nivel socioeconómico, la educación, el tipo de seguridad social, el apoyo social, el apego al tratamiento farmacológico, así como de factores ambientales y ocupacionales relacionados con el paciente.<sup>4</sup>

La incidencia de LES a nivel mundial se considera en un parámetro de 20 a 150 casos por 100,000 personas,<sup>5</sup> en el que se considera que 90% de la población afectada compete a mujeres en edad reproductiva,<sup>3</sup> con una sobrevivencia de 70% a los 10 años.<sup>5</sup>

Según la Secretaría de Salud de México, esta enfermedad suele comenzar entre los 17 y 35 años de edad, tiene una relación hombre a mujer 10:1, una prevalencia de 0.06%, una incidencia de 1.8 a 7.6 casos por cada 100,000 habitantes por año y de éstos poco más de 50% va a desarrollar daño permanente en múltiples órganos y sistemas.<sup>6</sup>

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La enfermedad de LES se caracteriza por su afectación a múltiples órganos y en consecuencia la exhibición de un amplio espectro de manifestaciones clínicas.<sup>7</sup> Pese a ello la enfermedad no presenta ningún patrón clínico característico y sus manifestaciones son muy variadas. Se sabe que puede iniciar de forma aguda con lesiones multisistémicas o presentarse con compromiso de un solo órgano.<sup>8</sup>

En ocasiones la sintomatología de esta patología es sutil (pudiendo presentarse con sínto-

mas generales como fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso). Además es frecuente asociar fibromialgia a lupus eritematoso sistémico, causa importante de la fatiga. También puede confundirse con otra patología por su gran capacidad de simulación.<sup>8</sup>

En el *cuadro I* se describe la frecuencia de presentación de algunas de estas expresiones clínicas y en el *cuadro II* se muestran los criterios de clasificación de LES propuestos en 1982 y actualizados en 1997 por el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*),<sup>7</sup> el cual propone que una persona puede padecer LES cuando el paciente cumple cuatro o más de los criterios.<sup>8</sup> No obstante, estos criterios no se establecieron para el diagnóstico individualizado, sino para la clasificación de pacientes para estudios epidemiológicos; por lo tanto, no puede afirmarse que un paciente tiene LES por mostrar solamente dos o tres criterios en presencia de marcadores inmunológicos definidos.<sup>8</sup>

## BIMARCADORES CLÁSICOS SOLICITADOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Se le conoce como biomarcador a los indicadores clínicos, moleculares o serológicos que pueden identificar de forma válida y reproducible los dife-

**Cuadro I.** Frecuencia de las manifestaciones clínicas en lupus eritematoso sistémico.

Manifestación clínica	Frecuencia (%)
Artritis	95
Cutáneos	88
*Fotosensibilidad	45
*Úlceras orales	7
*Eritema malar	39
Renal (síndrome nefrítico)	70
Neurológicas	59
Trombocitopenia	19
Serositos	12

Modificado de: Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (11): 1271-1277.

Cuadro II. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico 1982.

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo plano o elevado sobre las eminencias malares que desciende de los pliegues nasolabiales
Lesiones cutáneas discoïdes	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas
Fotosensibilidad	Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
Artritis	No erosiva en dos o más articulaciones periféricas caracterizadas por hinchazón, derrame articular e hipersensibilidad al tacto o dolor a la presión
Serositis (pleuritis o pericarditis)	Pleuritis, antecedentes de dolor pleurítico, roce pleural, derrame pleural Pericarditis documentada por EKG, roce pericárdico o derrame pericárdico
Nefropatía	Proteinuria persistente. Mayor de 0.5 g/día o mayor de 3 + si no se cuantifica Cilindros celulares: eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos
Afección neurológica (convulsiones o psicosis)	Convulsiones, en ausencia de toxicidad de medicamentos y alteraciones metabólicas conocidas como cetoacidosis y alteraciones electrolíticas Psicosis, en ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior
Alteración hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis o Leucopenia menor de 4,000 en dos o más ocasiones o Linfopenia menor de 1,500 en dos o más ocasiones o Trombocitopenia menor de 100,000 en ausencia de toxicidad por medicamento
Alteración inmunológica	Células LE positivas o Anticuerpos anti-ADN nativo o Anticuerpos anti-Sm o Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis: Por lo menos seis meses consecutivos Conformadas por inmovilización <i>Treponema pallidum</i> : prueba de absorción de anticuerpos fluorescente de <i>Treponema</i>
Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de Acs. antinucleares por inmunofluorescencia o por prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en síndrome de lupus inducido

EKG = electrocardiograma, Hb = hemoglobina.

Diagnóstico: cuando hay cuatro o más de los 11 criterios de manera sucesiva o simultánea.

Modificado de: Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25 (11): 1271-1277.

rentes procesos biológicos y patogénicos en individuos con una enfermedad.<sup>9</sup> En LES puede decirse que no existe ningún examen totalmente específico, sino que para corroborar o negar el diagnóstico debe realizarse una interpretación completa entre la clínica y los hallazgos de laboratorio.<sup>8</sup>

Los biomarcadores tradicionales que nos ayudan a identificar con un diferente grado de certeza la actividad de la enfermedad son los típicamente relacionados con la hiperreactividad de lin-

focitos B que provocan la transformación a células plasmáticas y la producción de autoanticuerpos, de los cuales los más específicos son los anti-ADN de doble cadena y los antinucleosomas. Estos últimos están asociados a la formación de inmuno-complejos y manifestaciones clínicas de la enfermedad.<sup>9,10</sup> Otros biomarcadores tradicionales de actividad son la medición de las fracciones de C3 y C4 en suero.<sup>8</sup> El inconveniente de estos biomarcadores es su baja sensibilidad y especificidad en

actividad general de la enfermedad de LES, por lo que es importante investigar nuevos biomarcadores que contengan el potencial de aumentar dicha sensibilidad y especificidad.<sup>8</sup>

## ALFA-KLOTHO COMO POTENCIAL BIOMARCADOR

### Identificación de klotho: $\alpha$ -Kl y $\beta$ -Kl

El gen klotho (Kl) se identificó como un gen antienvejecimiento en 1997.<sup>11</sup> Se demostró que los ratones deficientes en klotho (Kl/Kl) tuvieron una vida corta y diversos trastornos causados por el envejecimiento humano, incluyendo aterosclerosis, osteoporosis, atrofia de la piel y enfisema pulmonar.<sup>11,12</sup> De manera similar los ratones homocigóticos mutantes klotho (Kl -/-) mostraron una vida extremadamente reducida y una variedad de fenotipos prematuros relacionados con el envejecimiento tales como enfisema pulmonar y sarcopenia.<sup>13</sup> Asimismo, se informó que los ratones  $\alpha$ -klotho-knockout desarrollaron un síndrome que se asemeja a las condiciones de envejecimiento tales como vida corta, arteriosclerosis y osteoporosis.<sup>14</sup> Al comparar el tiempo de la duración de vida en ratones transgénicos (que sobreexpresaban Kl) con ratones control de tipo salvaje se observó que Kl funciona como una hormona circulante que se une a un receptor de la superficie celular y reprime las señales intracelulares de insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) que es un mecanismo evolutivamente conservado para extender el tiempo de vida.<sup>15</sup> Dicho lo anterior, al identificarse el gen Kl como un gen supresor de envejecimiento en ratones, se sugirió que los niveles solubles de Kl podían disminuir con la edad en sujetos sanos.<sup>12</sup>

### Gen $\alpha$ -klotho

El gen  $\alpha$ -klotho ( $\alpha$ -Kl) es necesario para regular la homeostasis mineral en vertebrados.<sup>16</sup> Todos los vertebrados, incluidos los humanos, mantienen activamente los iones calcio y fosfato en los huesos, la sangre circulante y el líquido cefalo-

rraquídeo.<sup>16</sup> Ratones mutantes  $\alpha$ -Kl han exhibido múltiples fenotipos relacionados con la disrupción de la homeostasis mineral incluyendo la calcificación ectópica en una variedad de tejidos blandos, decremento en la densidad ósea, hipercalcemia e hiperfosfatemia severa en asociación con concentraciones aumentadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D1 (vitamina D) y FGF-23 en suero, así como los trastornos antes mencionados (osteoporosis, atrofia de la piel y arteriosclerosis).<sup>16,17</sup> Además, los ratones mutantes  $\alpha$ -Kl muestran una variedad de trastornos acelerados relacionados con el envejecimiento, incluyendo hipoactividad, esterilidad, adelgazamiento de la piel, disminución de la densidad mineral ósea, calcificaciones vasculares, calcificación ectópica en diversos tejidos blandos (pulmón, riñón, estómago, corazón y piel), audición defectuosa, atrofia del timo, enfisema pulmonar, ataxia y anomalía de la glándula pituitaria, así como hipoglucemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia severa en asociación con concentraciones elevadas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D1 –vitamina D–.<sup>17</sup>

El  $\alpha$ -Kl se clasificó en un subgrupo de la familia 1 de glucósido hidrolasa (GH) con  $\beta$ -klotho, LPH (lactasa-florizina hidrolasa), KLrP y CBG ( $\beta$ -glucosidasacitosólica).<sup>16</sup> El sitio del centro activo estaba ocupado con lípidos o esteroides.<sup>16</sup> Basándose en estudios estructurales de la familia glucósido hidrolasa 1, es posible que  $\alpha$ -Kl también reconozca algunas moléculas pequeñas, tales como azúcares y lípidos.<sup>16</sup>

El gen  $\alpha$ -Kl humano se encuentra en el cromosoma 13 y codifica una proteína transmembranal de tipo I compuesta por dominios extracelulares, transmembranales y citoplasmáticas y se expresa de manera predominante en sitios tales como el riñón, glándulas paratiroides, el plexo coroideo, cerebro, glándulas paratiroides y en menor medida en otros órganos como hígado, placenta, músculo esquelético y tejido adiposo.<sup>17-19</sup>

### Genes homólogos de $\alpha$ -klotho

Como gen homólogo de  $\alpha$ -Kl puede mencionarse el pez teleósteo de agua dulce, pez cebra *Danio rerio*, su transcripción se expresa exclusivamente en la branquia que es el origen de la glándula parati-

roidea y donde los iones minerales se intercambian activamente.<sup>16</sup> También puede señalarse un gen  $\alpha$ -Kl putativo homólogo de mamíferos, el cual se expresa en la mosca de la fruta *Drosophila* y en el nematodo *Caenorhabditis elegans*.<sup>16</sup>

Los genes homólogos de  $\alpha$ -Kl se distinguen de  $\alpha$ -Kl de mamíferos por lo siguiente: los dos genes codifican la proteína citosólica sin señal de péptidos o dominios transmembranales, tienen sólo un dominio de tipo klotho 1 y conservan dos residuos de glutamato catalítico.<sup>16</sup>

La transcripción del gen  $\alpha$ -Kl codifica una proteína transmembranal de tipo I de paso único con dos dominios similares a glucosidasa externos.<sup>16</sup> La proteína traducida se modifica, muy probablemente por N-glicosilación y se observa como dos masas moleculares entre 120 y 135 kDa.<sup>16</sup>

En 2004 se identificó otro gen homólogo de  $\alpha$ -Kl y fue nombrado gen  $\beta$ -klotho ( $\beta$ -Kl), el cual también codifica una proteína transmembranal de tipo I de paso único con dos dominios externos tipo glucosidasa.<sup>16,17</sup> Los residuos de glutamato catalítico se reemplazan de la misma manera que anteriormente.<sup>16</sup>

### Gen $\beta$ -klotho

El gen  $\beta$ -Kl se identificó en el año 2000, los autores informaron que la secuencia de aminoácidos era 41.2% idéntica a la de  $\alpha$ -Kl.<sup>14</sup> Cabe mencionar que mientras la función de  $\beta$ -Kl no está clara, la membrana  $\beta$ -Kl es específicamente conocida por ser un correceptor de FGF-19 y FGF-21 que regula la síntesis del ácido biliar y el metabolismo energético.<sup>14</sup>

Hay que señalar que tanto  $\alpha$ -Kl como  $\beta$ -Kl carecen de actividad catalítica de glucosidasa y esta característica es la razón por la que ambas moléculas son reconocidas como una nueva y distinta familia de proteínas dentro de la superfamilia de las glicosidasas 1.<sup>14</sup>

### Formas de $\alpha$ -klotho

El  $\alpha$ -Kl existe en las siguientes formas: membrana, secretada, soluble, prematura y madura.<sup>14,19</sup> a) La membrana  $\alpha$ -Kl funciona como co-

rreceptor del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) para regular la homeostasis del fosfato; b) el  $\alpha$ -Kl secretado es un regulador de la actividad del estrés oxidativo, receptores de múltiples factores de crecimiento y canales iónicos, esta forma secretada se libera en la circulación por el desprendimiento de ectodominio del Kl unido a la membrana o por secreción de una forma empalme alternativo de klotho que carece de dominio transmembranal, puede alcanzar una serie de tejidos diana y ejercer efectos biológicos que indican su potencial como factor humorar para proteger células y órganos; c)  $\alpha$ -Kl también se encuentra en forma soluble en suero y orina, asimismo está formado de procesos distintos: (1) degradación proteolítica de la forma unida a la membrana y (2) un producto de transcripción génica alternativo y con respecto al dominio extracelular de  $\alpha$ -klotho (3), éste es escindido por secretasas y posteriormente es liberado en la circulación en su forma soluble; d) la forma prematura de  $\alpha$ -klotho tiene un tamaño de 120 kDa y reside principalmente en el retículo endoplasmático, su forma madura tiene un tamaño de 135 kDa y se secreta a la sangre, líquido cefalorraquídeo u orina después de su escisión.<sup>13,14,17,20,21</sup>

### Funciones de $\alpha$ -klotho

El mecanismo de acción exacto de  $\alpha$ -Kl soluble aún no se ha esclarecido; sin embargo, se sabe que el  $\alpha$ -Kl soluble funciona como una sustancia circulante que ejerce múltiples acciones biológicas y sistémicas en órganos lejanos, ayuda a la salud vascular, ya que influye en múltiples vías celulares y endocrinas, incluyendo la liberación de insulina y el sistema renina-angiotensina, con una expresión más alta asociada a evidencia menos patológica de envejecimiento tales como fibrosis renal, marcadores sistémicos de estrés oxidativo y calcificación vascular.<sup>20,21</sup>

El  $\alpha$ -Kl además protege directamente las células contra una variedad de alteraciones tales como hipoxia, hiperoxia, estrés oxidativo y medicación citotóxica, suprime la apoptosis y ejerce efectos antioxidantes, antineoplásicos

y antiinflamatorios.<sup>13,18,21</sup> En los riñones de un modelo de ratón con diabetes  $\alpha$ -Kl suprimió citocinas proinflamatorias como CCL5, también conocidas como RANTES (regulada en activación, linfocito-T normalmente expresado y secretado), MCP-1, IL-6 y IL-8, además estas citocinas se elevaron en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico.<sup>22</sup>

Cabe destacar que  $\alpha$ -Kl soluble generado por empalme alternativo o desprendimiento del dominio extracelular de la proteína transmembranal afecta numerosas funciones biológicas, tales como adipogénesis, angiogénesis, metabolismo de calcio y fosfato.<sup>18</sup>

Se ha descrito que  $\alpha$ -Kl es un gen antienvejecimiento cuya transcripción da lugar a una proteína transmembranal que actúa como correceptor necesario para la función del factor de crecimiento de FGF-23 dentro del riñón, suprime la expresión de 1 $\alpha$  (OH) asa en células del túbulos contorneado proximal y, más allá de las células del túbulos contorneado distal del riñón,  $\alpha$ -Kl se expresa en el plexo coroideo del cerebro y placenta.<sup>16,20</sup> Al ser  $\alpha$ -Kl una proteína transmembranal sirve como cofactor para el FGF-23 con el fin de unirse a su receptor correspondiente para regular el fósforo y el metabolismo de la vitamina D, en consecuencia la expresión inadecuada de esta proteína está constantemente asociada a concentraciones séricas anormales de 1, 25-dihidroxivitamina D3 (calcitriol).<sup>18,20</sup> A su vez, se ha demostrado que el calcitriol puede estimular directamente la expresión del mRNA de klotho en el riñón, a través de un elemento putativo de respuesta a la vitamina D que se ha identificado en el promotor del gen klotho humano.<sup>18</sup>

### Técnica de determinación de $\alpha$ -klotho

En 2010 se llevó a cabo un estudio con el objetivo de permitir la detección exitosa de niveles de  $\alpha$ -Kl soluble en suero en humanos mediante la técnica ELISA tipo sándwich.<sup>23</sup> Sumado a esto, se han utilizado diferentes ensayos para determinar  $\alpha$ -Kl soluble en suero humano, entre los cuales la

técnica ELISA parece ser la mejor opción, aunque tres ensayos comerciales han diferido en calidad.<sup>12</sup>

### Rangos de normalidad de $\alpha$ -klotho

Yamazaki et al. 2010 reportaron los niveles de referencia de  $\alpha$ -Kl soluble en 142 voluntarios: el rango de valores fue de 239 a 1,266 pg/mL (media  $\pm$  DE: 526  $\pm$  146 pg/mL). En su estudio ni el sexo ni el metabolismo esquelético influyeron en los niveles, pero se correlacionaron negativamente con el nivel de creatinina sérica y la edad.<sup>23</sup>

Neidert et al. 2013 midieron el nivel de  $\alpha$ -Kl soluble en el suero de 26 voluntarios y la media fue 596 pg/mL (506-734).<sup>24</sup>

Akimoto et al. 2013 informaron los niveles de referencia para  $\alpha$ -Kl en 10 donadores vivos de riñón, el rango fue de 726.4 a 1417.1 pg/mL (mediana de 909.8 pg/mL; rangos intercuartílicos de 754.8-1132.4).<sup>25</sup>

### Alteración en los parámetros de $\alpha$ -klotho

El riñón tiene los niveles más altos de expresión de  $\alpha$ -Kl y se piensa que es la fuente principal de  $\alpha$ -Kl soluble, el cual es liberado a través de la escisión proteolítica de la forma de la transmembranal, así como de la transcripción de genes alternativos.<sup>20</sup> En contraste, los niveles bajos de  $\alpha$ -Kl podrían servir como sustitutos de la comorbilidad o un indicador temprano de la disminución de la función renal y por tanto, actuar como marcador para las personas en riesgo de disminución renal.<sup>20</sup> Adicionalmente, la evidencia más fuerte proviene del ratón con delección parcial específica de túbulos renales de  $\alpha$ -Kl.<sup>21</sup> En estos ratones se han reducido los niveles séricos de  $\alpha$ -Kl y las características sistémicas que se asemejan al fenotipo de delección de  $\alpha$ -Kl global o al fenotipo de hielo hipomórfico de  $\alpha$ -Kl, lo que indica que el riñón puede ser el órgano principal que media el sistema  $\alpha$ -klotho.<sup>21</sup>

Por otra parte, un estudio reciente ha sugerido que  $\alpha$ -Kl soluble es un novedoso y buen biomarcador de la actividad en acromegalia, de-

bido a que se observó una disminución de sus niveles hasta un punto normal después de un tratamiento quirúrgico exitoso en pacientes que presentaron acromegalia activa.<sup>12</sup>

El papel del  $\alpha$ -Kl soluble en el músculo esquelético es extremadamente limitado, estudios previos han demostrado que la deficiencia de  $\alpha$ -Kl tiene un marcado efecto en la fuerza muscular, la resistencia al ejercicio y la actividad física en estudios realizados en ratones.<sup>13</sup> Por otro lado, un estudio llevado a cabo en humanos informó que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con menores niveles de  $\alpha$ -Kl plasmático tienen escasa fuerza muscular esquelética.<sup>13</sup>

Las alteraciones en la homeostasis de iones de calcio y fosfato causan osteoporosis, calcificación ectópica y epilepsia; y por añadidura, las concentraciones de estos iones se controlan parcialmente a través de hormonas, vitamina D y hormona paratiroidea.<sup>16</sup>

### Implicación de alfa-klotho en otras patologías

El  $\alpha$ -Kl se ha implicado en distintas enfermedades como la osteoporosis, pues antes del conocimiento de esta molécula los únicos mediadores del metabolismo de calcio consistían en la paratohormona, calcitonina y vitamina D.<sup>26</sup>

Actualmente  $\alpha$ -Kl tiene un importante papel en el ajuste de la concentración extracelular del calcio, ayudando a mantener los niveles de calcio sérico en valores dentro de la media.<sup>26</sup> De modo que si hay una deficiencia de  $\alpha$ -Kl se producirá un incremento de las concentraciones de calcio y fósforo plasmático, dando como resultado un cuadro osteoporótico similar al observado en el envejecimiento.<sup>26</sup>

Esta molécula se expresa en la nefrona distal donde regula el metabolismo mineral y también está presente en el lumen del túbulo proximal donde inhibe la reabsorción del fósforo.<sup>26-28</sup> Se ha sugerido en diversos estudios que  $\alpha$ -Kl se relaciona con la enfermedad renal, pues en pacientes con enfermedad renal crónica o con una lesión aguda del riñón presentan una deficiencia sistémica de  $\alpha$ -Kl, lo que indica que esta molécula está implica-

da de cierta manera en la patogénesis de la enfermedad renal, que la deficiencia de  $\alpha$ -Kl exacerbaba el daño renal y que disminuye los marcadores de la función renal, por el contrario en pacientes con  $\alpha$ -Kl elevado se ha demostrado que actúa como protector renal en modelos animales gracias a sus propiedades antioxidantes, antiapoptóticas y antiinflamatorias.<sup>26-28</sup>

### Relación de alfa-klotho con proceso inflamatorio y proteína C reactiva

Semba et al. 2011 llevaron a cabo un estudio en el que participaron 1,023 sujetos, de los cuales 259 (25.3%) tenían enfermedad cardiovascular. En el análisis de los datos de esta investigación, los autores reportaron una correlación negativa de  $\alpha$ -Kl y proteína c-reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) ( $r = -0.10$ ,  $p < .001$ ). La razón de momios (OR) para  $\alpha$ -Kl y la enfermedad cardiovascular permaneció sin cambios después de la adición de hs-PCR ( $p = 0.05$ ).<sup>29</sup>

Navarro-González et al. 2014 en un estudio de una población con enfermedad de la arteria coronaria observaron una correlación negativa y significante entre  $\alpha$ -Kl y hs-PCR ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.001$ ).<sup>30</sup>

Prystupa et al. 2016 reportaron una correlación negativa entre niveles de  $\alpha$ -Kl y proteína c-reactiva (PCR) en pacientes con cirrosis alcohólica ( $\rho = -0.304$ ,  $p = 0.047$ ), indicando que el incremento en las concentraciones de PCR podría ocasionar decremento de las concentraciones de  $\alpha$ -Kl.<sup>31</sup>

### Alfa-klotho en lupus

Un estudio de Ushigusa et al. 2016 reveló que si los pacientes presentan niveles menores de  $\alpha$ -Kl, los niveles de anticuerpos anti-Smith son más bajos y hay un incremento en los niveles séricos de C3.<sup>22</sup> También se observó que los niveles séricos de  $\alpha$ -Kl en pacientes con lupus eran menores que en pacientes sanos (dicha disminución de los niveles de  $\alpha$ -klotho puede contribuir a una inflamación sistémica y asociarse a la condición del paciente con LES; sin embargo se necesitan estudios más amplios que esclarezcan la participación de  $\alpha$ -Kl en la enfermedad de LES).<sup>22</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet.* 2008; 40 (2): 204-210.
- Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatol Clin.* 2016; 12 (5): 274-281.
- Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, Mok CC, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (2): 159-168.
- Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12 (10): 605-620.
- Cervera R, Pallarés L. Capítulo 2. Epidemiología y clasificación del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. *Avances en lupus eritematoso sistémico.* Barcelona: Marge Medica Books; 2008: pp. 9-22.
- Sánchez-Díaz MR, Nucamendi-Cervantes GC et al. ¿Qué es el Lupus eritematoso? *Boletín Epidemiológico del sistema Nacional de Vigilancia, Sistema único Informativo.* México: 2013; 1-28.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25 (11): 1271-1277.
- Molina-Restrepo JF. El laboratorio en las enfermedades reumáticas autoinmunes. *Medicina & Laboratorio.* 2007; 13 (01-02): 11-33.
- Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med.* 2010; 16 (2): 47-57.
- Munoz LE, Gaipol US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44 (9): 1101-1107.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling aging. *Nature.* 1997; 390 (6655): 45-51.
- Jawiarczyk-Przybyłowska A, Halupczok-Żyła J, Bolanowski M. Soluble  $\alpha$ -Klotho - a new marker of acromegaly? *Endokrynol Pol.* 2016; 67 (4): 390-396.
- Kureya Y, Kanazawa H, Ijiri N, Tochino Y, Watanabe T, Asai K et al. Down-regulation of soluble  $\alpha$ -klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2016; 194 (3): 345-351.
- Hori S, Miyake M, Onishi S, Tatsumi Y, Morizawa Y, Nakai Y et al. Clinical significance of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Klotho in urothelial carcinoma of the bladder. *Oncol Rep.* 2016; 36 (4): 2117-2125.
- Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science.* 2005; 309 (5742): 1829-1833.
- Maeda R, Imura A, Nabeshima Y. Complex regulation and diverse functions of alpha-klotho. *Contrib Nephrol.* 2013; 180: 25-46.
- Nabeshima Y. Discovery of alpha-Klotho unveiled new insights into calcium and phosphate homeostasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2009; 85 (3): 125-141.
- Oswiecimska JM, Pys-Spsychala M, Swietochowska E, Ostrowska Z, Szymlak A, Mikolajczak A, Malczyk Z, Chyra M. Serum alpha-klotho concentrations in girls with anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015 Dec; 36(6):539-44.
- Siananidou T, Garatzioti M, Lazaropoulou C, Kourlaba G, Papassotiriou I, Kino T et al. Plasma soluble  $\alpha$ -klotho protein levels in premature and term neonates: correlations with growth and metabolic parameters. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (3): 433-440.
- Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, Ix J, Shlipak M, Gutiérrez OM et al. Association between soluble klotho and change in kidney function: the health aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28 (6): 1859-1866.
- Neyra JA, Hu MC.  $\alpha$ klotho and chronic kidney disease. *Vitam Horm.* 2016; 101: 257-310.
- Ushigusa T, Ichinose K, Sato S, Michitsuji T, Shimizu T, Umeda M et al. Soluble  $\alpha$ -klotho is a potential biomarker associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2016; 165: 29-34.
- Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 398 (3): 513-518.
- Neidert MC, Sze L, Zwimpfer C, Sarnthein J, Seifert B, Frei K et al. Soluble  $\alpha$ -klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168 (4): 575-583.
- Akimoto T, Kimura T, Watanabe Y, Ishikawa N, Iwazu Y, Saito O et al. The impact of nephrectomy and renal transplantation on serum levels of soluble Klotho protein. *Transplant Proc.* 2013; 45 (1): 134-136.
- Pavlatou MG, Remaley AT, Gold PW. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression. *Transl Psychiatry.* 2016; 6 (8): e876.
- Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int.* 2010; 78 (12): 1240-1251.
- Sugiura H, Yoshida T, Mitobe M, Yoshida S, Shiohira S, Nitta K et al. Klotho reduces apoptosis in experimental

- ischaemic acute kidney injury via HSP-70. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (1): 60-68.
29. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59 (9): 1596-1601.
30. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Pérez-Hernández H, Martínez-Sanz R, Mora- Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart.* 2014; 100 (1): 34-40.
31. Prystupa A, Dąbrowska A, Sak JJ, Tarach J, Toruń-Jurkowska A, Lachowska-Kotowska P et al. Concentrations of fetuin-A, osteoprotegerin and  $\alpha$ -Klotho in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Exp Ther Med.* 2016; 12 (5): 3464-3470.