

## Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica

Daniel Valencia Paredes y Nancy Paola Arias González.

### Autor para correspondencia

Daniel Valencia-Paredes, Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Washington 1988, Col. Moderna, Guadalajara, Jalisco, MX.  
Contacto al correo electrónico: [danielvalencia\\_23@hotmail.com](mailto:danielvalencia_23@hotmail.com)

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, factor de crecimiento fibroblástico, fósforo  
**Keywords:** chronic kidney disease, fibroblast growth factor, phosphorus



## Rol de FGF23 en la enfermedad renal crónica

Valencia-Paredes D<sup>a,c</sup>, Arias-González NP<sup>b,c</sup>

### Resumen

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es una hormona de 251 aminoácidos, miembro de la subfamilia FGF19. Se expresa principalmente en osteoblastos y actúa regulando la homeostasis del fósforo en el riñón. A través de su unión al receptor FGFR y Klotho, ejerce su efecto fosfatúrico. En su mecanismo de acción también se ven implicados genes como *CYP27B1* y *CYP24* y el cotransportador NaPi-IIa. Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan de manera temprana niveles elevados de FGF23, desempeñando un papel importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, deficiencia de vitamina D y estado de hiperfosfatemia. Los niveles anormalmente elevados de FGF23, son posiblemente un mecanismo compensador para mantener niveles adecuados de fósforo, ello provoca la disminución de 1-alfa-hidroxilasa y por ende de 1,25-dihidroxicolecalciferol, llevando así a la activación de mecanismos compensatorios en la glándula paratiroides, lo que conduce al cuadro de osteodistrofia renal. La elevación anormal de FGF23 se relaciona con hipertrofia ventricular izquierda, calcificación vascular y mortalidad prematura.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, factor de crecimiento fibroblástico, fósforo.

## Role of FGF23 in Chronic Kidney Disease

### Abstract

*Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a 251 amino acid secretory hormone, member of the subfamily FGF19. FGF23 is produced in the skeleton in osteoblasts and osteocytes and plays a key role in phosphorus homeostasis regulating in the kidney. The mechanisms of its phosphaturic effect are through binding to FGFR receptor and Klotho protein. FGF23 also induces expression of the gene CYP27B1 and CYP24, and acts negatively in the cotransporter NaPi-IIa. In patients with chronic kidney disease high levels FGF23 can be found, which can cause the development of secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency and hyperphosphatemia. High levels of FGF23 can be a compensatory mechanism to maintain adequate phosphate serum levels, this causes decrease of the 1-alfa-hidroxilase, 1-25 dihydroxycholecalciferol, this active the countervailing mechanisms of the parathyroid gland, and in the end cause "renal osteodystrophy". High levels of FGF23 are correlated with left ventricular hypertrophy, vascular calcification, and premature mortality.*

**Key words:** Chronic kidney disease, fibroblast growth factor, phosphorus.

a. Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

b. Hospital General de Zona número 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

c. Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

### Autor para correspondencia

Daniel Valencia-Paredes, Hospital General de Zona número 89, Instituto Mexicano del Seguro Social, Calle Washington 1988, Col. Moderna, Guadalajara, MX.

Contacto al correo electrónico: danielvalencia\_23@hotmail.com

## Introducción

El descubrimiento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y su rol en la enfermedad renal crónica ha despertado gran interés en el estudio del mismo, al ser la enfermedad renal crónica una enfermedad de alta prevalencia y costo para los sistemas de salud a nivel mundial, la inclinación a entender cada vez mejor la fisiopatología subyacente de dicha enfermedad ha crecido. El FGF23 ha sido blanco de múltiples investigaciones, con el fin de desarrollar métodos diagnósticos y terapéuticos en base a dicha hormona. Los trastornos minerales y óseos asociados a la enfermedad renal crónica provocan complicaciones diversas. El FGF23 como un regulador mineral y del calcio es una parte esencial en la fisiopatología de dichos trastornos, el paciente con enfermedad renal crónica cursa con hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia y niveles disminuidos de calcitriol, todos ellos condicionados en gran parte por un aumento importante del FGF23 y una disminución de Klotho. Aunque se cree que inicialmente estos mecanismos se activan como compensadores de la pérdida de la capacidad de filtración renal, se ha observado que terminan siendo adversos y llevan al paciente con enfermedad renal a presentar complicaciones. Adicionalmente los niveles elevados de FGF23 se han implicado en la progresión de la enfermedad renal crónica reflejado en una tasa de filtrado glomerular disminuida, enfermedades cardiovasculares, complicaciones de la enfermedad renal crónica y muerte prematura.<sup>2,4</sup>

Por otro lado se le atribuyen implicaciones cardiovasculares al sistema FGF23/Klotho incluyendo calcificaciones vasculares por depósitos de fosfato, e hipertrofia ventricular, toxicidad cardíaca y aumento de radicales libres e inflamación.<sup>2,4,5,9</sup>

## FGF23 concepto general

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), es una hormona de 251 aminoácidos que contiene un péptido señal de 24 aminoácidos. Se conoce como un factor fosfatúrico implicado en trastornos hereditarios y adquiridos. Es un miembro de la subfamilia de FGF19 y se expresa principalmente en osteoblastos, osteocitos, cementoblastos, odontoblastos y en menor medida en osteoclastos, sinusoides venosos centrales, el núcleo tálamico ventrolateral y timo. Esta hormona actúa principalmente en el riñón, en donde regula los niveles séricos de fosfato, en contraste con los miembros de familia FGF que ejercen sus efectos a nivel local.<sup>1,2,4,5,6,8,9</sup>

Los miembros de la familia FGF se unen a receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). Existen por lo menos cuatro genes de FGFR (FGFR1-4), estos se empalman y producen varios subtipos de receptores. Los subtipos más importantes, para FGFR1 es FGFR1a, 1b y 1c, para FGFR2, son 2b y 2c y FGFR3, 3b y 3c. FGF23 puede unirse a FGFR 1c, 2c y 4, con una afinidad alta. FGF23 conserva un dominio N-terminal para la unión a receptores y un dominio C-terminal que permite la interacción con Klotho. Se encuentra en la circulación humana en varias formas: el FGF23 hormonalmente activa intacto, (iFGF23), fragmentos C-

terminal (cFGF23) y fragmentos N-terminal, los últimos dos se encuentran elevados en el Síndrome de la Hiperfosfatemia-Hiperostosis (SHH) y el primero es la forma activa.<sup>1,3,6,8,9,11</sup>

Por si sola la unión de FGF23 a receptores no puede inducir su efecto fosfatúrico, sino que se necesita de Klotho, esta es una proteína que atraviesa la membrana y presenta una prolongación intracelular muy larga. Se expresa en la superficie celular y también está presente como forma sérica (SKL). Esta proteína se encuentra principalmente en riñón, glándulas paratiroides y en el plexo coroideo en el cerebro.<sup>1,3,6,8,9,11</sup>

FGF23 se identificó como uno de los genes causantes de raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR). También es un factor causal en la osteomalacia inducida por tumores (TIO), ya que se expresa de manera abundante en esta patología. Además se encuentra aumentado en calcinosis tumoral familiar, raquitismo familiar hipofosfatémico ligado al cromosoma X y al Síndrome McCune-Albright, en el cual los pacientes cursan con hipofosfatemia asociada a un exceso de FGF23. Todos los trastornos hipofosfatémicos hereditarios y adquiridos que se caracterizan por niveles circulantes excesivos de FGF23, tienen características clínicas superpuestas, incluyendo pérdida renal de fosfato, bajos niveles de vitamina D y raquitismo/osteomalacia. Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan de manera temprana niveles elevados de FGF23, este es el primer indicador de metabolismo mineral alterado, lo que desempeñará un papel importante en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y en la deficiencia de vitamina D.<sup>1,2,3</sup>

Adicionalmente los niveles elevados de FGF23 se relacionan con hipertrofia ventricular izquierda (Klotho independiente), calcificación vascular, deterioro rápido de la función renal y mortalidad prematura.<sup>4,7</sup>

## Mecanismo de acción del FGF23

El 80% del fosfato se distribuye en los huesos y en los dientes, el resto se encuentra en vísceras y músculo esquelético y una pequeña cantidad en los fluidos extracelulares. El 20% del fosfato intracelular está presente en las mitocondrias y es utilizado para funciones esenciales, como la fosforilación oxidativa, otro tanto se almacena en el retículo endoplásmico y se utiliza para fosforilar proteínas. El fosfato restante se distribuye en el aparato de Golgi, núcleo y lisosomas. Esto nos centra en el impacto que el fosfato tiene en la función normal de las células y en la supervivencia, por lo que su homeostasis es de gran importancia.<sup>2,10</sup>

Diversos estímulos regulan la producción y liberación de FGF23; la elevación de fosfato sérico es el más importante, también se incluyen el recambio óseo y recientemente se reconoce a la leptina a través del estímulo de recambio óseo. El FGF23 se secreta a partir del hueso y actúa negativamente en el cotransportador NaPi-IIa (este receptor de manera independiente reabsorbe 80% de fósforo) que se encuentra en el túbulo contorneado proximal, resultando en un descenso de la reabsorción del fósforo, acción independiente de PTH. Además disminuye la secreción y síntesis de vitamina D, esto mengua la absorción de fósforo a nivel intestinal, resultando en un equilibrio negativo para mantener la homeostasis del

fósforo.<sup>1,3,7</sup>

El FGF23 regula la expresión del gen *CYP27B1*, que codifica la forma activa de la 1-alfa-hidroxilasa, enzima que sintetiza la forma activa de la vitamina D. También regula la expresión del gen *CYP24* que codifica 24-hidroxilasa, enzima que suprime el calcitriol, entonces, FGF23 funciona como una hormona contrareguladora de la vitamina D. Contrario a la PTH, cuyo objetivo principal es estimular al gen *CYP27B1*.<sup>1,3,7</sup>

Otra acción del FGF23 es responder a los cambios en la mineralización ósea y el ajuste renal de fosfato para equilibrar el flujo de fosfato de los huesos. Las glándulas paratiroides, expresan FGFR y Klotho, pero que FGF23 estimule o inhiba la secreción de PTH es incierto. Ciertos estudios indican que el FGF23 suprime la secreción de PTH y que esta puede estimular FGF23, siendo un círculo de retroalimentación, sin embargo, en el hiperparatiroidismo los dos se encuentran aumentados.<sup>7,11</sup>

De manera independiente, Klotho puede ejercer acciones como adipogénesis, regulación del estrés oxidativo y participación en la regulación del calcio a nivel renal. En su forma SKL activa el receptor de potencial transitorio (TRPV-5) atrapando el canal en la membrana plasmática y provocando la inhibición de su endocitosis, lo que conlleva a una mayor reabsorción de calcio en la nefrona distal.<sup>1,3,6,8,9</sup>

## Trastornos del metabolismo mineral y óseo en la enfermedad renal crónica asociados a FGF23

En los pacientes con enfermedad renal crónica es frecuente encontrar alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, especialmente del fosfato y calcio; estos pacientes cursan por estados de hiperfosfatemia, niveles disminuidos de 1,25-dihidroxicolecalciferol e hiperparatiroidismo secundario; estos trastornos obedecen en parte importante a una disrupción del eje FGF23/Klotho, el cual se encarga de la homeostasis mineral.<sup>20</sup>

Los niveles séricos de FGF23 están anormalmente elevados en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en estadios iniciales, posiblemente como un mecanismo compensador para mantener un adecuado nivel de fosfato. Con ello además se observan niveles marcadamente disminuidos de 1-alfa-hidroxilasa y por ende de 1,25-dihidroxicolecalciferol, llevando así a la activación de mecanismos compensatorios en la glándula paratiroides. Estos mecanismos una vez activos en la enfermedad renal crónica, conducen a un cuadro comúnmente denominado "osteodistrofia renal", con implicaciones no solo en la homeostasis ósea y mineral sino también con una influencia a nivel sistémico, que se ha relacionado a muerte prematura en pacientes renales.<sup>12,17,19,20</sup>

Inicialmente se pensaba que la pérdida de masa renal era la causa de la disminución de calcitriol, por pérdida de la enzima 1-alfa-hidroxilasa; sin embargo recientemente se ha visto que el aumento de FGF23 inhibe a la enzima 1-alfa-hidroxilasa, lo que ocasiona la disminución de calcitriol. Se desconoce con exactitud cuál es el principal estímulo que conduce al aumento de FGF23 en la enfermedad renal crónica, al

respecto se han planteado varias hipótesis, entre ellas el aumento en los niveles de fosfato, secreción directa de FGF23 por parte de los osteocitos, disminución de la tasa de filtrado glomerular o la disminución de calcitriol. El aumento de FGF23 conduce a una elevación del fosfato y disminución del 1-alfa-hidroxilasa, mermando así los niveles de calcitriol, lo que estimula los receptores de la glándula paratiroides e induce una remodelación ósea, aumentando parcialmente los niveles de 1-alfa-hidroxilasa y calcio a nivel óseo; sin embargo, este aumento de calcio se ve acompañado también de un aumento del fósforo, el cual al no poder ser excretado en su totalidad por disminución de la masa renal ocasiona hiperfosfatemia, lo que es a su vez un estímulo para continuar con una elevación importante de FGF23. El aumento de FGF23 conlleva de nueva cuenta a la disminución de 1-alfa-hidroxilasa propiciando un aumento de la actividad de la glándula paratiroides; este ciclo lleva un hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica. Otro de los efectos de la elevación de los niveles de FGF23 es la disminución de Klotho, el cual se encuentra vinculado con aumento de estrés oxidativo e inflamación, daño vascular, fibrosis y finalmente muerte prematura. Se estima que conforme evoluciona la enfermedad renal crónica, Klotho disminuye hasta volverse casi indetectable, mientras FGF23 aumenta (Figura 1). A nivel cardiovascular el FGF23 conduce a calcificación vascular por depósitos de fosfato y migración de células osteoblásticas que secretan una matriz extracelular ósea a nivel vascular. Además induce hipertrofia ventricular izquierda de forma temprana.<sup>12,14,15,20</sup>

### Implicaciones clínicas

Los niveles elevados de FGF23 en la enfermedad renal crónica recientemente se han relacionado con enfermedad cardiovascular y muerte prematura. En diversos estudios se vincula la progresión de la enfermedad renal con el aumento de FGF23, el cual se ve incrementado tan temprano como en los estadios 2-4 de la enfermedad renal crónica, y que ocasionaría una disminución de la tasa de filtrado glomerular.<sup>18</sup>

Mortalidad en la enfermedad renal crónica de Gutiérrez et al, incluyó una cohorte retrospectiva de 10,044 pacientes que iniciaban una terapia de hemodiálisis, donde se medían los niveles de FGF23 y la mortalidad en una muestra de casos y controles con 200 pacientes que murieron en el primer año y 200 que sobrevivieron el primer año. Aquellos pacientes con niveles de fosfato y c-FGF23 más elevados tuvieron mayor riesgo de muerte, comparado con aquellos que tenían niveles menores. Sin embargo se desconoce si las causas de mortalidad fueron asociadas a procesos cardiovasculares, por lo que para precisar el riesgo de mortalidad se requiere mayor investigación.<sup>21</sup>

El FGF23 es capaz de inducir toxicidad cardíaca, se desconoce con precisión el mecanismo por el cual lo lleva a cabo, sin embargo recientemente se ha demostrado su relación con la hipertrofia ventricular izquierda, FGF23 es expresado en miocitos cardíacos y entre sus efectos se encuentran inducir la proliferación, migración y diferenciación celular. A nivel cardíaco FGF23 produce una dilatación cardíaca patológica, la cual aumenta el riesgo

sustancial de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva y muerte.<sup>13,16</sup>

## Conclusiones

Aunque el papel de FGF23 en la enfermedad renal crónica no se encuentra del todo esclarecido, el descubrimiento de su relación al metabolismo mineral y óseo como regulador ha permitido entender la fisiopatología de las alteraciones minerales en pacientes con enfermedad renal crónica, sin embargo aún existe una gran cantidad de preguntas respecto a FGF23, que nos permitirían además de llevar a cabo una intervención clínica adecuada para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, la posibilidad de ofrecer una terapéutica encaminada a la regulación adecuada de FGF23, lo que

podría ser un paso importante en la disminución de la mortalidad en pacientes renales. El uso de FGF23 en la práctica clínica comienza a reconocerse como un marcador predictivo de la progresión, las complicaciones y la mortalidad de la enfermedad renal crónica, aunque aún no es un proceso estandarizado múltiples investigaciones se están llevando a cabo respecto a la utilización de FGF23 como marcador clínico. Sin embargo se requiere ahondar aún más en el tema, FGF23 sigue dejando incógnitas en relación al paciente nefrótico, a la vez que su estudio y descubrimiento nos ha permitido conocer aún más esta patología.

## Referencias bibliográficas

1. Yoshiko Y. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007;40(5):1565-1573
2. Fukumoto S. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism-Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40(05):1190-1195
3. Cheng CY. Whats new in Phosphate Homeostasis? Molecular Regulation of Phosphate Metabolism by Fibroblast Growth Factor-23-Klotho System. *ACKD* 2011;18(02):91-97
4. Wesseling K. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013;54(2):222-229
5. Feldman D. FGF23/Klotho New Regulators of Vitamin D Metabolism. En W. Pike, *Vitamin D* 2011 (págs. 747-761). ELSEVIER.
6. Bhattacharyya N. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2012;23(12):610-618
7. Wolf M. Update on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012;737-747
8. Lanske. Consequences of changes in FGF23 activity. *Bone* 2012;50(1):19-29
9. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:661-670
10. Amanzadeh J. Hypophosphatemia: An Evidence-Based Approach to its Clinical Consequences and Management. *Nature* 2007;136-1148
11. Olauson H. Parathyroid-Specific Deletion of Klotho Unravels a Novel Calcineurin-Dependent FGF23 Signaling Pathway That Regulates PTH Secretion. *Plos Genetics* 2013;9:(12)
12. Donate Correa J. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2012;23:37-46
13. Negri A. Fibroblast growth factor 23: associations with cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2013; 46:9-17
14. Martin A. Evidence for FGF23 involvement in a bone-kidney axis regulating bone mineralization and systemic phosphate and vitamin D homeostasis. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:65-83
15. Quarles D. Role of FGF23 in Vitamin D and Phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease. *Exp Cell Res* 2012;9:1040-1048
16. Arnlov J. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney International* 2012;8:160-166
17. Olauson H. FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:397-404
18. Hamano T. Fibroblast growth factor 23 and 25-hydroxyvitamin D levels are associated with estimated glomerular filtration rate decline. *Kidney International Supplements* 2013;3:469-475
19. Wesseling-Perry K. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013;54:222-229
20. Diniz H. The role of Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease-mineral and Bone Disorder. *Nefrología* 2013;6:835-844
21. Gutierrez O. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-592