

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y metabolismo fosfocálcico en la enfermedad renal crónica

Pere Torguet-Escuder¹, Bernat Guasch-Aragay¹, Jordi Calabia-Martínez¹, Nàdia Martín-Aleman¹, Isabel García-Méndez¹, Gerard Maté-Benito¹, Esther Clapés-Sánchez², Mònica Sabater-Masdeu³, José M. Fernández-Real⁴, Martí Vallès-Prats¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

² Laboratorio Territorial de Girona. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

³ Departamento de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Fundación Privada Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IdIBGi). Girona

⁴ Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta. Girona

Nefrologia 2012;32(5):647-54

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.May.11180

RESUMEN

Introducción y objetivos: A pesar de disponer de una información limitada, el conocimiento de los niveles relativos del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23), fosfato (P), calcio (Ca), paratohormona intacta (PTHi) y 25/1,25 vitamina D₃ en cada momento evolutivo de la insuficiencia renal crónica ha aportado datos para sustituir o al menos modificar antiguos paradigmas. Se definen estadios más precoces, se señalan amplias implicaciones pronósticas y se sugieren nuevas intervenciones terapéuticas. Planteamos un estudio transversal-descriptivo y analítico de estos parámetros en una amplia muestra de enfermos distribuidos en todo el espectro de la enfermedad renal crónica. **Material y métodos:** Evaluamos los niveles de FGF 23 con un ELISA de segunda generación que mide molécula intacta (Kainos Laboratories, Japón) en un diseño transversal de una población adulta con todos los estadios de la enfermedad renal crónica basados en CKD-EPI junto a niveles de Ca, P, paratohormona y metabolitos de la vitamina D. **Resultados:** Estudiamos a 251 enfermos (146 hombres y 77 mujeres) con una edad promedio de 62,5 (desviación estándar [DE]: 11,5) años, siendo el 43% de ellos diabéticos. Los niveles de FGF 23 aumentan progresivamente; este cambio es significativo en el estadio 4 en relación con el 1 (110,61 vs. 31,32 ng/l). La PTHi muestra un comportamiento similar. La 1,25 vitamina D baja progresivamente hasta llegar en el estadio 4 a un cambio significativo. Los niveles de Ca no se modifican. Los niveles de 25 vitamina D₃ son bajos en todo momento

sin tender a un descenso progresivo. Los niveles de P no se modificaron hasta su aumento en el estadio 4. En el análisis multivariante, los niveles de FGF 23 se correlacionan negativamente con el filtrado glomerular (FG) y positivamente con la PTHi y el P. **Conclusiones:** Conclusiones: A lo largo de la enfermedad renal crónica, los incrementos de FGF 23 y PTHi podrían ser los más precoces, seguidos del descenso de 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25 OHD₃) y del incremento del P. El Ca y la 25 hidroxivitamina D₃ no se modifican. Los niveles de FGF 23 muestran una sólida relación con el FG estimado, PTHi, 1,25 OHD₃ y P.

Palabras clave: factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23). Fosfato (P). Paratohormona (PTH). Vitamina D (vit D). Enfermedad renal crónica (ERC).

Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) and phosphocalcic metabolism in chronic kidney disease

ABSTRACT

Background and Objectives: The ample information available in relation to FGF 23, calcium, phosphorus, PTH, and 25/1,25 vitamin D has allowed us to define consistent values for each variable in each stage of chronic kidney disease (CKD). These values can define early stages, prognostic issues, and new treatment targets. We describe a cross-sectional study of these parameters in patients with different stages of CKD. **Method:** We measured FGF 23 by ELISA (intact molecule, Kainos Laboratory, Japan), calcium, phosphorus, PTH and vit D by standard methods. **Results:** We examined 251 patients, 146 of

Correspondencia: Pere Torguet Escuder
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Doctor Josep Trueta.
Francia s/n. 17007 Girona.
ptorguet.girona.ics@gencat.cat

which were men, with a mean age of 62.5 (11.5) years and 43% prevalence of type II DM. Levels of FGF 23 rose progressively, in a very significant manner, in correlation with the evolution of CKD, especially in stage 4 as compared to stage 1 (110.61ng/L vs 31.32ng/L). The same happened with iPTH values. Additionally, levels of 1.25 vitamin D decreased in a similar manner. Calcium values did not change. 25 vit D3 levels were low at all times and showed no tendency for a steady decline. Phosphorus rose in stage 4 CKD. Levels of FGF 23 were negatively correlated with renal function indicators and positively correlated with PTH and P. **Conclusions:** During the evolution of CKD, changes of FGF 23 and PTH would be the earliest markers. Calcium and 25 vit D3 do not vary with changes in the progression of CKD. Values of FGF 23 show an important correlation with PTH, 1.25 vit D3, P and estimated glomerular filtration rate.

Keywords: Fibroblast growth factor 23 (FGF 23). Phosphate (P). Parathyroidhormone (PTH). Vitamin D (vit D). Chronic kidney disease (CKD).

INTRODUCCIÓN/OBJETIVOS

La idea que tenemos sobre el metabolismo fosfocálcico en la insuficiencia renal crónica ha cambiado sustancialmente en los últimos años. Los nuevos conocimientos fisiológicos y fisiopatológicos señalan nuevos actores, definen escenarios más precoces, muestran amplias implicaciones pronósticas, sugieren nuevas intervenciones terapéuticas y sustituyen, o al menos modifican, antiguos paradigmas¹.

A pesar de la disminución de la masa nefronal, el riñón disfuncionante es capaz de eliminar eficazmente la carga de fosfato (P), incrementándose la fosfatemia sólo en estadios muy avanzados. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) es una proteína sintetizada en el osteocito que inhibe la reabsorción proximal de P, promueve la disminución de los niveles de 1,25 (OH)₂ vit D₃ (calcitriol) al inhibir la α-1 hidroxilasa renal y bloquea la síntesis/liberación de paratohormona (PTH) intacta (PTHi)². El FGF 23 necesita klotho, una proteína involucrada en los procesos de envejecimiento, como obligado cofactor al convertir su potencial receptor en altamente específico.

En los últimos años se ha consolidado la certeza de que las alteraciones del metabolismo fosfocálcico explican una buena parte del elevado riesgo cardiovascular presente en la insuficiencia renal, al alterar morfológica y funcionalmente los grandes vasos en forma de calcificaciones vasculares, disfunción endotelial y rigidez arterial³. Si bien el FGF 23 podría representar sólo un marcador de carga de fosfato, hay claros indicios que sugieren una acción tóxica directa sobre el vaso⁴.

Aunque disponemos de una información limitada, los niveles relativos de FGF 23, calcio (Ca), P, PTHi y diversos metabo-

litos de la vitamina D₃: 25 hidroxivitamina D (25 OHD₃) y 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 OHD₃) son diferentes en cada momento evolutivo de la enfermedad renal crónica (ERC). En el tiempo se refleja la categorización de las influencias mutuas que gobiernan estos parámetros.

Planteamos un estudio transversal-descriptivo y analítico de estos parámetros en una amplia muestra de pacientes distribuidos en todo el espectro de la ERC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos pacientes afectados de ERC, visitados en nuestras consultas externas de Nefrología durante los últimos dos años. Excluimos aquellos pacientes con una nefropatía de rápida evolución o un síndrome nefrótico y los sometidos a tratamiento inmunosupresor.

El estudio de la función renal se realiza a través del cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe) de acuerdo con la fórmula de CDK-EPI⁵. El estadiaje de la insuficiencia renal se ajusta a los cinco estadios definidos por las guías K/DOQI⁶. En el estadio 5 se desglosan las situaciones de prediálisis (5a) y de tratamiento sustitutivo en curso (5b).

Las muestras de sangre fueron extraídas y guardadas a -80 °C hasta su análisis. La determinación de Ca y P se realiza por los procedimientos estándares en nuestro laboratorio: la PTHi por ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*, PTH Cobas®, de Roche), con un rango de normalidad de entre 15 y 65 pg/ml; la 25 OHD₃ por ECLIA (vitamin D3 [25-OH] Cobas®, de Roche), con un rango de normalidad de entre 19,1 y 57,6 ng/ml, y la 1,25 OHD₃ por método radioisotópico (DIAsource 1,25 [OH]₂-VIT.D-RIA-CT®), con un rango de normalidad de entre 18 y 78 pg/ml. La molécula intacta de FGF 23 se midió con un ELISA de segunda generación (Kainos Laboratories, Japón). Los valores de FGF 23 son referidos a una muestra control de población sana formada por 136 individuos sanos, sin tratamiento alguno, de similar edad y distribución por sexo, con una media de 29,23 (desviación estándar: 8,3 ng/l).

Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

Se utilizó estadística descriptiva y estadística analítica con test paramétricos y no paramétricos en función de la distribución de las diversas variables. Para evaluar la relación entre variables continuas, se utilizó el test de Spearman. Para la comparación de variables según los diferentes estadios de ERC, se utilizó ANOVA para un factor con test de Sheffe posterior. La relación bivariada entre las variables 1,25 OHD₃, FGe y FGF 23 se modelizó basándose en modelos de regre-

sión curvilínea. La relación asumida fue de tipo potencia: $\ln(y) = \ln(b_0) + (b_1 \ln(x))$. Posteriormente, para el análisis de la relación entre la variable principal de interés (FGF 23) y el resto de las variables explicativas, se construyó un modelo lineal generalizado; las variables continuas que no tenían relación lineal con la variable principal (fósforo, 1,25 OHD₃ y FGe) se recodificaron con el objetivo de linealizar esta relación. Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. Aplicamos el paquete estadístico SPSS versión 17 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Estudiamos a 251 pacientes distribuidos entre los estadios 1 al 5 de ERC. Sus características demográficas, clínico-analíticas, su adscripción a una patología renal concreta y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico en curso se describen en la tabla 1. En una muestra de 26 individuos sanos obtenemos valores de referencia de FGF 23.

En la tabla 2 se reflejan los resultados de los diversos parámetros del metabolismo fosfocálcico en los distintos estadios de ERC.

Los niveles de FGF 23 aumentan progresivamente (figura 1), alcanzando una diferencia significativa en el estadio 4 en relación con el estadio 1. Los niveles de FGF 23 en nuestra población de referencia son consistentemente más bajos.

La PTHi muestra un comportamiento similar al FGF 23, aumentando progresivamente hasta alcanzar una diferencia significativa en el estadio 4.

Los niveles de 1,25 OHD₃ descienden en todo momento, pero, lastrados por una amplia variabilidad, no alcanzan significación estadística hasta el estadio 4.

No encontramos variaciones en los niveles de Ca ni de 25 OHD₃ a lo largo de todo el espectro de disfunción renal. Los primeros son normales y los segundos consistentemente bajos en todo momento.

Los niveles de P no se modifican hasta el estadio 4, donde han aumentado en relación con el estadio 1.

Los niveles de FGF 23 se correlacionan positivamente con los de P (figura 2) y PTHi (figura 3), y negativamente con los niveles de filtrado glomerular (FG) (figura 4) y de 1,25 vit D₃ (figura 5).

En el análisis multivariado el P, la PTHi y el FG explican de una manera independiente hasta el 55% de la variabilidad de los niveles de FGF 23 (tabla 3).

Tabla 1. Características de los pacientes

	Pacientes (n = 251)
Edad (años)	62,7 (DE 11,59)
Hombres (%)	65,7
Diabetes (%)	39,8
Síndrome metabólico (%)	57,8
Función renal	
Creatinina (mg/dl)	1,99 (DE 2,34)
FGe (ml/min/1,73 m ²)	59,5 (DE 31,8)
Cociente alb/creat (mg/g)	27 (7-211) ^a
Patología basal	
Hipertensión arterial	225 (89,6%) ^b
Nefropatía diabética	42 (16,7%)
Enfermedad tubulointersticial	27 (10,8%)
Nefropatía glomerular	7 (2,8%)
Poliquistosis renal	6 (2,4%)
Nefropatía isquémica	6 (2,4%)
Otras	14 (5,6%)
Datos laboratorio	
Fósforo (mg/dl)	3,55 (DE 0,82)
25 OHD ₃ (ng/ml)	12,75 (DE 7,74)
1,25 OHD ₃ (ng/ml)	22,9 (DE 15,1)
PTHi (pg/ml)	90,50 (DE 85,97)
FGF 23 (ng/ml)	106,60 (DE 214,90)
Medicación	
Paricalcitol	30 (12%)
Calcitriol	2 (0,8%)
Quelantes de fósforo metálicos	8 (3,1%)
Quelantes de fósforo cálcicos	10 (4%)

^a Cociente albúmina/creatinina: valores de los percentiles 25 y 75. 1,25 OHD₃: 1,25 dihidroxivitamina D; 25 OHD₃: 25 hidroxivitamina D; DE: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado; FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23;

PTHi: paratohormona intacta.

^b Muchos de estos pacientes cumplirían criterios de nefroangiosclerosis.

Pocos son los pacientes con medicación activa (quelantes del P y derivados de la vitamina D); se concentran en el estadio 5 (tabla 1) y su exclusión no cambia los resultados.

DISCUSIÓN

El FGF 23 se ha descrito como un marcador independiente de progresión de insuficiencia renal crónica, también en los pacientes diabéticos⁷. Se relaciona de forma sólida con definidos elementos de riesgo cardiovascular, como la hipertro-

Tabla 2. Resultados según filtrado glomerular por CKD-EPI

	Estadio 1 n = 53	Estadio 2 n = 82	Estadio 3 n = 61	Estadio 4 n = 31	Estadio 5A n = 7	Estadio 5B n = 17
Fósforo (mg/dl)	3,34 ± 0,42	3,34 ± 0,50	3,41 ± 0,46	3,70 ± 0,70	4,20 ± 0,75	5,13 ± 1,84 ^b
PTHi (pg/ml)	47,72 ± 9,39	52,35 ± 30,27	80,41 ± 51,45	172,1 ± 82,5 ^b	194,9 ± 109,6 ^b	249,1 ± 153,1 ^b
FGF 23	31,32 ± 12,46	42,38 ± 16,26	60,46 ± 27,43	110,61 ± 92,4 ^b	367,32 ± 386 ^b	702 ± 436,4 ^b
25 OHD ₃ (ng/ml)	11,05 ± 5,74	13,32 ± 6,5	13,29 ± 6,92	14,03 ± 13,03	14,08 ± 11,85	10,56 ± 6,53
1,25 OHD ₃ (pg/ml)	33,5 ± 13,90	26,24 ± 11,29	22,82 ± 13,60	11,69 ± 10,55 ^a	10,75 ± 16,22 ^a	5,68 ± 1,47 ^b

Filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (ml/min/1,73 m²): estadio 1 > 90; estadio 2 = 60-89; estadio 3 = 30-59; estadio 4 = 15-29; estadio = 5A < 15; estadio 5B < 10 (TRS). Significación estadística en relación con el estadio 1: ^a p < 0,01; ^b p < 0,001.

1,25 OHD₃: 1,25 dihidroxivitamina D; 25 OHD₃: 25 hidroxivitamina D; FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PTHi: paratohormona intacta.

fia ventricular izquierda, la carga aterosclerótica y la disfunción vascular⁸. Presenta valores elevados según el grado de lesión coronaria y disfunción miocárdica⁹. En población incidente y prevalente en hemodiálisis¹⁰ expresa riesgo de morbilidad general, independiente de cualquier otra valoración del metabolismo fosfocálcico. En un amplio y reciente estudio, el FGF 23 se ha mostrado como un potente predictor de mortalidad en la ERC¹¹.

De acuerdo con la literatura, los niveles de FGF 23 se incrementan progresivamente a lo largo de todo el espectro de la ERC, hasta multiplicar por 20 sus cifras en los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo. En el estudio más extenso publicado hasta el momento, 3879 pacientes en estadios de ERC entre el 2 y el 4, el FGF 23 alcanza un incremento significativo a partir de descensos del FG de 57,8 ml/min/1,73 m² comparando con cifras de su población control¹². Cuando el comparador es el estadio 1 de ERC, las diferencias se hacen significativas a partir del estadio 4¹³, como en nuestro caso, o del estadio 3¹⁴. En otros estudios se han encontrado incrementos valorables en estadios más precoces de ERC¹⁵. En estas fases ya existe una masa nefronal disminuida y las cifras elevadas de FGF 23 posibilitan una necesaria excreción urinaria incrementada de P¹⁶. En todo caso, la precocidad de estos incrementos hay que integrarla no sólo con la carga de P, sino también con las complejas relaciones entre el FGF 23 y la proteína klotho. Si la insuficiencia renal crónica es un estado de deficiente expresión de klotho, definirá una resistencia relativa a la acción del FGF 23, que incrementará necesariamente sus valores¹⁷, aunque, en sentido opuesto, se ha descrito que elevados niveles de FGF 23 modulan a la baja la expresión de klotho¹⁸.

Tal y como se cita en la literatura, encontramos unos aumentos de PTHi en apariencia paralelos a los de FGF 23¹⁹. Se han publicado evidencias experimentales que sitúan los incrementos de PTHi posteriores en el tiempo a los de FGF 23, reforzadas con datos clínicos más recientes²⁰. En todo caso, en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario el FGF 23 juega un importante papel junto con las alteraciones del sensor de Ca y del receptor de la vitamina D. El FGF 23 habilitado por klotho inhibe la síntesis de PTH. De forma similar a lo que ocurre en el riñón, las paratiroides del paciente con insuficiencia renal expresan menos klotho, de forma que el hiperparatiroidismo secundario puede considerarse un estado de resistencia relativa al FGF 23²¹. Sabemos que son necesarios ciertos niveles de PTH para la acción del FGF 23 en el

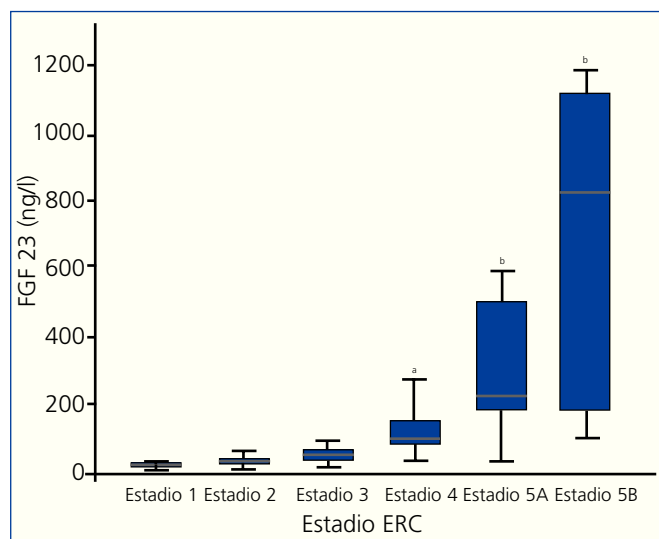


Figura 1. Niveles de factor de crecimiento fibroblástico 23 según estadio de enfermedad renal crónica.

Incremento en los niveles de FGF 23 con la progresión de la enfermedad renal. Filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (ml/min/1,73 m²): estadio1 > 90; estadio 2 = 60-89; estadio 3 = 30-59; estadio 4 = 15-29; estadio 5A < 15; estadio 5B < 10 (TRS). Significación estadística en relación con el estadio 1:

^a p < 0,01; ^b p < 0,001.

ERC: enfermedad renal crónica; FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

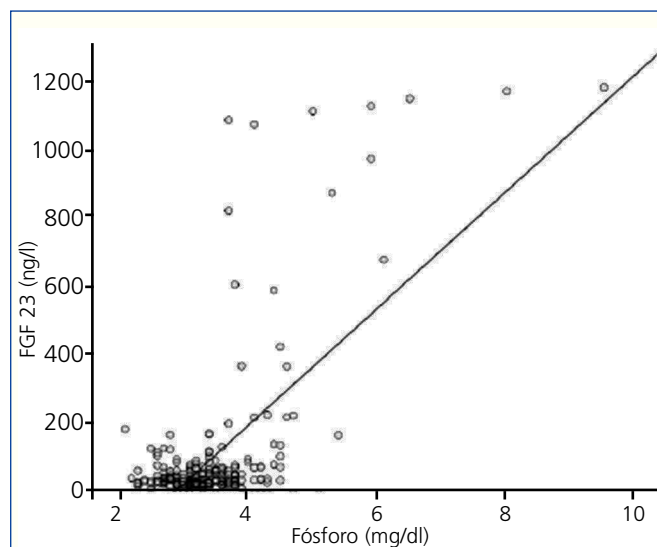


Figura 2. Correlación entre los niveles séricos de factor de crecimiento fibroblástico 23 y los niveles séricos de fósforo. $r = 0,320$; $p < 0,001$.

FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

hueso y en el riñón²². También conocemos que valores elevados de FGF 23 pueden favorecer la refractariedad al tratamiento del hiperparatiroidismo secundario²³.

Los descensos progresivos de $1,25 \text{ OHD}_3$, como los que hemos observado, han sido descritos ampliamente²⁴. El efecto inhibitorio del FGF 23 sobre la α -1 hidroxilasa parece predominar sobre el estimulador ejercido por el incremento de

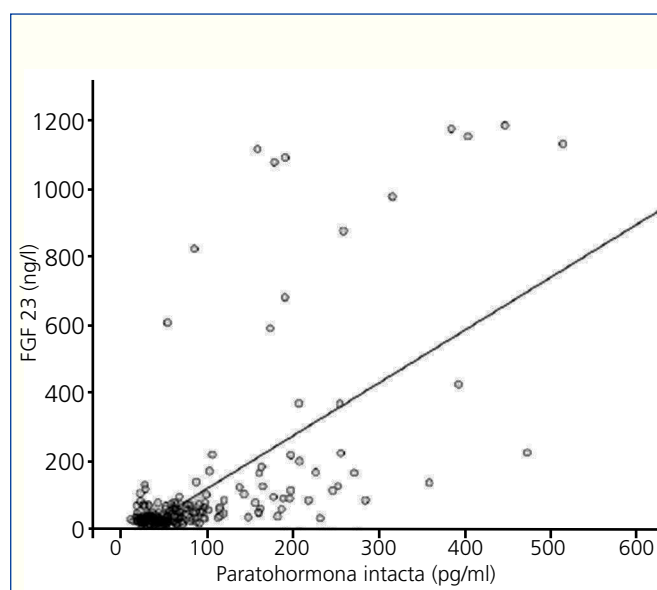


Figura 3. Correlación entre los niveles séricos de factor de crecimiento fibroblástico 23 y paratohormona intacta. $r = 0,548$; $p < 0,001$.

FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

PTH. Según nuestros datos, no parece probable que los descensos del $1,25 \text{ OHD}_3$ se expliquen por los descensos de su sustrato, el 25 OHD_3 , al ser estos últimos muy anteriores y generalizados en todo el espectro de la ERC. Si bien la literatura recoge series sin correlación de niveles de las dos formas de vitamina D²⁵, también encontraremos lo contrario²⁶. Se ha sugerido que la toxicidad del FGF 23 podría estar mediada parcialmente por los déficits²⁷ de $25 \text{ y/o } 1,25 \text{ vit D}_3$. En nuestra serie, los niveles de 25 vit D_3 son bajos en todo momento, sin presentar, como en la amplia serie de Craver²⁸, un descenso progresivo. Hemos realizado simultáneamente las determinaciones de 25 vit D_3 con un único kit en muestras de seroteca. Si bien no podemos descartar que nuestros valores sean inapropiadamente bajos, sí podemos afirmar con rotundidad que no descienden con el avance de la insuficiencia renal. Una razón que apuntamos es el hecho de tener un porcentaje más alto de diabéticos en los primeros estadios de insuficiencia renal (en los grupos con un $\text{FG} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ el porcentaje de diabéticos es del 57,4%; entre $30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ es del 29,6%, y con $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ es del 13%), pacientes estos en los que se ha reconocido una particular propensión²⁹ al déficit de 25 vit D_3 .

El incremento tardío de la fosfatemia ha sido reconocido de forma universal³⁰, y así lo han corroborado nuestros datos.

Si bien en el análisis univariado los aumentos de FGF 23 van paralelos a los descensos de $1,25 \text{ vit D}_3$ ($r = -0,40$, $p < 0,001$), en el análisis multivariado los niveles del primero no tienen un condicionante independiente en los niveles del segundo.

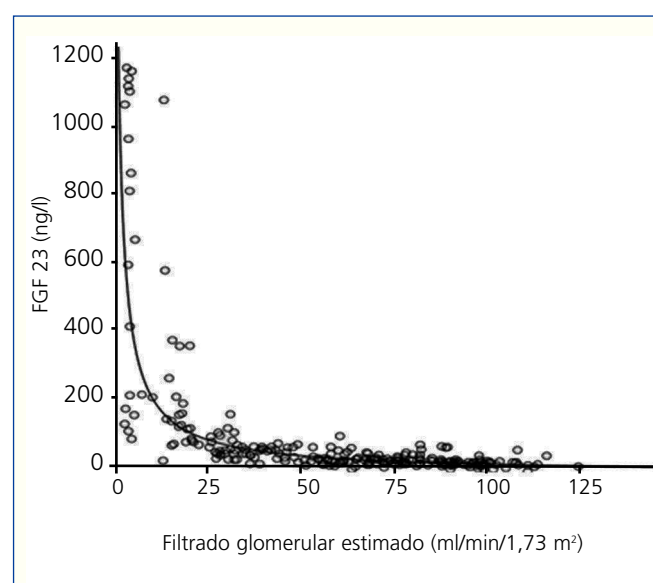


Figura 4. Correlación entre los niveles séricos de factor de crecimiento fibroblástico 23 y los niveles séricos de filtrado glomerular estimado según CKD-EPI.

Variabilidad explicada por el modelo, $R^2 = 0,733$; $p < 0,001$.
FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

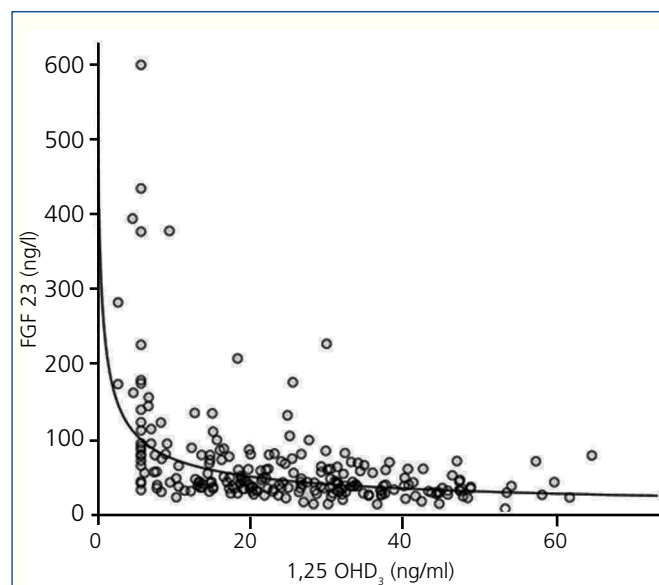


Figura 5. Correlación entre los niveles séricos de factor de crecimiento fibroblástico 23 y los niveles séricos de 1,25 OHD₃. Variabilidad explicada por el modelo. R² = 0,325; p < 0,001. 1,25 OHD₃: 1,25 hidroxivitamina D; FGF 23: factor de crecimiento fibroblástico 23.

La literatura recoge múltiples conexiones fisiológicas y fisiopatológicas entre las dos sustancias, algunas de ellas directas y otras integradas con otros determinantes. Recordemos que la 1,25 OHD₃ estimula la síntesis de FGF 23 por el osteocito³¹, imagen especular y cierre del círculo de retrocontrol del FGF 23 que inhibe la síntesis de 1,25 OHD₃ por el riñón. En todo caso, el tratamiento del hiperparatiroidismo con calcitriol y posiblemente con sus análogos, a pesar de incrementar los niveles de FGF 23³², no deja, aunque pueda parecer paradójico, de mejorar el perfil de morbimortalidad de los pacientes tratados. Quizá sea importan-

te el aumento en la expresión de klotho causado por la administración³³ de 1,25 vit D₃. Esta expresión podría incrementarse también con el bloqueo en la acción o en la síntesis de angiotensina II³⁴. En todo caso, el uso simultáneo de quelantes, al dificultar la absorción intestinal de P, podría disminuir los incrementos de FGF 23³⁵. Se han publicado datos muy favorables con sevelamer³⁶ y recientemente con lantano³⁷. También la combinación de cinacalcet con dosis bajas de vitamina D se ha mostrado especialmente favorable en modular los incrementos de FGF 23³⁸. Todavía por llegar, los análogos de larga duración de la PTH podrían, al disminuir la expresión de los transportadores de P renales (NPT2a/NPT2c), prevenir los incrementos de FGF 23³⁹.

En nuestro trabajo, no creemos que altere en absoluto la validez de nuestros datos el peso de los pocos pacientes tratados con quelantes y/o vitamina D, especialmente concentrados en diálisis.

A los datos previos sobre el metabolismo fosfocálcico en la progresión de la ERC se han de añadir los propios del FGF 23. En conjunto, la tradicional hipótesis *trade off* que señala a la hipocalcemia y a la carga de P como los primeros motores de la disminución del 1,25 vit D₃ y del aumento de la PTHi ha sido modificada con la llegada del FGF 23, que pugna por ser el primer actor que sale a escena⁴⁰.

En los próximos años las guías, con mucha probabilidad, definirán un momento de inicio de tratamiento con quelantes del P muy anterior a la aparición de hiperfosfatemia, según los valores de FGF 23 o del incremento en la excreción urinaria de P⁴¹. El tratamiento de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico en la insuficiencia renal va mucho más allá de la salud ósea y condiciona directamente la mejoría del perfil de morbimortalidad cardiovascular⁴².

Reconocemos como limitación más importante de nuestro estudio la falta de datos referida a la excreción urinaria de P.

Tabla 3. Factores asociados con el factor de crecimiento fibroblástico 23. Análisis multivariante

Variable independiente	β-coeficiente	IC 95%	t	P	R2
Fósforo (mg/dl)	115,941	86,98-144,90	7,88	0,001	0,52
PTHi (pg/ml)	0,83	0,51-1,16	5,10	0,001	
1,25 OHD3 (ng/ml)	-0,18	0-1,36	-0,22	0,820	
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	-0,99	-1,86- -0,13	-2,25	0,025	
Edad (años)	1,930	0,94-2,92	3,83	0,001	

Filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (ml/min/1,73 m²): estadio 2 = 60-89; estadio 3 = 30-59; estadio 4 = 15-29; estadio 5A < 15; estadio 5B < 10 (TRS).

Significación estadística: ^a p < 0,01; ^b p < 0,001.

1,25 OHD₃: 1,25 hidroxivitamina D; IC: intervalo de confianza; PTHi: paratohormona intacta.

En conclusión, los cambios de paradigma aportados por el conocimiento del papel fisiológico y fisiopatológico del FGF 23, incrementado y activo desde estadios muy tempranos de ERC, posiblemente nos obligarán a adoptar nuevas actitudes y tratamientos más precoces, todo ello en un intento de frenar el ritmo de progresión de la insuficiencia renal y minimizar su impacto como factor de riesgo cardiovascular.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestras becarias Àngels López y Mirta Solà su colaboración.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF 23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-35.
2. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S24-7.
3. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF 23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2433-8.
4. Vervloet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2011;1:130-5.
5. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPidemiology collaboration). *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
6. Levey AS, Coresh J. NKF: K/DOQI Clinical Practice. Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 suppl 1:S1-266.
7. Titan SM, Zatz R, Graciolli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, et al. FGF23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:241-7.
8. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:679-85.
9. Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA, Chatterjee PK, Rajkumar C, Holt SG. FGF 23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and heart. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:727-33.
10. Gutiérrez OM, Manstadt M, Isakova Y, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing haemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
11. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305:2432-9.
12. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-8.
13. Westerberg PA, Linde T, Wikström B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3202-7.
14. Van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A, Klaassen I, Möller K, Müller-Wiefel DE, et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:200-6.
15. Ix JH, Shipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor 23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:993-7.
16. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF 23. *Annu Rev Med* 2010;61:91-104.
17. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S20-3.
18. Marsell R, Krajisnik T, Göransson H, Ohlsson C, Ljunggren O, Larsson TE, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:827-33.
19. Zehnder D, Landray MJ, Wheeler DC, Fraser W, Blackwell L, Nuttall S, et al. Cross-sectional analysis of abnormalities of mineral homeostasis, vitamin D and parathyroid hormone in a cohort pre-dialysis patients. The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c109-16.
20. Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF 23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3391-3.
21. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:211-8.
22. López I, Rodríguez-Ortiz MC, Almadén Y Guerrero F, de Oca AM, Pineda C, et al. Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor. *Kidney International* 2011;80:475-82.
23. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, et al. Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171-8.
24. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-15.
25. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the Study to Evaluate Early Kidney disease (SEEK). *Kidney Int* 2007;71:31-8.
26. Evenepoel P, Meijers B, Viane L, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favour of a phosphate centric paradigm for

- the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1268-76.
27. Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF 23 formation involving the FGF 23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1717-22.
 28. Craver L, Marco MT, Martínez IC, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQUI targets ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
 29. Kayaniyl SH, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes* 2011;60:2947-53.
 30. Ketteler M, Petermann AT. Phosphate and FGF23 in early CKD: on how to tackle an invisible foe. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2430-2.
 31. Barthel TK, Mathern OR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA 4th, Hsieh JC. 1,25 dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF 23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:381-88.
 32. 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;79:112-9.
 33. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. Klotho a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003;17:2393-403.
 34. Yoon HE, Ghee JY, Piao S, Song JH, Han DH, Kim S. Angiotensin II blockade up regulates the expression of klotho the anti-ageing gene in a experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:800-13.
 35. Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate Retention/Hyperphosphatemia in CKD:MBD: what is normal, when to start, and how to treat. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:440-6.
 36. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF 23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:286-91.
 37. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casasus ML, Galán A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M, et al. Lanthanum carbonate reduces FGF 23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2567-71.
 38. 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 (ACHIEVE Study). *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:110-6.
 39. Nagai S, Okazaki M, Segawa H, Bergwitz C, Dean T, Potts JT Jr, et al. Acute down-regulation of sodium-dependent phosphate transporter NPT2a involves predominantly the cAMP/PKA pathway as revealed by signaling-selective parathyroid hormone analogs. *J Biol Chem* 2011;286:1618-26.
 40. 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;5:1710-6.
 41. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M. Blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76:705-16.
 42. Block GA. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:376-81.