

## MARCADORES FGF-23 Y KLOTHO EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y SU IMPLICACIÓN CARDIOVASCULAR, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

### FGF-23 AND KLOTHO MARKERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS CARDIOVASCULAR IMPLICATION, A SYSTEMATIC REVIEW

Edy Yax-Batz<sup>1</sup>, Luis Felipe Mazariegos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de pregrado en Medicina Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

<sup>2</sup> Estudiante de pregrado en Medicina Universidad Mariano Gálvez de Guatemala

#### Correspondencia a:

Edy Miguel Estuardo Yax-Batz  
Correo electrónico: eyaxb2@miung.edu.gt  
Teléfono: (+502) 47896015  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-4529>  
<https://orcid.org/0000-0002-5325-6275>

**Palabras clave:** CKD-MBD, Factor-23 de Crecimiento de Fibroblastos, Osteodistrofia renal.

**Keywords:** CKD-MBD, Fibroblast growth factor-23, Renal osteodystrophy.

**Procedencia y arbitraje:** no comisionado, sometido a arbitraje externo.

**Recibido para publicación:** 14/05/2022

**Aceptado para publicación:** 05/06/2022

#### Citar como:

Yax-Batz E, Mazariegos LF. Marcadores FGF-23 y klotho en enfermedad renal crónica y su riesgo cardiovascular. Rev Cient Cienc Med 2022; 25 (1): 168-173

#### RESUMEN

La principal causa de mortalidad en enfermedad renal crónica (ERC), en el 80% de pacientes se da por enfermedad cardiovascular asociada, los parámetros bioquímicos clásicos del metabolismo óseomineral aún no logran explicar la progresión patológica por tanto, se ha empezado a estudiar nuevos marcadores con relación al daño cardiovascular, donde se ha encontrado al marcador FGF-23 y su correceptor Klotho, implicados en la génesis del daño cardiovascular y enfermedad óseomineral asociada al fósforo, que en conjunto causan remodelamiento cardiovascular, lo que ha empezado a aclarar aún más esta dinámica fisiopatológica. Esta revisión busca conocer la implicación de los marcadores FGF-23 y Klotho en ERC y el riesgo cardiovascular asociado y para ello realizó una revisión sistemática de literatura, indagando en bases biomédicas como COCHRANE, Embase, LILACS, Scielo, Pub-Med, EBSCO, Hinari, Sociedades médicas, así como tesauros MeSH propios de esta investigación.

#### ABSTRACT

The main cause of mortality in chronic kidney disease (CKD), in 80% of patients, is due to associated cardiovascular disease, the classic biochemical parameters of bone-mineral metabolism will not yet be able to explain the pathological progression, therefore, new markers have begun to be studied in relation to cardiovascular damage, where the marker FGF-23 and its co-receptor Klotho have been found, involved in the genesis of cardiovascular damage and bone-mineral disease associated with phosphorus, which together cause cardiovascular remodeling, which has begun to further clarify this pathophysiological dynamic. This review seeks to know the implication of the FGF-23 and Klotho markers in CKD and the associated cardiovascular risk and for this purpose, a systematic review of the literature was carried out, investigating biomedical bases such as COCHRANE, Embase, LILACS, Scielo, Pub-Med, EBSCO, Hinari, Medical Societies, as well as MeSH thesauri specific to this research.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una anomalía estructural y funcional e irreversible del riñón, que presenta una tasa de filtrado glomerular por debajo de 60ml/min, en un periodo igual o mayor a tres meses. La principal causa de mortalidad mundial en la ERC es atribuida al daño cardiovascular donde, el 80% de los pacientes presentan enfermedad cardiovascular asociada; los parámetros bioquímicos clásicos del metabolismo óseomineral como fósforo, calcio, vitamina

D y parathormona, tienen una implicación muy conocida en el riesgo cardiovascular, sin embargo, aún no se ha logrado explicar en su totalidad la progresión de esta entidad, ya que a pesar de la intervención, se sigue dando la mortalidad que aparece luego de los estadios 3 o 4 identificado en K-DOQI Score<sup>1,6</sup>.

Actualmente se han estudiado y propuesto nuevos marcadores con interacción sobre el daño cardiovascular, y entre ellos, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), y su

correceptor Klotho implicados en la génesis del daño cardiovascular<sup>10</sup>.

Los conocimientos recientes sobre FGF-23 y su correceptor Klotho, han dado lugar a un avance notable en la interpretación de los datos sobre el envejecimiento vascular y la enfermedad óseomineral, los cuales son los responsables en desencadenar las complicaciones cardiovasculares y, por tanto, la mortalidad asociada; conociendo este antecedente, se busca tener una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, razón por la que nace el interés de esta revisión de literatura.<sup>10</sup>.

Salanova Villanueva L, et al. (2016) indican que la principal complicación de ERC es cardiovascular, siendo hipertensión arterial (36%), cardiopatía isquémica (22-39%), fibrilación auricular (30%), valvulopatía (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50-75% en estadios 3-4 de ERC)<sup>6</sup>. Yamada S. y Giachelli C. (2017) Refieren que la calcificación vascular es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población con ERC<sup>19</sup>. Cianciolo G. et. al. Indican que el riesgo cardiovascular no ha sido explicado por los factores de riesgo tradicionales, por lo que la presencia de los marcadores FGF23 y Klotho favorecen la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos cardiovasculares asociados<sup>10</sup>.

## METODOLOGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

**Materiales y Métodos:** Se realizó una Revisión Sistemática de Literatura tomando en cuenta únicamente fuentes terciarias, para ello fue necesaria la búsqueda de literatura en las siguientes bases biomédicas: COCHRANE, Embase, LILACS, Scielo, Pub-Med, EBSCO, Sociedades médicas, así como tesauros MeSH propios de esta investigación. Para esta revisión se incluyeron los términos: "enfermedad renal crónica", "factor de crecimiento fibroblástico 23", "correceptor Klotho", "hiperfosforemia", "factores de riesgo cardiovasculares secundarios a hiperfosforemia y su mortalidad", "eje FGF-23 / Klotho", y "enfermedad óseomineral en ERC como remodelamiento cardiovascular", y se excluyeron todos aquellos estudios que no implaban enfermedad renal crónica, o relacionada al eje FGF-23 y su correceptor Klotho, o sin aplicaciones al riesgo

cardiovascular o su mortalidad. Se obtuvieron y analizaron 21 estudios en idioma inglés y español, que fueron revisados por médico especialista y revisor.

## DESARROLLO

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como una anomalía estructural, funcional e irreversible del riñón, evidenciada por marcadores de daño renal en orina, sangre o imágenes, y/o una tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min, en un periodo igual o mayor a tres meses, independientemente de la causa que lo provocó<sup>1</sup>. Hay que diferenciarla de insuficiencia renal crónica, la cual es un síndrome clínico, en el que existe reducción de la masa funcional renal, diagnosticada cuando el TFG es menor de 60 ml/min/ lo que corresponde con el estadio 3 de la ERC<sup>1</sup>.

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA

Actualmente la ERC es un problema de salud pública, que, según la OMS, presenta una tasa de crecimiento del 5-8% anual, y se encuentra dentro de las 12 principales causas de mortalidad mundial<sup>2</sup>.

La principal causa de mortalidad mundial en la ERC es atribuida al daño cardiovascular (CV). El 80% de los pacientes con ERC, presenta enfermedad CV asociada, donde la hipertensión arterial sistémica, causa el 36% de los casos, la cardiopatía isquémica el 22-39%, la fibrilación auricular el 30%, las valvulopatías el 24%, e hipertrofia ventricular izquierda el 50-75% de los casos, sobre todo en estadios 3-4 de K-DOQI<sup>6-8</sup>.

Los parámetros bioquímicos clásicos del metabolismo óseomineral como el fósforo, calcio, vitamina D y parathormona (PTH) tienen una implicación muy conocida en el riesgo cardiovascular, sin embargo, aunque han sido de gran utilidad, no logran explicar en su totalidad la progresión de esta entidad y a pesar de la intervención, sigue existiendo mortalidad en ERC<sup>6,9</sup>.

Actualmente se han estudiado nuevos marcadores que buscan responder estas incógnitas respecto al daño cardiovascular, entre los que se propone al factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), y su correceptor

Klotho como implicados en la génesis del daño CV, de los cuales centra esta revisión<sup>6,10</sup>.

### **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN CENTROAMÉRICA Y GUATEMALA**

En Centroamérica y Guatemala el comportamiento etiológico de ERC no siempre está asociada a causas cardiovasculares (HTA) o endocrinas (Diabetes) como mundialmente es conocida, debemos considerar otras etiologías endémicas de la región, como lo es la nefropatía mesoamericana, la cual van emergiendo en investigación. Se conoce que el 40% de la etiología de ERC no se logra justificar por causas tradicionales, por lo que se abre una brecha científica para estudios en estas regiones<sup>2-5</sup>.

Aunque la etiología en ERC de estas regiones no está muy descrita, se conoce que la primera causa de mortalidad en ERC a nivel mundial es debido al daño cardiovascular que se genera sobre todo en estadios avanzados (K-DOQI 3, 4 o 5,) y/o en pacientes sometidos a terapia de remplazo renal (hemodiálisis) independientemente de su etiología<sup>6-8</sup>.

### **TRASTORNO ÓSEOMINERAL COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

La enfermedad o trastorno óseomineral relacionada con la ERC (EOM-ERC) tiene un papel crucial en esta patología, debido a que se integran anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que se producen por las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC<sup>11,12</sup>.

Los pacientes afectados con (EOM-ERC) tienen un alto riesgo de mortalidad cardiovascular, que no ha sido explicado en su totalidad por los marcadores tradicionales, sin embargo, los tratamientos médicos recientes para (EOM-ERC) se han asociado con una mejora alentadora, pero aún inconsistente, de las complicaciones de la enfermedad CV en ERC<sup>13</sup>.

Una mejor comprensión de los biomarcadores implicados y los mecanismos de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la aterosclerosis y las calcificaciones vasculares, pueden ayudar al diagnóstico precoz y tratamiento del daño orgánico que se produce como consecuencia de la (EOM-ERC), mejorando así la supervivencia de esta población (10). Los conocimientos recientes sobre el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y su correceptor Klotho, han dado lugar a un avance notable en la interpretación de los datos sobre el envejecimiento vascular y la enfermedad óseo mineral<sup>10</sup>.

### **HIPERFOSFOREMIA**

La hiperfosforemia 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<sup>14</sup>.

El hueso es el principal reservorio de fósforo, pero en condiciones fisiológicas, la capacidad 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 de forma continua, lo que libera inapropiadamente fosfato desde el esqueleto, lo cual contribuye aún más a la hiperfosforemia<sup>14,15</sup>.

Cuando la TFG es inferior a 80 ml/min, desciende la eliminación renal de fósforo (P) originando un balance positivo de P sérico, el cual empezará a regularse saturando al hueso. Cuando el hueso es incapaz de mantener la homeostasis, se habilitan los tejidos blandos y el interior de los vasos sanguíneos (túnica media), a fin de normalizar ese balance positivo lo que da como resultado la aparición de calcifilaxis y de calcificación vascular<sup>14</sup>.

A pesar de los mecanismos compensatorios de saturación de hueso y calcificación vascular que ya ha dejado a su paso los primeros cambios de daño cardiovascular (arterioesclerosis de Mönckeberg), no se ven evidenciados los niveles altos de P, sino hasta que la TFG cae por debajo de 30 ml/min, (en K-DOQI 3 o 4) por lo que la TFG no es un buen indicador de sobrecarga de P<sup>14</sup>, y por esta misma razón, los marcadores clásicos no logran predecir estos cambios a tiempo<sup>14</sup>.

El FGF-23 se considera un marcador precoz de sobrecarga de P, por lo que la utilidad en el diagnóstico de hiperfosforemia es de suma importancia, ya que indica la actividad del P, que, como ya se ha descrito anteriormente, puede ser la génesis del remodelamiento cardiovascular por esta vía<sup>14,16</sup>. 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<sup>14</sup>.

### **DESEQUILIBRIO DEL FGF-23 Y KLOTHO**

FGF-23 es una hormona derivada de los huesos que actúa principalmente en el riñón para inducir fosfatúria y suprimir la síntesis de 1,25-di-hidroxivitaminaD3. La característica única de FGF-23 es que requiere Klotho como correceptor obligado<sup>17</sup>.

El sistema FGF-23/Klotho se ha convertido en un eje endocrino indispensable para mantener la homeostasis del fósforo. Los trastornos minerales y óseos asociados con la enfermedad renal crónica (EOM-ERC) pueden verse como una serie de eventos desencadenados por una respuesta inapropiada del sistema FGF-23/Klotho<sup>18,19</sup>.

El FGF-23 a nivel renal presenta receptores denominados FGF-R 1, 3 y 4, además, el receptor transmembrana  $\beta$  glucuronidasa. El FGF-23 por medio de su receptor FGF-R1, actúa sobre la homeostasis del P en el riñón, donde con la interacción de su correceptor Klotho inducen la fosfatúria, actuando a nivel de túbulo proximal al inhibir el cotransportador Na/P IIa y Na/P IIc, sin embargo, el correceptor Klotho en los pacientes con ERC disminuye notablemente dejando su función ante el FGF-23 que no se corresponderá<sup>18,19</sup>.

Como ya se ha mencionado, el Klotho disminuye precozmente en la ERC, dejando niveles elevados de FGF-23, que se traducen como un estado de hiperfosforemia, ocupando los tejidos blandos y el sistema cardiovascular, un sistema muy lábil y que empezará a presentar remodelamiento cardiovascular. El Déficit del Klotho provoca de forma indirecta calcificación vascular al fomentarse la entrada de P a las células de músculo liso, por tanto, arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la ERC, los cuales son efectos esperados, debido a los niveles elevados de fosforo. En el fracaso renal agudo, en modelos experimentales, se ha demostrado el descenso de klotho y, por tanto, su papel como posible biomarcador de fallo renal agudo<sup>12</sup>.

#### **FGF-23 ELEVADO EN ERC**

Actualmente, la mayor parte de las observaciones clínicas y los estudios en animales experimentales, muestran que el FGF-23 es un biomarcador de la ERC, el cual aumenta antes que la mayoría de los otros parámetros séricos, incluida la creatinina sérica, P, 1,25- (OH)<sub>2</sub> D3 y PTH, lo que lo hace un marcador sensible<sup>20</sup>.

El FGF-23 sérico también puede ser un

predictor de resultados desfavorables en la ERC, ya que el aumento de FGF-23 se asocia con una progresión rápida a enfermedad renal en etapa terminal y una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>20</sup>.

#### **DEFICIENCIA DE KLOTHO EN LA ERC**

En la actualidad, la ERC se considera un estado general de deficiencia de Klotho y enfermedad de envejecimiento prematuro. Se ha demostrado baja expresión de ARNm de Klotho en los riñones de pacientes con ERC, que, además, se correlaciona positivamente con su tasa de filtración glomerular estimada (eGFR). También, se ha demostrado que los niveles séricos de Klotho comienzan a disminuir en pacientes con ERC desde estadios  $\leq 2$  y preceden a la elevación de FGF-23, PTH y P sérico, lo que coincide con la elevación de los biomarcadores que en algún momento se asociaron al daño cardiovascular, empero, aun existía una incógnita respecto al momento en el que sucedían estos cambios, que hasta hoy se ha esclarecido mejor ante el descubrimiento del FGF-23 y su correceptor Klotho<sup>20</sup>.

#### **FGF23/KLOTHO UN NUEVO OBJETIVO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ERC**

##### **Reemplazo de Klotho**

Posiblemente, cualquier terapia que restablezca los niveles de Klotho mediante la reactivación de Klotho endógeno o la administración de Klotho exógeno podría ser una estrategia de tratamiento novedosa para la ERC<sup>20,21</sup>.

Se ha demostrado que los procesos epigenéticos como la metilación y acetilación en el promotor del gen Klotho pueden modular la expresión endógena de Klotho. Otros mecanismos epigenéticos, como la regulación mediada por micro ARN, también contribuyen a la regulación a la baja de la expresión de Klotho en la nefropatía diabética y la ERC<sup>20,21</sup>.

## **DISCUSIÓN**

La principal complicación en enfermos reales crónicos son las enfermedades cardiovasculares asociadas, según Salanova Villanueva L, et al. (2016) indicaron que la principal complicación de ERC es cardiovascular, ellos sustentan que la hipertensión arterial representa el 36% de los casos, cardiopatía isquémica 22-39%, fibrilación auricular 30%, valvulopatía 24% e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) hasta un 50-75% en

estadios 3-4 de ERC, según Kuro-O (2021), indicó que el remodelamiento vascular asociado a hiperfosforemia se da cuando los depósitos de fosfato saturan las tunicas arteriales siendo la génesis de la arterioesclerosis la que promoverá los fallos en el sistema a lo largo del tiempo, también, Yifu Fang Et. Al (2013), observaron este fenómeno en su población de estudio, y afirmaron que el trastorno óseo mineral estimula la calcificación vascular<sup>6</sup>. Según Yamada S. y Giachelli C. (2017) Refieren que la calcificación vascular es un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular en la población con ERC<sup>19</sup>.

El inicio de los cambios vasculares se da cuando la TFG es inferior a 80 ml/min, lo que hace que descienda la eliminación renal de fósforo (P sérico) originando así, un balance positivo de P sérico el cual empezará a regularse saturando al hueso; cuando el hueso es sobresaturado, y es incapaz de mantener la homeostasis, se habilitan los tejidos blandos y el interior de los vasos sanguíneos, a fin de normalizar ese balance positivo lo que da como resultado la aparición de calcifilaxis y calcificación vascular, Según Parra Et Al. (2021)

En el paciente con enfermedad renal crónica, en estadios 3 o 4 hasta cuando la TFG cae por debajo de 30 ml/min se hacen evidentes los balances positivos del fosforo, por tal razón según Parra Et. Al (2021) la TFG no es un buen indicador de sobrecarga de P, lo reafirma, que los marcadores clásicos no predicen los cambios vasculares de forma precoz, por lo que FGF-23 y Klotho pueden jugar un papel predictivo importante<sup>14</sup>, esto lo confirma Cianciolo G. et. al. (2018) donde indica que el riesgo cardiovascular no ha sido explicado por los factores de riesgo tradicionales, por lo que la presencia de los marcadores FGF-23 y Klotho favorecen la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos cardiovasculares asociados y la implicación en la regulación del fosforo en el eje FGF-23-Klotho-Fosforo<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

- La mala regulación de los niveles de fosforo (P), es consecuente a la pérdida de las funciones del eje FGF-23/Klotho, los cuales regulan la homeostasis tras la depuración de P a nivel renal.
- En pacientes renales, principalmente los que

presentan ERC, tienen una notable pérdida de correceptores Klotho, que son directamente proporcionales al estadio de ERC en el que se encuentren.

- Los marcadores clásicos como P, Ca, PTH, y Vitamina D, aunque figuran parte importante en los cambios fisiopatológicos cardiovasculares, logran encontrarse alterados como consecuencia de la mala depuración de P.

- La elevación de los marcadores clásicos P, PTH y Ca, así como, la disminución de la vitamina D, son únicamente la evidencia de la mala función de algo que aún no era conocido, (el eje FGF-23/Klotho), esto mismo, traía una gran duda sobre la evolución natural de la enfermedad, al no identificar los cambios de remodelamiento cardiovascular antes de que sucedieran.

- la TFG no es un buen indicador de sobrecarga de P (14), ya que nos indica hiperfosforemia al llegar a estadios 3 o 4 es decir cuando la TFG ha avanzado  $\leq$  de 30 ml/min, mismo que ya ha dejado remodelamiento cardiovascular al avanzar por los primeros estadios.

- El FGF-23 se considera un marcador precoz de sobrecarga de P, por lo que la utilidad en el diagnóstico de hiperfosforemia es de suma importancia, ya que indica la actividad del P, que, como ya se ha descrito anteriormente, puede ser la génesis del remodelamiento cardiovascular por esta vía<sup>14,16</sup>.

- 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, podrían ser indicativos del efecto fosfatúrico del riñón<sup>14</sup>.

- Posiblemente, cualquier terapia que restablezca los niveles de Klotho mediante la reactivación de Klotho endógeno o la administración de Klotho exógeno podría ser una estrategia de tratamiento novedosa para la ERC<sup>20,21</sup>.

- Conociendo las implicaciones de este eje, hoy podemos llevar un control más preciso y adelantarnos a la toma de decisiones clínicas a fin de disminuir las altas tasas de mortalidad que afectan mundialmente.

## REFERENCIAS

- Gutiérrez Rufin M, Polanco López C. **Enfermedad renal crónica en el adulto mayor**. Rev Finlay [Internet]. 2018 [citado 26 de diciembre de 2021];8(1):1-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S2221-24342018000100001&lng=es&nrn=iso&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342018000100001&lng=es&nrn=iso&lng=es)
- Sam Colop B. **Análisis de Vigilancia Centinela para Enfermedad Renal Crónica Guatemala** [Internet]. Departamento Epidemiología MSPAS; 2020. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/2020/salassituacionales/notransmisibles/analisis-vigi-centi-2020.pdf>
- Lorenzo Sellarés V, Rodríguez D. **Enfermedad Renal Crónica** | Nefrología al día [Internet]. 2022 [citado 17 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
- Poll Pineda JA, Rueda Macías NM, Poll Rueda A, Mancebo Villalón A, Arias Moncada L. **Factores de riesgo asociados a la enfermedad renal crónica en adultos mayores**. MEDISAN [Internet]. septiembre de 2017 [citado 28 de diciembre de 2021];21(9):2010-7. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1029-30192017000900006&lng=es&nrn=iso&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192017000900006&lng=es&nrn=iso&lng=es)
- Díaz Armas MT, Gómez Leyva B, Robalino Valdivieso MP, Lucero Proaño SA. **Comportamiento epidemiológico en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en Ecuador**. Correo Científico Méd [Internet]. junio de 2018 [citado 28 de diciembre de 2021];22(2):312-24. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1560-43812018000200011&lng=es&nrn=iso&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1560-43812018000200011&lng=es&nrn=iso&lng=es)
- Salanova Villanueva L, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. **Enfermedad ósea mineral relacionada con la enfermedad renal crónica: Klotho y FGF23; implicaciones cardiovasculares**. Nefrología [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 26 de diciembre de 2021];36(4):368-75. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-enfermedad-oseo-mineral-relacionada-con-enfermedad-renal-cronica-klotho-fgf23-articulo-S0211699516300078>
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. **Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular**. Nefrología [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 28 de diciembre de 2021];38(6):606-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699518300754>
- Leifheit-Nestler M, Große Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchhoff F, Ziegler WH, et al. **Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease**. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. julio de 2016;31(7):1088-99.
- Castellanos Castillo Y, Fong Estrada JA, Vázquez Trigo JM, Fong J. **Marcadores de daño renal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica**. MEDISAN [Internet]. febrero de 2018 [citado 28 de diciembre de 2021];22(2):142-8. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1029-30192018000200004&lng=es&nrn=iso&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192018000200004&lng=es&nrn=iso&lng=es)
- Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Schillaci R, La Manna G, Cozzolino M. **Klotho-FGF23, Cardiovascular Disease, and Vascular Calcification: Black or White? Curr Vasc Pharmacol**. 26 de enero de 2018;16(2):143-56.
- Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Virgala J, Rodríguez-Carrio J, Bande-Fernández JJ, Alonso-Montes C, et al. **Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management**. Calcif Tissue Int [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 28 de diciembre de 2021];108(4):410-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00777-1>
- Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere M-C, Malluche H, Hruska KA. **Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification**. Kidney Int. enero de 2014;85(1):142-50.
- Grabner A, Mazzaferro S, Cianciolo G, Krick S, Capelli I, Rotondi S, et al. **Fibroblast Growth Factor 23: Mineral Metabolism and Beyond**. Contrib Nephrol [Internet]. 2017 [citado 17 de enero de 2023];190:83-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997251/>
- González Parra E, González Parra E, González Casaus ML, González Casaus ML, Ortiz A, Ortiz A, et al. **FGF-23 y fósforo: implicaciones en la práctica clínica**. Nefrología [Internet]. 1 de octubre de 2011 [citado 28 de diciembre de 2021];2(5):4-11. Disponible en: <http://revistanefrologia.com/es-fgf-23-fosforo-implicaciones-practica-clinica-articulo-X2013757511000456>
- Kuro-O M. **Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging**. J Atheroscler Thromb. 1 de marzo de 2021;28(3):203-13.
- Erben RG. **Update on FGF-23 and Klotho signaling**. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 5 de septiembre de 2016 [citado 28 de diciembre de 2021];432:56-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720716301575>
- Kuro-O M. **The Klotho proteins in health and disease**. Nat Rev Nephrol. enero de 2019;15(1):27-44.
- Kuro-O M. **The FGF-23 and Klotho system beyond mineral metabolism**. Clin Exp Nephrol. marzo de 2017;21(Suppl 1):64-9.
- Yamada S, Giachelli CM. **Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho**. Bone. julio de 2017;100:87-93.
- Lu X, Hu MC. **Klotho/FGF-23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease**. Kidney Dis [Internet]. 2017 [citado 29 de diciembre de 2021];3(1):15-23. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/452880>
- Calvi LM. **FGF-23: a novel actor in stem cell mobilization**. Blood [Internet]. 18 de marzo de 2021 [citado 29 de diciembre de 2021];137(11):1434-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.202001053>