

FGF23 en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Ana Lucia Nunes Andrade

Alu0101155869

María Candelaria Martín González

Iván Ferraz Amaro

Hospital universitario de Canarias

Índice

Abstract	3
Introducción	5
Hipótesis de trabajo y objetivos	6
Objetivo principal	6
Objetivos secundarios	6
Materiales y métodos	7
Participantes del estudio	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
Recogida de datos.	7
Variables del estudio	8
Análisis estadístico de los datos:	9
Resultados	9
Datos demográficos y relacionados con la enfermedad de pacientes con lupus eritematoso sistémico	9
Características demográficas y de la enfermedad en relación con los niveles séricos de FGF23.	10
Relación de la puntuación de actividad y los índices de gravedad de la enfermedad con FGF23	11
Discusión	11
Conclusión	14
¿Qué he aprendido durante este TFG?	14
Bibliografía	15

Abstract

Introducción

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una hormona secretada por los osteocitos y los osteoblastos. FGF23 participa en la regulación de la homeostasis de la vitamina D y del fosfato. FGF23 se ha asociado con la alteración de la homeostasis mineral, con enfermedades renales y cardiovasculares. El lupus eritematoso sistémico (LES), por su parte, es un trastorno autoinmune que puede afectar prácticamente a cualquier órgano. En este trabajo nos propusimos analizar la relación de FGF23 con la expresión clínica de LES, incluyendo patrones de actividad, daño y severidad.

Métodos

Se reclutaron 284 pacientes diagnosticados con LES y se determinaron las puntuaciones de actividad (SLEDAI), gravedad (Katz) e índice de daño (SLICC-SDI), y se determinaron niveles séricos de FGF23. Se realizó un análisis de regresión lineal multivariable para estudiar la relación entre las características de la enfermedad y FGF23.

Resultados

FGF23 y 25 (OH) vitamina D se correlacionaron negativamente entre sí. El uso de prednisona se asoció con niveles séricos superiores de FGF23, después del ajuste por factores de confusión. SLICC-SDI se relacionó con niveles séricos más altos de FGF23 en el análisis multivariable. Cuando los ítems y los dominios del índice SLICC-SDI se analizaron de forma individual, la presencia de proteinuria $\geq 3,5$ g /24 horas, y el dominio musculoesquelético se asociaron significativamente con niveles séricos más altos de FGF23.

Conclusión

Existe una asociación entre los niveles séricos elevados de FGF23 y determinadas manifestaciones clínicas del LES tales como las musculo-esqueléticas y la presencia de proteinuria.

Abstract

Background

Fibroblast growth factor 23 (FGF23), a hormone secreted by osteocytes and osteoblasts, is a major regulator of vitamin D and phosphate homeostasis. FGF23 has been associated with the disturbance of mineral homeostasis, and with kidney and cardiovascular diseases. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disorder that can affect virtually any organ. In the present work we set out to analyze the relationship of FGF23 with the expression of SLE, including patterns of activity, damage and severity.

Methods

284 well-characterized patients with SLE were recruited. Activity (SLEDAI), severity (Katz) and damage index (SLICC-SDI) scores were determined. Serum levels of FGF23 were assessed. Multivariable linear regression analysis was performed to study the relationship between disease characteristics and FGF23.

Results

FGF23 and 25 (OH) vitamin D were negatively correlated. Furthermore, prednisone use was associated with higher circulating FGF23 after adjustment for confounding factors. SLICC-SDI was related to higher serum levels of FGF23 after multivariable analysis. However, when the SLICC-SDI index items and domains were analyzed separately, apart from proteinuria ≥ 3.5 gm/24 hours, only the musculoskeletal domain, encompassing arthritis and osteoporosis, was significantly associated with higher serum levels of FGF23.

Conclusion

An association is observed between elevated serum FGF23 levels and disease damage, particularly related to musculoskeletal complications and proteinuria, in patients with SLE.

Palabras clave: Factor de crecimiento de fibroblastos 23, lupus eritematoso sistémico, daño por enfermedad, complicaciones musculoesqueléticas.

Introducción

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es un péptido circulante que juega un papel fundamental en el control de las concentraciones de fosfato sérico. Se secreta por osteocitos y osteoblastos en respuesta al calcitriol, al aumento de la carga de fosfato en la dieta, a la paratohormona y al calcio (1).

Su función principal es mantener la concentración sérica normal de fosfato al reducir la reabsorción renal de este y reducir la absorción intestinal de fosfato a través de la disminución de la producción de calcitriol.

En las células tubulares proximales renales, la FGF23 se une al receptor de FGF y a su correceptor, klotho (2). α -Klotho aumenta la afinidad de unión del FGF23 con el receptor de FGF y confiere una especificidad tisular a la acción de FGF23 debido a que su expresión está limitada principalmente a los riñones y a las glándulas paratiroides.

La medición de FGF23 se ha recomendado como un marcador temprano y sensible para la enfermedad ósea relacionada con la enfermedad renal crónica (3). Además, los niveles altos de FGF23 se han asociado recientemente con múltiples enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, aterosclerosis subclínica entre otros eventos cardiovasculares con elevada mortalidad (4)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una disfunción del sistema inmunológico, presentando entre otras, manifestaciones renales, dermatológicas, neuropsiquiátricas y cardiovasculares. El principal factor ambiental asociado con esta patología es la radiación ultravioleta, que provoca un 70% de las exacerbaciones de la enfermedad dado que aumenta la apoptosis de los queratinocitos. Por otro lado, también provoca alteraciones del ADN y de las proteínas intracelulares convirtiéndolas en antigénicas. En el lupus, los anticuerpos más estudiados son los anti-DNA de doble cadena, que son capaces de unirse al ADN de una o de doble cadena y suelen ser principalmente anticuerpos de tipo IgM o IgG.

Por otra parte, existe una relación entre las células apoptóticas y el LES, pues los autoantígenos del lupus se acumulan tanto en el interior como en la superficie de los gránulos de estas células, convirtiéndolas en surtidoras de antígenos. Entre los autoanticuerpos que se unen a las células apoptóticas se encuentran la anticromatina y los antifosfolípidicos. Cabe destacar que las células apoptóticas no son neutras desde el punto de vista inmunológico, sino que, según el ambiente en el

que se encuentran y de la existencia o no de señales de peligro, se convierten en tolerogénicas o inmunogénicas.

Ciertos genes como el Scl-3 que actúan en el control de la apoptosis, también estimulan al lupus, así como provocan la activación de ciertas células como las dendríticas que, a su vez, aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias. Está demostrado que los pacientes con LES tiene una mayor cantidad de células apoptóticas que la población general (18).

La heterogeneidad clínica del LES y la falta de biomarcadores patognomónicos suponen un reto diagnóstico (5). Por esta razón, sería interesante disponer de herramientas moleculares para conseguir un mejor diagnóstico y comprender la progresión de la enfermedad, incluidos biomarcadores de LES específicos de órganos y no específicos de órganos (6).

Dado el comportamiento del FGF23 y las características del LES diseñamos este estudio con el objetivo de analizar la relación de esta molécula con las características de la enfermedad, incluida la actividad, el daño y la gravedad, así como con la aterosclerosis subclínica que acompaña a esta patología.

Hipótesis de trabajo y objetivos

Planteamos la hipótesis de que el FGF23 podría ser un biomarcador implicado tanto en la fisiopatología de la enfermedad como en el curso evolutivo de la misma.

Objetivo principal

- Evaluar si los niveles de FGF23 se relacionaron con la actividad del lupus eritematoso sistémico.

Objetivos secundarios

- Analizar si los niveles de FGF23 se relacionaron con el daño producido por la enfermedad.
- Analizar si los niveles de FGF23 se relacionaron con daño vascular orgánico subclínico, expresado por la identificación de placas de ateroma a nivel carotídeo.

Materiales y métodos

- Diseño del estudio
- Estudio de tipo analítico transversal.

Participantes del estudio

La población de estudio está formada por pacientes con LES evaluados en consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Canarias. Se incluye a los pacientes valorados desde el 1 de enero de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2020, lo que supone un total de 284 pacientes.

Criterios de inclusión

- Edad igual o superior a 18 años.
- Diagnóstico clínico de LES y cumplir ≥ 4 criterios de clasificación del *American College of Rheumatology (ACR)* para LES (7).

Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 años.
- Pérdida de seguimiento.

Recogida de datos.

Los pacientes incluidos en el estudio completaron un cuestionario sobre factores de riesgo cardiovascular y uso de medicamentos, así mismo se sometieron a una exploración física completa. El peso, la altura, el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal y la presión arterial sistólica y diastólica (medida con el participante en posición supina) se evaluaron en condiciones estandarizadas. La información sobre el tabaquismo y el tratamiento de la hipertensión se obtuvo a través de un cuestionario que realizaron los pacientes y mediante sus antecedentes personales en la historia clínica.

Los pacientes habían sido diagnosticados por reumatólogos y eran seguidos regularmente en consultas externas del Servicio de Reumatología. Se revisó la historia clínica para determinar los diagnósticos y los fármacos específicos empleados por los pacientes. Se permitió la participación de

pacientes que tomaban prednisona, a una dosis de ≤ 10 mg/día, ya que los glucocorticoides se utilizan a menudo en el tratamiento del LES. El manejo de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se realizó en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y del Reglamento General (UE) 2016/679 de Protección de Datos (RGPD). El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Universitario de Canarias y del Hospital Universitario Doctor Negrín (ambos en España), todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito (Número de aprobación 2015_84).

Variables del estudio

Las variables principales del estudio son:

- La actividad y el daño del LES, que se evaluaron utilizando el *índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico -2000 (SLEDAI-2K)* (8) y las *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR Damage Index -SDI-)* (9). Para el presente estudio, el índice SLEDAI-2k se dividió en ninguna actividad (0 puntos), actividad leve (1-5 puntos), actividad moderada (6-10 puntos), actividad alta (11-19) y muy alta (>20) tal y como se ha descrito previamente (10).
- La gravedad de la enfermedad, que se midió empleando el índice Katz (11).
- Evaluación del grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida común y para identificar placas focales en la carótida extracraneal según las definiciones del consenso de Mannheim (12,13), para lo que se empleó una ecografía carotídea y se determinó el grosor íntima-media carotídeo (cIMT).
- Determinación de FGF23, para lo que se utilizó un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas –*ELISA*– (Elabscience, EE. UU.).

Las variables secundarias del estudio son:

- Variables epidemiológicas (edad, sexo).
- Variables antropométricas: peso y talla.
- Factores de riesgo vascular: Hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo.
- Tratamientos utilizados.
- Duración de la enfermedad.

- Variables analíticas como determinación de niveles de 25 (OH) vitamina D, autoanticuerpos como anti-DNA o ENAs y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva.

Todos estos valores se volcaron en una base de datos anonimizada sobre la que se realizó el análisis estadístico que se presenta en este trabajo.

Análisis estadístico de los datos:

Las características demográficas y clínicas de los pacientes con LES y de los controles se describieron como media \pm desviación estándar (DE).

Para las variables continuas que no seguían una distribución normal, los datos se expresaron como mediana y rango intercuartílico (IQR).

La relación de las características de la enfermedad con FGF23 se evaluó mediante regresión lineal multivariable. Todos los análisis utilizaron un nivel de significación bilateral del 5 % y se realizaron con el software Stata, versión 17/SE (*StataCorp, College Station, TX, EE. UU*). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Datos demográficos y relacionados con la enfermedad de pacientes con lupus eritematoso sistémico

El rango intercuartilico (IQR) de los niveles séricos de FGF23 en los pacientes con LES fue de 88 (IQR 40-149) pg/ml. Las características demográficas relacionadas con la enfermedad de los 284 pacientes con LES incluidos en este estudio se muestran en la **Tabla 1**.

La mayoría eran mujeres (92%) y la edad media fue de 50 ± 12 años. El índice de masa corporal de los participantes fue de 28 ± 6 kg/m² y la circunferencia abdominal promedio fue de 92 ± 13 cm.

Los factores de riesgo cardiovascular no fueron infrecuentes en nuestros pacientes ya que el 24% de los pacientes eran fumadores activos, el 39% tenía hipertensión, el 77% presentaba dislipidemia y el 30% eran obesos. Respecto a los tratamientos utilizados, el 25% y 29% de los pacientes tomaban, respectivamente, estatinas y aspirina. (**Tabla 1**).

La duración de la enfermedad fue de 16 (IQR 7-24) años. La mayoría de los pacientes con LES se encontraban en las categorías de no actividad (40%) o actividad leve-moderada (39%) como lo

muestra la puntuación SLEDAI. Los índices SLICC-SDI y Katz fueron 1 (IQR 0-2) y 2 (IQR 1-4), respectivamente. El 78% de los pacientes tenían una puntuación SLICC-SDI igual o superior a 1.

En relación con los anticuerpos detectados, el 67% de los pacientes eran anti-DNA positivos y el 69% mostraban ENA positivos, siendo el anti-SSA el anticuerpo más frecuentemente encontrado (35%).

La mitad de los pacientes (50%) tomaban prednisona y la media de la dosis diaria de este fármaco era de 5 mg/día (IQR 5-7,5 mg), en el momento del reclutamiento. Así mismo, el 69% de los pacientes tomaba hidroxicloroquina en el momento en el que se realizó el estudio. Otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad menos utilizados fueron el metotrexato (11%) y la azatioprina (15%).

En cuanto a la aterosclerosis carotídea, el cIMT (grosor íntima-media carotídeo) fue de 628 ± 109 micras, y el 36% de los pacientes presentaban placas carotídeas en la valoración ecográfica. En la **tabla 1** se muestra información adicional sobre los datos relacionados con el LES.

Características demográficas y de la enfermedad en relación con los niveles séricos de FGF23.

En el análisis univariable, la edad, la obesidad, la dislipidemia y el uso de estatinas se asociaron significativamente con niveles más altos de FGF23 circulante (**Tabla 2**).

Por su parte, los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D, a diferencia del fósforo circulante, mostraron una asociación alta pero negativa. En cuanto a los datos relacionados con la enfermedad, los niveles de PCR en suero revelaron una asociación positiva y significativa con FGF23. Sin embargo, después del análisis multivariable, se perdió el significado de esta relación.

Las puntuaciones de Katz y SLEDAI no se asociaron con el FGF23 en el análisis univariable. Este no fue el caso de SLICC-SDI, que cuando se consideró tanto como binario (mayor o igual a 1) y continuo, mostró una relación significativa con niveles más altos de FGF23.

Esta asociación con SLICC-SDI siguió siendo significativa después del análisis multivariable ajustado por edad, tabaquismo, hipertensión, obesidad, dislipidemia y niveles séricos de 25 (OH) vitamina D (**Tabla 2**).

Otras variables relacionadas con la enfermedad que se asociaron significativamente con FGF23 fueron la presencia de anticuerpos anti-Sm y el uso de prednisona. Además, el cIMT tuvo una

relación positiva significativa con FGF23 en el análisis univariable, pero no se encontró asociación entre las placas carotídeas y FGF23 (**Tabla 2**).

Relación de la puntuación de actividad y los índices de gravedad de la enfermedad con FGF23

Dado que la puntuación de actividad y los índices de gravedad del daño y la enfermedad son una suma de diferentes aspectos del LES, se expone en la **Tabla 3** la relación de cada ítem de estas puntuaciones con FGF23.

Con respecto al índice de Katz, los antecedentes de cerebritis (convulsiones o síndrome cerebral orgánico) (n=12) y el hematocrito más bajo registrado hasta la fecha (valores < 30 %) (n=47), se asociaron, respectivamente, con niveles séricos más altos y más bajos de FGF23. Los ítems de la puntuación SLEDAI en general no estaban asociados con el FGF23 circulante. En este sentido, solo la presencia de úlceras mucosas (n=14) mostró asociación significativa con FGF23. En relación con los ítems SLICC-SDI, un valor de dominio músculo-esquelético igual o superior a 1 (n=89) fue el único dominio de este puntaje que reveló una relación positiva y significativa con FGF23.

En la **Tabla Suplementaria 1** se muestra una lista completa de elementos SLICC-SDI individualizados. En esta representación de todos los elementos SLICC, la proteinuria $\geq 3,5$ g/24 horas (n=7), la artritis (n=40) y la osteoporosis (n=23) se asociaron significativamente con niveles más elevados de FGF23.

Discusión

El presente estudio incluye el mayor número de pacientes con LES en los que se ha estudiado el FGF23. Según nuestros resultados, el daño causado por la enfermedad se asocia de manera significativa e independiente con niveles más altos de esta hormona. Además, algunas características de la enfermedad están significativamente asociadas con una regulación positiva de FGF23 en estos pacientes con LES.

Es de resaltar que existe escasa información sobre este tema en la literatura hasta el momento actual. Sin embargo, en un trabajo previo, se demostraron unos niveles más altos de FGF23 en 15 pacientes premenopáusicas con nefritis lúpica recién diagnosticada (≤ 2 meses) en comparación con 15 controles sanos de la misma edad (12). Además, en este estudio los niveles de FGF23 revelaron

una correlación con la proteína quimiotáctica de monocitos 1 urinaria, el TNF- α sérico y la IL-6 sérica. Pero a pesar de esto, solo la correlación entre FGF23 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 permaneció estadísticamente significativa después de los ajustes para la 25(OH) vitamina D y la función renal. Por otro lado, se ha descrito el caso de una niña de 12 años con nefritis lúpica y un nivel sérico elevado de FGF23. En este caso, después del tratamiento con micofenolato de mofetilo, los niveles de complemento sérico aumentaron a medida que disminuía el nivel de FGF23 (13).

La proteinuria es un marcador fuerte para la progresión de la enfermedad renal crónica y nuestro hallazgo de que los pacientes con proteinuria $\geq 3,5$ g/día muestran niveles más altos de FGF23 respaldan estos dos estudios comentados anteriormente y resaltan el papel potencial de la FGF23 en el desarrollo de la enfermedad renal crónica en pacientes con LES. Además, estos resultados van en concordancia con los datos de la población general, que muestran que un aumento de FGF23 constituye uno de los primeros biomarcadores detectables de enfermedad renal crónica (14). Es de destacar que los niveles de FGF23 aumentan en la enfermedad renal crónica incluso antes de los cambios en los niveles séricos de calcio, fósforo o PTH (15)

Los glucocorticoides se usan con frecuencia en el tratamiento de pacientes con LES. En relación con este tratamiento, hay un estudio centrado principalmente en el recambio óseo que incluyó 72 pacientes con LES y 10 individuos sanos de la misma edad y sexo. En este trabajo se observaron unos niveles séricos significativamente más altos de FGF-23 en pacientes tratados con glucocorticoides que en los que no los tomaban (16). Por el contrario, los niveles de FGF23 no difirieron entre los controles y los pacientes que no tomaban glucocorticoides. Así mismo, se encontró una relación negativa entre FGF23 y los niveles séricos de osteocalcina y 25 (OH) vitamina D. En concordancia con estos datos, en nuestro estudio también se evidenció una relación negativa entre 25 (OH) vitamina D y FGF23. Dicha relación negativa se explica por cómo actúa fisiológicamente la FGF23, dado que promueve niveles reducidos de 25 (OH) vitamina D al inhibir la hidroxilasa α -1 renal y bloquear la síntesis y liberación de parathormona.

En nuestra cohorte, el uso de prednisona se asoció con niveles séricos más altos de FGF23. Sin embargo, debido al diseño transversal de nuestro estudio, no se puede inferir claramente la relación

entre prednisona y la FGF23. Quizás, más que un efecto directo de la prednisona sobre el FGF23, esto pueda deberse al hecho de que la prednisona se usa con mayor frecuencia en pacientes en los cuales la enfermedad ha provocado un mayor daño. Esto se podría relacionar positivamente con la asociación encontrada entre la puntuación SLICC-SDI y FGF23.

En un trabajo previo de nuestro grupo, los niveles séricos de proteína α -Klotho no difirieron entre pacientes con LES y controles. Sin embargo, los pacientes con LES que tomaban prednisona o aquellos con manifestaciones musculoesqueléticas tenían niveles circulantes significativamente más altos de α -Klotho (17). Estos resultados, junto con los mostrados en el presente estudio con respecto a la hormona FGF23, pueden indicar que el eje α -Klotho-FGF23 se encuentra alterado en pacientes con LES, siendo probablemente las manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad las más influenciadas por la desregulación de este eje.

De igual manera, también se encontró una asociación significativa y positiva entre cIMT y FGF23 en el análisis univariable que no se mantuvo tras el ajuste por co-variables. Esto puede tener potencialmente cierta relevancia, ya que puede estar relacionado con el papel previamente descrito de FGF23 en la enfermedad cardiovascular en la población general (4). Sin embargo, no existen trabajos específicos que aborden el papel de FGF23 en la enfermedad cardiovascular de los pacientes con LES. El hecho de que FGF23 estuviera relacionado tanto con el daño de la enfermedad como, aunque de manera univariable, con cIMT, apoyaría una relación entre FGF23 y la enfermedad cardiovascular en pacientes con LES.

Reconocemos ciertas limitaciones en nuestro estudio. Por ejemplo, no hemos reclutado controles. Haber incluido controles podría habernos ayudado a saber si los niveles de FGF23 difieren entre poblaciones sanas y poblaciones con LES. Sin embargo, nuestro propósito fue principalmente estudiar la relación de esta molécula con las manifestaciones de la enfermedad. Además, aunque no registramos si los pacientes estaban tomando suplementos de calcio y vitamina D, los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D en nuestros pacientes estaban dentro de los rangos normales, descartando que cualquier deficiencia de vitamina D pudiera haber afectado a nuestros resultados. Los puntos fuertes de este estudio consideramos que son el gran número de pacientes incluidos y lo novedoso de determinar esta molécula en pacientes con LES.

Conclusión

En conclusión, el FGF23 se asocia con el daño producido a lo largo del tiempo en pacientes con LES. Esto implicaría por lo tanto que FGF23 juega un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad, ya sea de forma causal o como consecuencia de la alteración inmunoinflamatoria que se produce en el LES.

¿Qué he aprendido durante este TFG?

Participar en este estudio me ha permitido iniciarme en el mundo de la investigación, entender cómo se diseña y se lleva a cabo un estudio científico, los pasos a seguir, la recogida de datos de los pacientes, el análisis de los mismos y comprender los resultados. Por otro lado, los resultados han sido relevantes y no están descritos previamente, lo que ha supuesto una motivación extra a la hora de trabajar en este tema. Además, el estudio se ha enviado a una revista científica (en inglés) para su revisión y próxima publicación.

Personalmente ha sido una experiencia diferente pues nunca había tenido la oportunidad de participar en un estudio y considero que es algo beneficioso para mi formación como médico.

Bibliografia

1. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. Vol. 18, *Journal of the American Society of Nephrology*. *J Am Soc Nephrol*; 2007. p. 1637–47.
2. Miyamoto KI, Ito M, Tatsumi S, Kuwahata M, Segawa H. New aspect of renal phosphate reabsorption: The type IIc sodium-dependent phosphate transporter. Vol. 27, *American Journal of Nephrology*. *Am J Nephrol*; 2007. p. 503–15.
3. Smith ER, McMahon LP, Holt SG. Fibroblast growth factor 23. Vol. 51, *Annals of Clinical Biochemistry*. Royal Society of Medicine Press Ltd; 2014. p. 203–27.
4. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and Cardiovascular Disease: Review of Literature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jan 31];23(6):423. Available from: [/pmc/articles/PMC6936216/](#)
5. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Vol. 56, *Journal of Clinical Pathology*. BMJ Publishing Group; 2003. p. 481–90.
6. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 31];11(7). Available from: [/pmc/articles/PMC8301935/](#)
7. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
8. Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology*. 2002 Feb;29(2):288–91.
9. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363–9.
10. Mosca M, Bombardieri S. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 24(6 Suppl 43):S-99-104.
11. Katz JD, Senegal JL, Rivest C, Goulet JR, Rothfield N. A Simple Severity of Disease Index for Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 1993 Apr 2;2(2):119–23.
12. Resende AL, Elias RM, Wolf M, dos Reis LM, Graciolli FG, Santos GD, et al. Serum levels of fibroblast growth factor 23 are elevated in patients with active Lupus nephritis. *Cytokine*. 2017 Mar 1;91:124–7.

13. Shimazaki S, Kazukawa I, Yamamoto H, Mori K, Kihara M, Naruke Y, et al. Elevation of serum fibroblast growth factor 23 level in a pediatric patient with lupus nephritis. *CEN Case Rep*. 2022 Feb 1;11(1):50–4.
14. Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W, et al. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 31];75(2):235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31668375/>
15. 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* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 31];79(12):1370–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21389978/>
16. Lai CC, Chen WS, Chang DM, Tsao YP, Wu TH, Chou CT, et al. Increased serum fibroblast growth factor-23 and decreased bone turnover in patients with systemic lupus erythematosus under treatment with cyclosporine and steroid but not steroid only. *Osteoporosis International* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jan 31];26(2):601–10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-014-2910-3>
17. Martín-González C, Gómez-Bernal F, Quevedo-Abeledo JC, Ferrer-Moure C, Espelosín-Ortega E, González-Gay MÁ, et al. Alpha-Klotho protein in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2023 Dec 26 [cited 2023 Jan 31];41(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349421/>
18. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Med Investig* [Internet]. 2013 [citado el 17 de mayo de 2023];1(1):8–16. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medicina-e-investigacion-353-articulo-fisiopatologia-del-lupus-eritematoso-sistemico-X2214310613653982>

Tabla 1. Características de la cohorte en pacientes con LES.

	Pacientes con LES (n=284)
Edad, años	50 ± 12
Mujeres, n (%)	261 (92)
Índice de masa corporal, kg/m ²	28 ± 6
Circunferencia abdominal, cm	93 ± 14
Circunferencia de las caderas, cm	103 ± 12
Relación entre caderas-cintura	0.90 ± 0.07
FGF23, pg/ml	88 (40-149)
25 (OH) vitamina D, ng/ml	31 ± 12
Fósforo, mg/dl	3.5 ± 0.6
Comorbilidades cardiovasculares	
Fumar, n (%)	69 (24)
Diabetes, n (%)	16 (6)
HTA, n (%)	111 (39)
Obesidad, n (%)	85 (30)
Dislipemia, n (%)	220 (77)
Estatinas, n (%)	72 (25)
Aspirina, n (%)	80 (29)
Grosor de la capa íntima media carótide, micras	628 ± 109
Placas carotídeas, n (%)	99 (36)
Datos relacionados con LES	
Duración de la enfermedad, años	16 (7-24)
PCR, mg/dl	2.0 (0.8-4.4)
SLICC-SDI	1 (0-2)
SLICC-SDI ≥ 1, n (%)	191 (68)
Índice Katz	2 (1-4)
Katz ≥ 3, n (%)	126 (44)
SLEDAI	2 (0-4)

Categorías SLEDAI , n (%)

Sin actividad , n (%)	109 (40)
Leve, n (%)	107 (39)
Moderada, n (%)	41 (15)
Alta, n (%)	10 (4)
Muy alta, n (%)	4 (1)
Perfil auto-anticuerpos	
Anti-DNA positivo, n (%)	151 (67)
ENA positivo, n (%)	164 (69)
Anti-SSA, n (%)	55 (35)
Anti-SSB, n (%)	36 (21)
Anti-RNP, n (%)	64 (28)
Anti-Sm, n (%)	24 (10)
Anti-ribosoma	13 (9)
Anti-nucleosoma	32 (22)
Anti-histona	22 (15)
Síndrome antifosfolipídico, n (%)	43 (16)
Anticuerpos antifosfolipídicos, n (%)	61 (32)
Anticoagulación, n (%)	51 (28)
ACA IgM, n (%)	22 (11)
ACA IgG, n (%)	39 (20)
Anti glicoproteína beta2 IgM, n (%)	19 (10)
Anti glicoproteína beta2 IgG, n (%)	28 (15)
C3, mg/dl	130 ± 40
C4, mg/dl	21 ± 12
Ingesta actual de prednisona, n (%)	140 (50)
Prednisona, mg/day	5 (5-7.5)
Hidroxicloroquina, n (%)	194 (69)
Metotrexato, n (%)	31 (11)

Micofenolato mofetilo, n (%)	31 (11)
Azatioprina, n (%)	43 (15)
Rituximab, n (%)	8 (3)
Belimumab, n (%)	8 (3)

Los datos representan la media \pm DE o la mediana (rango intercuartílico) cuando los datos no estaban normalmente repartidos

IMC: índice de masa corporal; C: complemento; PCR: proteína C reactiva; LDL: lipoproteína de baja densidad

FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; ACA: anticardiolipina

HDL: lipoproteína de alta densidad; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: anticuerpos nucleares extraíbles.

SLEDAI: Índice de actividad de la enfermedad del lupus eritematoso sistémico.

Las categorías SLEDAI se definieron como: 0, sin actividad, 1-5 leve; 6-10 moderado; >10 actividad alta, >20 actividad muy alta.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American Colleague of Rheumatology Damage Index. El

Se define como dislipidemia si el colesterol total > 200 o triglicéridos > 150 o LDL > 130 o HDL < 40 en hombres o HDL <50 en mujeres.

FGF23: factor de crecimiento de fibroblastos 23

Tabla 2. Relación entre las características demográficas y de la enfermedad con los niveles de FGF23 en suero.

	FGF23, pg/ml	
	beta coef. (95%), p	
	Univariable	Multivariable
Edad, años	1.3 (0.3-2)	0.013
Mujer	-2 (-46-42)	0.93
Índice de masa corporal kg/m ²	1 (1-3)	0.24
Circunferencia abdominal, cm	0.7 (-0.2-1.5)	0.13
Circunferencia de cadera, cm	0.3 (-0.7-1)	0.54
Relación cintura-cadera	135 (-25-295)	0.098
25 (OH) vitamina D, ng/ml	-2 (-4-(-0.6))	0.007
Fósforo, mg/dl	-2 (-35-31)	0.92
Comorbilidad cardiovascular		
Fumar	21 (-6-48)	0.12
Diabetes	12 (-38-61)	0.64
HTA	18 (-5-42)	0.13
Obesidad	35 (10-60)	0.007
Dislipemia	32 (5-59)	0.022
Estatinas	41 (15-68)	0.002
Aspirina	-0.4 (-27-26)	0.98
Datos relacionados con LES		

Duración de la enfermedad, años	0.6 (-0.6-1.8)	0.33		
PCR, mg/dl	1 (0.05-2)	0.040	0.5 (-0.8-2)	0.45
Registro SLICC	110 (99-122)	<0.001	35 (2-68)	0.036
SLICC ≥ 1	34 (10-59)	0.007	48 (4-92)	0.033
Índice Katz	1 (-5-7)	0.81		
Katz ≥ 3	-4 (-28-19)	0.72		
SLEDAI	-0.4 (-3-2)	0.79		
Categorías SLEDAI				
Sin actividad	ref.	ref.		
Leve	6 (-21-32)	0.68		
Moderado a muy alto	-8 (-40-24)	0.61		
Perfil de auto anticuerpos				
Anti-DNA positivo	17 (-8-43)	0.18	35 (-4-75)	0.074
ENA positivo	-9 (-35-17)	0.52		
Anti-SSA	17 (-17-50)	0.32		
Anti-SSB	38 (-36-113)	0.31		
Anti-RNP	-5 (-32-22)	0.72		
Anti-Sm	35 (-4-74)	0.078	26 (-57-110)	0.53

Anti-ribosoma	-32 (-89-24)	0.26		
Anti-nucleosoma	-26 (-66-15)	0.21		
Anti-histona	1 (-47-48)	0.98		
Síndrome antifosfolípido	11 (-19-40)	0.48		
Anticuerpos antifosfolipídicos				
Anticoagulante	-11 (-42-20)	0.48		
ACA IgM	19 (-23-60)	0.37		
ACA IgG	2 (-31-36)	0.89		
Anti glicoproteína beta2 IgM	-11 (-58-36)	0.65		
Anti glicoproteína beta2 IgG	19 (-20-57)	0.34		
C3, mg/dl	0.05 (-0.3-0.4)	0.75		
C4, mg/dl	0.1 (-0.9-1)	0.81		
Ingesta actual de prednisona	28 (5-51)	0.018	40 (1-79)	0.043
Prednisona, mg/día	-0.2 (-6-6)	0.94		
Hidroxicloroquina	158 (-27-344)	0.094	11 (-27-50)	0.57
Metotrexato	-26 (-64-13)	0.19	-38 (-102-25)	0.23
Micofenolato mofetilo	-9 (-49-32)	0.68		
Azatioprina	-18 (-49-14)	0.27		
Rituximab	-23 (-90-44)	0.50		
Belimumab	-51 (-118-16)	0.13	-30 (-118-57)	0.49

Tabla 3. Relación de los elementos de la puntuación de la enfermedad individual con los niveles séricos de FGF23.

	FGF23, pg/ml			
	n	%	Coefficiente beta (95%)	p
<i>Índice Katz</i>				
Antecedentes de cerebritis (convulsiones o síndrome cerebral orgánico)	12	6	36 (4-69)	0.030
Antecedentes de enfermedad pulmonar	10	5	-5 (-42-32)	0.80
Glomerulonefritis proliferativa difusa comprobada por biopsia	23	12	14 (-10-37)	0.26
4-6 criterios ARA para LES cumplidos	139	73	7 (-29-43)	0.70
7 o más criterios ARA para LES cumplidos	23	12	-6 (-30-17)	0.59
Antecedentes de proteinuria (2+ o más)	62	32	-4 (-37-30)	0.83
Hematocrito más bajo registrado hasta la fecha= 30-37%	88	46	23 (-8-53)	0.14
Hematocrito más bajo registrado hasta la fecha< 30%	47	25	-23 (-41-(-5))	0.014
Creatinina más alta registrada hasta la fecha= 1.3-3	28	15	9 (-37-54)	0.71
Creatinina más alta registrada hasta la fecha > 3	3	2	35 (-24-95)	0.24
<i>SLEDAI</i>				
Convulsión	1	0	124 (-62-310)	0.19
Psicosis	1	0	90 (-96-276)	0.34
Síndrome cerebral orgánico	0	0	-	-
Disturbio visual	1	0	-15 (-202-171)	0.87
Trastornos de los nervios craneales	1	0	-43 (-230-143)	0.65
Cefaleas por LES	1	0	126 (-60-312)	0.18

ACVA	0	0	-	-
Vasculitis	1	0	271 (87-454)	0,000
Artritis	9	3	-31 (-94-32)	0.33
Miositis	0	0	-	-
Cilindros urinarios	7	3	16 (-56-87)	0.67
Hematuria	16	6	22 (-26-71)	0.36
Proteinuria	5	2	41 (-52-135)	0.39
Piaría	11	4	27 (-31-84)	0.36
Erupción cutánea	21	8	-12 (-54-31)	0.58
Alopecia	11	4	-10 (-67-48)	0.74
Úlceras en mucosas	14	5	-59 (-110-(-8))	0.023
Pleuritis	3	1	42 (-90-175)	0.53
Pericarditis	1	0	43 (-144-230)	0.65
Complemento bajo	76	28	6 (-21-32)	0.67
Anti-DNA elevado	85	31	-9 (-35-17)	0.5
Fiebre	2	1	-32 (-164-101)	0.64
Trombopenia	10	4	5 (-62-72)	0.88
Leucopenia	19	7	15 (-30-61)	0.51
<i>Dominios SLICC-SDI</i>				
Ocular	63	22	5 (-23-34)	0.71
Neurosiquiátrico	40	14	23 (-11-57)	0.18
Renal	28	10	30 (-8-69)	0.12
Pulmonar	19	7	-9 (-61-42)	0.53
Cardiovascular	23	8	-20 (-60-21)	0.34

Vascularización periférica	34	12	-9 (-43-26)	0.62
Manifestaciones gastrointestinal	28	10	-14 (-52-24)	0.47
Manifestaciones músculo-esqueléticas	89	31	46 (22-70)	<0.001
Piel	39	14	0.3 (-32-33)	0.98
Fallo gonadal prematuro	19	7	32 (-13-78)	0.16
Diabetes (independientemente del tratamiento)	18	6	8 (-39-55)	0.75
Malignidad (excluida la displasia)	11	4	-20 (-81-40)	0.51

Los Antecedentes de enfermedad pulmonar se refieren a la presencia de neumonitis lúpica, hemorragia pulmonar o hipertensión pulmonar.

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; LES: Lupus eritematoso sistémico

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American Colleague of Rheumatology Damage Index.

La presencia de una participación en el dominio SLICC-SDI se muestra si los puntos de dicho dominio son ≥ 1 . Véase la tabla complementaria 1.

ARA: American Rheumatism Association; ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

FGF23: Factor de crecimiento de fibroblastos 23.

Tabla suplementaria 1. Relación de los elementos de puntuación SLICC-SDI con FGF23.

	FGF23, pg/ml			
	n	%	Coefficiente beta. (95%)	p
Ocular				
Cataratas	29	11	-5 (-44-34)	0.81
Cambio de retina o atrofia óptica	33	12	-24 (-61-14)	0.21
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	63	22	5 (-23-34)	0.71
Neuropsiquiátrico				
Deterioro cognitivo	7	3	10 (-62-81)	0.79
Convulsiones que requieren terapia durante 6 meses	15	5	18 (-31-68)	0.47
Algún Accidente cerebrovascular	13	5	34 (-31-68)	0.27
Neuropatía craneal o periférica	5	2	-27 (-121-68)	0.58
Mielitis trasversa	1	0	-	
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	40	14	23 (-11-57)	0.18
Renal				
Tasa de filtración glomerular estimada o medida <50%	13	5	5 (-52-62)	0.86
Proteinuria ≥3.5 g/24 horas	7	3	82 (12-152)	0.022
Enfermedad renal en etapa terminal	4	1	27 (-4-58)	0.090
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	28	10	30 (-8-69)	0.12
Pulmonar				

Hipertensión pulmonar	4	1	-17 (-126-91)	0.75
Fibrosis pulmonar	4	1	15 (-80-109)	0.76
Encogimiento pulmonar	2	1	-3 (-136-130)	0.97
Fibrosis pleural	1	0	-50 (-237-138)	0.60
Infarto pulmonar	1	0	36 (-152-224)	0.71
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	19	7	-15 (-60-31)	0.53
Cardiovascular				
Angina o bypass de la arteria coronaria	4	1	-9 (-103-86)	0.85
Infarto de miocardio	2	1	-30 (-163-103)	0.66
Cardiomiopatía	2	1	-43 (-176-90)	0.52
Enfermedad valvular	9	3	-13 (-76-51)	0.70
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	2	1	-13 (-146-120)	0.85
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	23	8	-20 (-60-21)	0.34
Vascularización periférica				
Claudicación por 6 meses	3	1	-13 (-121-95)	0.81
Pérdida menor de tejido (espacio pulpar)	5	2	6 (-78-90)	0.88
Pérdida significativa de tejido	0	0	-	-
Trombosis venosa	14	5	-30 (-81-22)	0.26
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	34	12	-9 (-43-26)	0.62
Gastrointestinal				
Infarto o resección de intestino	22	8	-14 (-56-29)	0.53

Insuficiencia de la mesentérica	1	0	-67 (-254-121)	0.49
Infarto o resección del intestino por debajo del duodeno, bazo, hígado o peritonitis crónica	1	0	-29 (-217-158)	0.76
Cirugía del tracto gastrointestinal superior	0	0	-	-
Insuficiencia pancreática	0	0	-	-
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	28	10	-14 (-52-24)	0.47

Músculo-esquelético

Atrofia o debilidad muscular	3	1	62 (-47-170)	0.26
Artritis deformativa o erosiva	40	15	52 (20-84)	0.001
Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	23	9	48 (6-91)	0.025
Necrosis avascular	7	3	9 (-63-81)	0.80
Osteomielitis	1	0	-17 (-204-171)	0.86
Ruptura del tendón	4	2	37 (-57-131)	0.44
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	89	31	46 (22-70)	<0.001

Piel

Cicatrices de alopecia crónica	16	6	-11 (-59-37)	0.66
Cicatriz extensa o panículo	10	4	15 (-45-75)	0.62
Úlcera en la piel	4	1	-46 (-154-62)	0.40
<i>Puntos ≥ 1 en el dominio</i>	39	14	0.3 (-32-33)	0.98

Fallo gonadal prematuro	19	7	32 (-13-78)	0.16
Diabetes (independientemente del tratamiento)	18	6	8 (-39-55)	0.75
Malignidad (excluyendo la displasia)	11	4	-20 (-81-40)	0.51

Los elementos y dominios SLICC representan la variable independiente.

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

FGF23: Factor de crecimiento de fibroblastos 23.