

**Papel del FGF23 en el
metabolismo fosfocálcico tras la
lesión medular**

**Role of FGF23 in calcium-
phosphate metabolism after
spinal cord injury**

10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00103

09/29/2026

Papel del FGF23 en el metabolismo fosfocálcico tras la lesión medular

Role of FGF23 in calcium- phosphate metabolism after spinal cord injury

Laia Gifre^{1,2}, Joan Vidal³, Ana Monegal Brancos¹, Núria Guañabens^{1,4}, Pilar Peris^{1,4}

¹Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. ²Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

³Unidad de Lesionados Medulares. Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona, Barcelona.

⁴CIBERehd. Barcelona

Recibido: 30/09/2025

Aceptado: 24/09/2026

Correspondencia: Laia Gifre. Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. 08916 Badalona, Barcelona
e-mail: lgifre.germanstrias@gencat.cat

Trabajo en relación a la Beca de Investigación Clínica 2015 de la Fundación Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (FEIOMM).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber utilizado inteligencia artificial (IA) ni ninguna tecnología asistida por IA en la elaboración del artículo.

RESUMEN

Introducción y objetivo: tras la lesión medular (LM) se produce un marcado aumento del remodelado óseo y alteraciones del metabolismo fosfocálcico; sin embargo, existen pocos estudios que analicen los trastornos del fósforo en esta entidad. El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento del FGF23 tras la LM (< 6 meses) y su relación con los parámetros del metabolismo fosfocálcico, marcadores y reguladores del remodelado óseo y con la masa ósea (DMO).

Métodos: estudio prospectivo en pacientes con LM completa reciente en los que se determina: parámetros del metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, PTH y 25-OHD), marcadores y reguladores de recambio óseo (P1NP, FA ósea, osteocalcina, CTx, esclerostina y DKK1), FGF23 sérico y DMO, basal y a los 6 meses de seguimiento. Los resultados se compararon con un grupo control.

Resultados: se incluyeron 28 individuos con una LM motora completa, con una edad media de 32 ± 13 años y con una duración de la LM de 104 ± 34 días (54 % con paraplejia). Tras la LM se observó un aumento del fósforo sérico, valores más bajos de PTH y un aumento significativo de los marcadores de recambio óseo respecto al grupo control. Los valores de FGF23 eran superiores a los del grupo control y se correlacionaron con el fósforo sérico. A los 6 meses se observó gran variabilidad en la evolución del FGF23, con correlación positiva con la creatinina a 6 meses. La evolución del FGF23 se correlacionó con los valores de esclerostina basal. No se observaron asociaciones con los parámetros analíticos (incluyendo el filtrado glomerular) ni con la DMO.

Conclusión: tras la LM reciente se produce un aumento de los valores de FGF23, que podría ser un mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia secundaria al elevado remodelado óseo, sin que pueda descartarse una posible relación con el daño osteocitario.

Palabras clave: Lesión medular. Metabolismo óseo. Fosfato. FGF23. Marcadores recambio óseo.

ABSTRACT

Introduction and objective: after a spinal cord injury (SCI) there is a marked increase in bone remodeling with significant changes in calcium metabolism. However, few studies have addressed phosphate homeostasis in this clinical situation. The aim of this study is to assess circulating FGF23 levels in individuals with recent SCI (< 6 months) and to analyse their correlation with phosphate metabolism, bone turnover markers, and bone mass.

Methods: patients with a recent complete motor SCI (ASIA A)(<6 months) and circulating FGF23 levels of were included. Bone metabolism parameters (calcium, phosphate, PTH and 25-OHD), bone turnover markers (P1NP, bone AP, osteocalcin, CTx), bone mediators (sclerostin, Dkk-1) and BMD were assessed in all patients at baseline and at 6 months. The results were compared with a control group.

Results: 28 individuals with complete SCI, and a mean age of 32 ± 13 years were included at 104 ± 34 days of SCI onset. 54 % had paraplegia. 18 patients were assessed at 6 months of follow-up. Patients with SCI showed a pronounced disturbance in phosphate and calcium metabolism with hyperphosphatemia, decreases in PTH values and significant increase in bone turnover markers. The values of FGF23 were higher than in the control group, and were correlated with phosphate values. At 6 months, FGF23 evolution showed large variability, with a positive correlation with creatinine at 6 months of follow-up. Changes in FGF23 were positively correlated with sclerostin values at baseline. No correlations were observed with other biochemical or BMD parameters (or with glomerular filtrate).

Conclusions: after a SCI there is a significant increase in FGF23 values, probably as a compensatory mechanism due to the hyperphosphatemia observed in this clinical condition in relation to a high bone turnover status, although a potential association with

osteocyte damage cannot be excluded. Furthermore, changes in FGF23 were associated with baseline sclerostin levels.

Keywords: Spinal cord injury. Bone metabolism. Phosphate. FGF23. Bone turnover markers.

INTRODUCCIÓN

Tras una lesión medular (LM) se produce un marcado incremento del remodelado óseo que conduce a una rápida pérdida ósea, del orden del 20 % al año de la LM (1). Aunque existen varios estudios que analizan las alteraciones del metabolismo del calcio en individuos con LM de reciente instauración, como son la presencia de hipercalcemia e hipercalciuria y el posible desarrollo de litiasis renal, nefrocalcinosis y deterioro de la función renal a largo plazo (2-4), los estudios que analizan los trastornos del fósforo en estos individuos son escasos.

Además, los individuos con LM presentan varios procesos que pueden condicionar una alteración del metabolismo del fósforo, como el alto remodelado óseo y la inhibición de la hormona paratiroidea (PTH) descritos en las fases iniciales de la LM (5), la marcada pérdida de masa ósea (con apoptosis de osteocitos y cambios morfológicos en condiciones de desuso), la presencia de intestino neuropático y/o una disregulación hormonal (3) y el deterioro de la función renal que presentan estos individuos en las fases tardías de la LM.

En paralelo, cabe destacar el papel del osteocito que modula la síntesis de determinados mediadores del remodelado óseo en función de la presencia o de la ausencia de carga, regulando a su vez el metabolismo óseo (6). En este sentido, hay varios estudios que valoran el papel del Dickkopf (Dkk-1) y de la esclerostina en individuos con LM (1), pero no existen datos sobre el papel del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) en el metabolismo óseo de individuos con LM.

El FGF23 es una hormona producida principalmente por los osteocitos que regula el metabolismo del fósforo y de la vitamina D (7). La

regulación de la síntesis de FGF23 es multifactorial, en la que intervienen factores transcripcionales (de glicosilación, fosforilación y proteólisis) y extracelulares (como el estrés oxidativo, la inflamación o el daño renal) (7,8). Sin embargo, datos recientes indican un aumento de la expresión de FGF23 en situaciones que inducen apoptosis de osteocitos, como es el caso del estrés oxidativo, que podría atenuarse por el efecto del estradiol (9). Además, ha confirmado el papel de FGF23 como marcador temprano y predictor de progresión en la enfermedad renal crónica, así como su asociación con complicaciones cardiovasculares y osteoporosis (10,11). Así, parece que FGF23 podría tener un papel en el desarrollo de osteoporosis en determinadas situaciones clínicas. Sin embargo, actualmente disponemos de datos contradictorios sobre el papel del FGF23 en el metabolismo del fósforo y de la regulación de la masa ósea en situaciones de desuso.

El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento del FGF23 en individuos con una LM reciente (< 6 meses) y su relación con los parámetros del metabolismo fosfocálcico, marcadores y mediadores del remodelado óseo y con la masa ósea.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población del estudio

Estudio prospectivo en el que se han incluido pacientes con LM de origen traumático de instauración reciente (< 6 meses) y con afectación motora completa (AIS A o B), reclutados en el Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann (entre agosto de 2010 y enero de 2012) y posteriormente controlados en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona y en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona (Barcelona). En este análisis se incluyeron los individuos con determinación de valores circulantes de FGF23 en el momento de la inclusión. Los resultados se compararon con un grupo control sano y de edad y sexo similares.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad superior a 18 años, ausencia de enfermedades que afectaran el metabolismo

óseo (enfermedad de Paget, enfermedad articular inflamatoria, enfermedades endocrinológicas [hiperparatiroidismo o hipercortisolismo, entre otras], cuadros malabsortivos, tumores malignos, trasplante, embarazo o lactancia) y/o ausencia de fármacos antiosteoporóticos previos.

En el momento basal, a todos ellos se les realizó una anamnesis dirigida para la valoración de factores de riesgo de osteoporosis. También se recogieron datos relacionados con su LM (causa de la LM, nivel medular y severidad de la lesión mediante la escala Association Impairment Scale [AIS], espasticidad y complicaciones asociadas). Se realizó un estudio analítico, cuantificación de marcadores y de mediadores del remodelado óseo (esclerostina, Dkk-1) y FGF23 y densitometría en el momento basal y cada 6 meses hasta completar los 12 meses de seguimiento, y posteriormente cada 6 o 12 meses en condiciones de práctica clínica habitual.

El estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona y del Instituto de Neurorrehabilitación Guttmann y se ajustó a las directrices pertinentes para la investigación en humanos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para su inclusión.

Determinaciones analíticas

En todos los pacientes se realizó una extracción sanguínea entre las 8 y las 10 de la mañana tras ayuno nocturno. Se cuantificaron los valores de FGF23 plasmático mediante enzimoimmunoanálisis de segunda generación (Human FGF23 C-Terminal, Immutopics, San Clemente, CA, EE. UU.; valor normal: < 130 RU/ml), que cuantifica el extremo C-terminal de la cadena activa del FGF23 y del telopéptido inactivo, con un coeficiente de variación intraensayo del 3 % e interensayo del 5-7 %. También se realizó un perfil de bioquímica que incluía calcio, fosfato y creatinina, determinados por técnicas estándar, y se valoraron los niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OHD) y hormona paratiroidea (PTH), analizados mediante quimioluminiscencia automatizada (Liaison, Diasorin y Advia Centaur

XP, Siemens, respectivamente). Además, se determinaron marcadores de remodelado óseo de formación: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea, IDS, Vitro), osteocalcina (OC, radioinmunoensayo, Elsa-Osteo-Cis, Gif-sur-Yvette, Francia) y propéptido aminoterminal del procólágeno de tipo I (P1NP, método automatizado Cobas e411, Roche) y de resorción ósea: telopéptido carboxiterminal del colágeno de tipo I (CTX, método automatizado Cobas e411, Roche). Se determinaron los valores séricos de esclerostina y DKK1 como mediadores del remodelado óseo mediante ELISA (Biomedica, Austria), con un coeficiente de variación intraensayo del 4-6 % y del 7-8 %, respectivamente, y un interensayo del 5-7 % y del 9-12 %. El filtrado glomerular se estimó mediante la calculadora de MDR / CKD-EPI con las variables: creatinina, edad y género. Los resultados se compararon con los de un grupo control sano de edad y sexo similares.

Densidad mineral ósea

La DMO de columna lumbar, fémur proximal (cuello de fémur y fémur total) y de extremidades inferiores (EEII) se determinó en todos los pacientes mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, WI). Las categorías densitométricas de riesgo (DMO normal, osteopenia y osteoporosis) fueron definidas de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No se realizó cuantificación de la masa ósea a nivel de fémur distal y tibia proximal (técnica no validada en el momento de la inclusión en el estudio).

Análisis estadístico

Los resultados se han expresado mediante la media $\pm$ desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney y las diferencias entre proporciones mediante la prueba de Fisher. Para la comparación entre variables apareadas se utilizó el test de Wilcoxon. Para valorar la asociación

entre variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 18.0, Chicago, EE. UU.).

RESULTADOS

28 de los 42 pacientes con LM reclutados en el estudio (1) tenían valores de FGF23 cuantificados y 18 del grupo control.

Las características clínicas de los individuos con LM incluidos en este estudio se muestran la tabla I. Así, la mediana de edad de los individuos con LM era de 31 años (rango: 18-67 años) y con una mediana de edad de la LM de 96 días (rango: 49-175 días). Todos presentaban una LM motora completa, en su mayoría con afectación sensitiva completa (AIS A), el 46 % tenía una tetraplejia y la mayoría de pacientes presentaba una LM espástica (75 %). Todos ellos dependían de una silla de ruedas para sus desplazamientos. La causa de la LM fue mayoritariamente por accidente de tráfico, seguida de precipitación y contusión axial directa.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes con LM reciente incluidos en este estudio

	Individuos con LM ($n = 28$)
Varones (n)	27
<i>Factores de riesgo de osteoporosis</i>	
Ingesta diaria calcio previa a la LM (mg/día)	480 $\pm$ 304
Antecedente de litiasis renal (%)	7,1
Tabaquismo activo (%)	28,6
Consumo de alcohol diario (%)	7,1
Antecedentes familiares de fractura de fémur (%)	21,4
Antecedentes familiares de osteoporosis (%)	7,1
<i>Características de la LM</i>	
Tiempo de evolución de la LM (días)	104 $\pm$ 34

Paraplejia / Tetraplejia (n)	15:13
Escala AIS inicial (n)	26 A: 2 B
Espasticidad (%)	75
<i>Causas de la LM</i>	
- Accidente tráfico	50
- Caída de altura	14,3
- Zambullida aguas poco profundas	10,7
- Accidente deportivo	7,1
- Traumatismo axial directo	14,3
- Otras	3,6

LM: lesión medular; AIS: *Association Impairment Scale*.

Los individuos con LM de reciente instauración presentaban una marcada alteración de varios parámetros del metabolismo fosfocálcico (Tabla II). Así, estos presentaban un aumento significativo de los valores de fosfato sérico, junto con una disminución de los valores de PTH y de creatinina respecto al grupo control. Por contra, presentaban mejores valores de filtrado glomerular (MDR /CKD-EPI) comparado con el grupo control. Cabe destacar que los valores de 25-OHD eran similares entre ambos grupos de pacientes. Además, los individuos con LM reciente presentaban un aumento significativo de los marcadores de remodelado óseo (FAT, FAO, osteocalcina, P1NP y CTx) en comparación con el grupo control.

Tabla II. Comparación de los parámetros de FGF23, metabolismo fosfocálcico y remodelado óseo en pacientes con LM y grupo control

	Individuos con LM n = 28	Controles n = 18	p
Edad (años)	32 ± 13	35 ± 11	0,265

Varones (%)	96	100	n.s.
IMC (kg/m ²)	22,4 ± 3,8	23,8 ± 2,6	0,137
FGF23 (RU/ml)	83,5 ± 38,7	63,9 ± 31,5	0,027
Parámetros de metabolismo fosfocálcico			
Creatinina (mg/dl)	0,62 ± 0,16	0,95 ± 0,1	< 0,001
Filtrado glomerular (MDR / CKD-EPI)	134 ± 20	103 ± 13	< 0,001
Fosfato (mg/dl)	4,43 ± 0,46	3,49 ± 0,52	< 0,001
Calcio (mg/dl)	9,54 ± 0,423	9,43 ± 0,42	0,227
FAT (mg/dl)	223 ± 76	139 ± 32	< 0,001
PTH (pg/ml)	17,46 ± 9,89	48,25 ± 16,56	< 0,001
25-OHD (ng/ml)	22,1 ± 9,3	23,2 ± 7,5	0,574
Marcadores de recambio óseo			
FA ósea (ng/ml)	15,7 ± 7,8	11,2 ± 2,4	0,021
OC (ng/ml)	27,2 ± 9,7	20,3 ± 7,6	0,028
P1NP (ng/ml)	187 ± 136	51 ± 21	< 0,001
CTx (ng/ml)	1,49 ± 0,55	0,53 ± 0,23	< 0,001
Mediadores del remodelado óseo			
Dkk-1	63,0 ± 16,7	42,2 ± 13,6	< 0,001
Esclerostina	40,3 ± 14,4	36,0 ± 10,5	0,437

LM: lesión medular; IMC: índice de masa corporal; FGF23: fosfatonina 23; FAT: fosfatasa alcalina total; PTH: hormona paratiroidea; 25-OHD: 25-hidroxivitamina D; FA ósea: fosfatasa alcalina ósea; OC: osteocalcina; P1NP: propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I; CTx: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I; Dkk-1: Dickkopf-1.

Los valores de FGF23 eran más altos en los individuos con LM en comparación con el grupo control (83,5 frente a 63,9 RU/mL). No se observaron diferencias significativas (analíticas, antropométricas ni densitométricas) entre los individuos con LM con valores de FGF23 superior o inferior a la media. Tan solo 4 individuos con LM presentaban valores superiores a 130 RU/mL en la determinación basal (superior al rango de normalidad del ensayo). Tampoco se observaron diferencias entre los individuos con LM con FGF23 elevado o dentro de la normalidad.

Los valores basales de FGF23 se correlacionaron positivamente con el peso ($r = 0,413$, $p = 0,029$) y con la DMO en extremidades inferiores ($r = 0,381$, $p = 0,045$), y tras ajustar por edad e IMC, los valores de FGF23 se correlacionaron de forma positiva con el fosfato sérico ($r = 0,738$, $p = 0,037$). En el grupo control los valores de FGF23 no se relacionaron con variables analíticas ni datos antropométricos.

18 de los 28 individuos (64 %) con LM disponían de FGF23 en el seguimiento a los 6 meses. La media de FGF23 a los 6 meses de evolución era de $65,1 \pm 25,8$ (rango: 26-122 RU/mL), con un cambio porcentual del $-1,4 \pm 55$ %, mostrando gran variabilidad en la evolución del FGF23. Los valores de FGF23 basal y a los 6 meses mostraron una correlación positiva con la creatinina a los 6 meses ($r = 0,479$ y $p = 0,038$ y $r = 0,494$ y $p = 0,031$, respectivamente), sin correlacionarse con el filtrado glomerular. Además, los cambios en el FGF23 se correlacionaron positivamente con los valores de esclerostina basal ($r = 0,616$, $p = 0,005$), incluso tras ajustarse por edad e IMC ($r = 0,804$, $p = 0,016$), sin observarse otras correlaciones significativas.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que los individuos con LM de instauración reciente presentan un incremento de los valores de FGF23 respecto al grupo control y un incremento de los valores de fosfato. La correlación positiva entre ambos parámetros, teniendo en cuenta la función renal conservada de estos individuos en fases iniciales de la lesión, sugiere que el incremento de FGF23 como mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia producida por el alto remodelado óseo. Hay que señalar que los valores de FGF23 no se correlacionaron con la función renal, pero sí que se observó una correlación positiva con la masa ósea en las extremidades inferiores. La evolución del FGF23 en estos pacientes fue dispar, ya que mostró gran variabilidad interindividual, aunque se observó una correlación positiva con los valores de esclerostina basal. Se trata del primer estudio que analiza el comportamiento del FGF23 en esta situación clínica asociada a osteoporosis por desuso y su relación con diversos parámetros del metabolismo fosfocálcico y de la masa ósea.

El eje FGF23-Klotho desempeña un papel central en la regulación del metabolismo mineral, especialmente en el control de los niveles de fosfato y de calcio (12). FGF23 es una hormona secretada principalmente por los osteocitos y los osteoblastos que actúa sobre el riñón reduciendo la tasa de reabsorción tubular de fosfato (TRP) y el umbral de reabsorción tubular de fosfato normalizado por el FG (TmP/GFR), aumentando la eliminación renal de fosfato. Además, FGF23 disminuye la producción de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol) al inhibir la enzima 1α -hidroxilasa renal y al aumentar la expresión de la 24-hidroxilasa. Estas acciones contribuyen a la disminución de la absorción intestinal de fósforo y de calcio (12). La regulación de FGF23 es multifactorial. En ella intervienen los propios valores de fosfato, la vitamina D, la PTH y la función renal (12). En este sentido, en presencia de enfermedad renal crónica se produce un incremento de los valores circulantes de FGF23, que aumentan de manera compensatoria para mantener la homeostasis del fosfato, lo que contribuye al desarrollo de alteraciones en el metabolismo mineral y óseo (12). Hay que destacar que, en nuestro estudio, los valores de

FGF23 no se correlacionaron con la función renal estimada por filtrado glomerular. Además, cabe señalar que la actividad biológica de FGF23 requiere la presencia de klotho, una proteína transmembrana que actúa como correceptor en el riñón y en otros tejidos. La interacción FGF23-klotho activa la vía de señalización de FGF, modulando la expresión de genes implicados en el metabolismo mineral. Además, se ha identificado una forma soluble de klotho que puede actuar como correceptor en tejidos que no expresan klotho de forma transmembrana, ampliando así los efectos de FGF23 más allá del riñón. Más recientemente, klotho ha emergido como un regulador clave en el envejecimiento saludable, con investigaciones recientes que amplían su potencial terapéutico (13).

Cabe destacar que este es el primer artículo que analiza los valores de FGF23 circulante en individuos con LM. Disponemos de estudios que valoran el comportamiento del FGF23 circulante en otras condiciones de desuso, sin embargo, los datos publicados son contradictorios y, además, utilizan distintas técnicas/ensayos de cuantificación de FGF23 (midiendo la molécula intacta, el extremo C-terminal, mediante estudios de proteómica y/o cuantificación de micro-ARN). Así, se han descrito indistintamente valores de FGF23 elevados, disminuidos e incluso normales en distintas situaciones de falta de carga (14-16). Parece que el ARN de FGF23 podría aumentar en determinadas situaciones de desuso (gravitacional), pero depende de la duración, del remodelado óseo asociado y de la presencia de ejercicios de carga que contrarresten (15). Sin embargo, otros estudios en modelos animales de falta de carga no han observado cambios significativos en los niveles de FGF23 plasmático (16). Los estudios publicados en humanos que analizan el valor de FGF23 en condiciones de desuso están realizados con astronautas y con reposo en cama. Así, en un estudio con individuos sanos sometidos a reposo en cama durante 21 días, con un amplio estudio de alteraciones proteómicas y metabólicas, se identificó FGF23 como uno de los marcadores de envejecimiento/fragilidad, pero no se valoró su relación con el metabolismo del fósforo (17). En la misma línea,

Mastrandea y cols. (14) observaron un incremento de los valores de FGF23 intacto en individuos sometidos a reposo en cama durante 14 días. En individuos sometidos a condiciones de ingravidez (astronautas) observaron una tendencia a presentar valores en el límite alto de fosfato con cambios en la reabsorción tubular de fosfato, pero sin cambios en los valores de FGF23 (medido por técnicas de proteómica) (18).

Por otro lado, en relación a klotho también disponemos de datos discordantes en la literatura. Mientras que Liu y cols. (19) reportaron un aumento de la expresión de klotho en tejido adiposo en un modelo animal de LM (aunque se trataba de un estudio que analizaba metabolismo graso, no el metabolismo del fosfato); otros estudios en condiciones de desuso han observado una disminución de los valores de klotho (16). También se han descrito alteraciones en la expresión de klotho en otras enfermedades medulares (esclerosis múltiple) (20), aunque en este estudio se valora el potencial papel neuroprotector de klotho.

Los individuos con LM de reciente instauración presentan una marcada alteración del metabolismo del calcio con hipercalcemia e hipercalciuria que ha sido atribuida al elevado remodelado óseo asociado al desuso (1-3). También presentan menores valores de creatinina (sin asociarse con deterioro del filtrado glomerular), que pueden atribuirse a la marcada pérdida de masa muscular asociada al desuso de la LM (1). Además, cabe destacar que las LM de causa traumática se asocian frecuentemente con fracturas de huesos largos e intervenciones quirúrgicas que podrían contribuir a las alteraciones del calcio. Sin embargo, los datos sobre el metabolismo del fosfato en esta condición clínica son escasos. Nuestro grupo de trabajo ya identificó la presencia de hiperfosfatemia en la fase inicial de la LM (1,21). Y, en la misma línea, más recientemente Kumar y cols. (22) también han reportado mayores valores de fosfato circulante en individuos con LM reciente comparado con individuos con LM evolucionada. Sin embargo, cabe señalar que en nuestro estudio no valoramos la fosfaturia ni la eliminación de creatinina en orina de 24

horas. Por ello, tampoco disponemos de datos en relación a la reabsorción tubular de fosfato (TRP ni TmP/GFR) en esta situación clínica. Se han publicado algunos estudios que evalúan la eliminación de fosfato en orina en individuos con LM. Así, Naftchi y cols. (23), en un grupo de 20 individuos con LM de reciente instauración con controles urinarios semanales hasta las 16 semanas de la lesión, describieron la presencia de hiperfosfaturia, aunque solo durante las primeras 2 semanas de la lesión, mientras que la hipercalcemia y la elevación de marcadores urinarios de resorción ósea (hidroxiprolina) persistían aumentados de forma más prolongada. Ohry y cols. (24) también describieron la presencia de hiperfosfaturia en un grupo de individuos con LM reciente (con un rango de evolución de la LM de entre 2 y 74 semanas). Finalmente, Kannisto y cols. (25), en un grupo de individuos con LM con una media de evolución de la LM de 13 años, no observaron alteraciones en el metabolismo del fosfato. Todo ello sugiere que la hiperfosfatemia y la hiperfosfaturia se producen en las primeras semanas de la LM, probablemente relacionada con el elevado remodelado óseo que presentan estos pacientes en este momento de la lesión. Los estudios indican que tras una LM se produce un marcado incremento del remodelado óseo, especialmente durante el primer año de la lesión (1-3), aunque hasta el 30 % de los individuos podría presentar remodelado aumentado a los 10 años (2). Cabe señalar que en fases agudas de la LM se produce una inhibición de la **PTH y de la síntesis de calcitriol**, que ha sido atribuida a la hipercalcemia y al elevado remodelado óseo (5). Es importante señalar que los valores de PTH y de calcitriol estimulan la síntesis de FGF23 cuando están aumentados. Además, la función renal de nuestros pacientes estaba conservada. Estos datos sugieren que el incremento de FGF23 observado en nuestros pacientes probablemente sea por un mecanismo contrarregulador a la hiperfosfatemia, que a la vez es secundaria al marcado incremento de remodelado óseo que presentan estos individuos en la fase aguda de la lesión.

Asimismo, es interesante destacar que en nuestros pacientes los cambios en FGF23 se correlacionaron con los valores de esclerostina en el momento basal. En este sentido, la relación entre FGF23 y esclerostina ya ha sido previamente publicada. De hecho, ambos mediadores son de síntesis osteocitaria y regulan el metabolismo óseo. Así, en un estudio realizado por Ito y cols. (26) demostraron que la esclerostina estimula directamente la síntesis de FGF23 en osteocitos, tanto en modelos animales como en cultivos de hueso humano. En nuestro estudio, los individuos con LM presentaban mayores concentraciones de FGF23 y de Dkk-1, aunque no observamos correlaciones significativas entre ambos mediadores. Carrillo-López y cols. (27) demostraron que FGF23, en presencia de klotho soluble, induce la expresión de Dkk1 en osteoblastos, lo que resulta en la inhibición de la vía Wnt/ β -catenina. Este hallazgo sugiere que FGF23 puede modular la actividad osteoblástica a través de la regulación de mediadores locales como el Dkk1, lo que contribuye a la alteración del remodelado óseo en condiciones clínicas como la enfermedad renal crónica, en la que también se ha descrito una relación estrecha entre los valores séricos de FGF23 y la esclerostina con parámetros del remodelado óseo (28). De hecho, recientemente se ha demostrado que el FGF23 estimula la formación y la supervivencia de los osteoclastos, lo que sugiere un papel regulador de este factor también en la resorción ósea (29), por lo que no podemos descartar que este factor pueda tener un papel adicional en el marcado incremento del remodelado óseo que presentan nuestros pacientes.

Las principales limitaciones de este estudio son la ausencia de datos sobre la reabsorción tubular de fosfato mediante la recogida de orina de 24 horas y la pérdida de pacientes durante el seguimiento. No obstante, se trata del primer trabajo que evalúa el papel del FGF23 en el metabolismo del fosfato en este contexto clínico, lo que permite aportar nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de esta entidad. Además, cabe destacar que constituye una de las cohortes prospectivas de pacientes con lesión medular más amplias publicadas

hasta la fecha, con un número considerable de participantes y una caracterización exhaustiva del metabolismo fosfocálcico. El uso de un ensayo de FGF23 C-terminal constituye una limitación del estudio, ya que detecta tanto la molécula intacta como sus fragmentos de degradación. Aunque los pacientes presentaban función renal conservada, la determinación de FGF23 intacto podría haber aportado una estimación más específica de la hormona biológicamente activa (7-8,10).

En resumen, los resultados de este estudio muestran que los individuos con LM completa de reciente instauración presentan un incremento de los valores circulantes de fosfato y del FGF23. Este incremento de fosfato puede estar relacionado con el alto remodelado óseo que presentan estos individuos en la fase aguda de la LM. La relación de los valores de FGF23 con los valores de esclerostina sugiere un papel adicional del FGF23 en la regulación del remodelado óseo en estos pacientes, por lo que son aconsejables nuevos estudios que analicen este hallazgo. Nuestros resultados revelan una alteración del metabolismo del fosfato en fases iniciales tras una LM y describen, por primera vez, el comportamiento del FGF23 en esta situación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, et al. Effect of recent spinal cord injury on wnt signaling antagonists (sclerostin and dkk-1) and their relationship with bone loss. A 12-month prospective study. J Bone Miner Res 2015;30(6):1014-21.
2. Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. Osteoporos Int 2004;15:180-9.
3. Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. Osteoporos Int 2006;17:180-92.

4. Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med* 2006;29:489-500.
5. Maïmoun L, Fattal C, Sultan C. Bone remodelling and calcium homeostasis in patients with spinal cord injury: a review. *Metabolism* 2011;60(12):1655-63.
6. Shimonty A, Bonewald LF, Pin F. Role of the Osteocyte in Musculoskeletal Disease. *Curr Osteoporos Rep* 2023;21(3):303-10.
7. Fukumoto S. Regulation of FGF23 Production in Osteocytes. *Current Osteoporosis Reports* 2024;22(2):273-9. DOI: 10.1007/s11914-024-00860-8
8. Clinkenbeard E. Fibroblast Growth Factor 23 Bone Regulation and Downstream Hormonal Activity. *Calcified Tissue International* 2023;113(1):4-20. DOI: 10.1007/s00223-023-01092-1
9. Domazetovic V, Falsetti I, Ciuffi S, et al. Effect of Oxidative Stress-Induced Apoptosis on Active FGF23 Levels in MLO-Y4 Cells: The Protective Role of 17-B-Estradiol. *Int J Mol Sci* 2022;23(4):2103. DOI: 10.3390/ijms23042103
10. Sirikul W, Siri-Angkul N, Chattipakorn N, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and steoporosis: Evidence from Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2500. DOI: 10.3390/ijms23052500
11. Martínez-Heredia L, Canelo-Moreno JM, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Non-Classical Effects of FGF23: Molecular and Clinical Features. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4875. DOI: 10.3390/ijms25094875
12. Imel EA, Peacock M, Gray AK, et al. Iron modifies plasma FGF23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):3541-9.
13. Elza S, Ilya E, Ilya M, Alexey M. Mini review: Gene therapy targets for aging-associated diseases. *Biochem Biophys Res Commun* 2025;785:152708.
14. Mastrandrea CJ, Hajj-Boutros G, Sonjak V, et al. Exercise attenuates bed rest-induced increases in insulin resistance while

- α -klotho increases in 55 to 65 year-old women and men. *Sci Rep* 2025;15(1):26927.
15. Camera A, Tabetah M, Castañeda V, et al. Aging and putative frailty biomarkers are altered by spaceflight. *Sci rep* 2024;14:13098.
 16. Willey JS, Aunon-Chancellor SA, Miles LA, et al. α klotho decreases after reduced weight-bearing from both spaceflight and hindlimb unloading. *NPJ Microgravity* 2022;8(1):18. DOI: 10.1038/s41526-022-00203-w
 17. Kashirina DN, Pastushkopva LK, Goncharova AG, et al. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. *Front Physiol* 2024;15:1375929.
 18. Siew K, Nestler KA, Walsh SB, et al. Cosmic kidney disease: an integrated pan-omic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. *Nat Commun* 2024;15:4923.
 19. Liu XH, Graham ZA, Harlow L et al. Spinal cord injury reduces serum levels of fibroblast growth factor-21 and impairs its signaling pathways in liver and adipose tissue in mice. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:668984
 20. Emami Aleagha MS, HArirchian MH, LAvasani S, et al. Differential expression of klotho in the brain and spinal cord is associated with total antioxidant capacity in Mice with Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Mol Neurosci* 2018;64:543-50.
 21. Gifre L, Vidal J, Ruiz-Gaspà S, et al. Efecto de la lesión medular motora completa reciente en el recambio óseo y en la evolución de la masa ósea. Resultados preliminares. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6;4:97-102.
 22. Kumar S, Doyle J, Wood C, et al. Preventing Osteoporosis in Spinal Cord Injury (POPSCI) Study – Early zoledronic acid infusion in patients with acute spinal cord injury. *Calcified Tissue Int* 2024;115:611-23.
 23. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, et al. Mineral Metabolism in Spinal Cord Injury, *Arch Phys Med Rehabil* 1980;61(3):139-42.

24. Ohry A, Shemesh Y, Zak R, et al. Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1980;18(3):174-80.
25. Kannisto M, Alaranta H, Merikanto J, et al. *Spinal Cord* 1988;36(9):641-6.
26. Ito N, Prideaux M, Wijenayaka AR, et al. Sclerostin Directly Stimulates Osteocyte Synthesis of Fibroblast Growth Factor-23. *Calcif Tissue Int* 2021;109(1):66-76.
27. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90(1):77-89.
28. Lima F, Monier-Faugere MC, Mawad H, et al. FGF-23 and sclerostin in serum and bone of CKD patients. *Clin Nephrol* 2023;99(5):209-18.
29. Chankamngoen W, Krungchanuchat S, Thongbunchoo J, et al. Extracellular Fe^{2+} and Fe^{3+} modulate osteocytic viability, expression of SOST, RANKL and FGF23, and fluid flow-induced YAP1 nuclear translocation. *Sci Rep* 2023;13(1):21173.