

EDITORIAL / *Editorial*

## ANTICUERPOS ANTI-FGF23 EN EL TRATAMIENTO DEL RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X: LUCES Y SOMBRAS

Oscar H. Brunetto\*

*División Endocrinología Pediátrica. Hospital Gral de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina*

El raquitismo hipofosfatémico representa la forma más común de raquitismo de causa hereditaria. Desde la primera comunicación de este cuadro se han caracterizado sus diferentes formas clínicas (ligada al X, AD, AR), las cuales varían en su fisiopatología, así como en los mecanismos moleculares subyacentes.<sup>1,2</sup>

Sin duda, de todos estos cuadros, la forma más frecuentemente diagnosticada es la ligada al X, que se debe a una mutación del gen PHEX, el cual codifica una endopeptidasa de superficie celular cuya mutación aumenta la expresión del FGF23 en los osteocitos. Esta sustancia (FGF23), producida por los osteocitos, tiene como función fisiológica regular los niveles de fósforo plasmático, aumentando en condiciones de hiperfosfatemia y adecuándose en la normofosfatemia e hipofosfatemia.<sup>3</sup> El exceso de FGF23 circulante es el responsable de la hipofosfatemia y los bajos niveles de 1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] y la clínica subyacente (raquitismo/osteomalacia, baja talla, trastornos dentarios) que podemos observar en esta entidad. El tratamiento actual de estos pacientes se basa en el uso de sales de fósforo y calcitriol, los cuales permiten un aceptable control de la sintomatología, pero sin lograr disminuir la presencia de algunas de las complicaciones que pueden aparecer (hipercalcemia, hiperparatiroidismo, nefrocalcinosis, entesopatía, etc.).<sup>4-8</sup>

El tratamiento con fósforo, como describieron recientemente Carpenter y cols., incrementa aún más los ya elevados niveles de FGF23 de los pacientes, con la consiguiente pérdida de fósforo urinario e inhibición aún mayor de los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D endógenos.<sup>4-6</sup>

A partir del descubrimiento de la molécula de FGF23 como la principal fosfatona involucrada en la patogenia de la forma ligada al X, el grupo de Imel y col. comenzó el desarrollo de un anticuerpo anti-FGF23 (KRN 23) que, en modelos animales (ratón Hyp), demostró mejorar la reabsorción renal de fosfatos, aumentando los niveles de fósforo plasmático y los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D con una aplicación de dicho anticuerpo.<sup>7</sup>

A partir de estos estudios promisorios en animales de experimentación se comenzó la investigación en adultos portadores de raquitismo hipofosfatémico. Los estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos demostraron claramente que una dosis subcutánea en forma men-

---

\* Dirección postal: División Endocrinología Pediátrica. Hospital Gral de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1274). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.  
Correo electrónico: [oscar.brunetto@gmail.com](mailto:oscar.brunetto@gmail.com)



sual permitiría mantener adecuados niveles de fósforo en pacientes adultos, en tanto que los estudios de titulación de dosis en esta población la ubicarían entre 0,6-1 mg/kg/dosis. De este modo, los niveles pico de fósforo plasmático se alcanzarían en aproximadamente 7 días (en similar forma que el pico de reabsorción tubular de fósforo). En la cohorte de adultos (n=28), los cuales recibieron tratamiento durante 16 meses (4 meses se estudió la titulación de la dosis más un año abierto), los eventos adversos más observados relacionados con la medicación fueron diarrea (dos pacientes), artralgia (dos pacientes) y reacciones locales en el sitio de inyección (cinco pacientes).<sup>8</sup>

En la monitorización de seguridad de esta medicación se evaluó la presencia o la progresión de las calcificaciones en la población de estudio, o ambas. Si bien en los pacientes que presentaban nefrocalcinosis al inicio del estudio no se objetivaron cambios en ella, no sucedió lo mismo en la evaluación mediante tomografía computarizada de la región cardiovascular: tres pacientes presentaban calcificaciones al inicio del estudio, un sujeto durante la fase de titulación de la dosis y un sujeto durante la fase de extensión; todos incrementaron su nivel de calcificación (evaluada por la escala de Agatston que mide calcificación y presencia de estenosis en arterias coronarias), por lo que aún habrá que seguir atentamente la evolución en el tiempo de la cohorte tratada.<sup>8,9</sup>

En la actualidad se está desarrollando la fase 2 del ensayo clínico para el uso de KRN 23 (anticuerpo monoclonal anti-FGF23) en pacientes pediátricos portadores de raquitismo hipofosfatémico ligado al X. Recientemente, en la reunión de la Sociedad Americana de Endocrinología (Boston) y en la reunión de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica realizada en nuestro país, el Dr. Carpenter mostró los primeros datos acerca de seguridad y eficacia en una cohorte de pacientes pediátricos prepuberales (edad entre 5 y 12 años) tratados durante 40 semanas divididos en dos cohortes (dosis quincenal vs. dosis mensual del anticuerpo), observando que en la semana 24 del tratamiento los niveles de fósforo y de calcitriol se encuentran normalizados y al fin de la semana 40, ocho de los once niños que completaron ese intervalo ya mejoraron significativamente sus lesiones raquíticas. El evento adverso más frecuente detectado durante el período de tratamiento fueron las reacciones locales en el sitio de inyección. No se observaron elevaciones de los niveles de calcio urinario y sí un discreto aumento de los niveles de PTH.<sup>10</sup>

La posibilidad de tratamiento del raquitismo hipofosfatémico utilizando este anticuerpo en adultos y niños, más la probabilidad teórica de su utilización en pacientes portadores de osteomalacia hipofosfatémica relacionada con tumores (TIO) representan indudablemente un avance, pero aún quedan algunas preguntas para responder acerca del efecto de dicho tratamiento sobre la aparición o la evolución de algunas de las complicaciones que presentan estos pacientes a lo largo de su vida, como por ejemplo las calcificaciones extraesqueléticas.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener conflictos de intereses.

(Recibido: noviembre 2016.

Aceptado: diciembre 2016)

## Referencias

1. Carpenter T, Imel E, Holm I, Jan de Beur S, Insogna KA. A Clinician s guide to X linked hypophosphatemia. *J Bone Min Res* 2011; 26:1381-8.
2. Linglart A, Bioisse-Duplan M, Briot K, et al. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections* 2014; 3:R13-R30.
3. Liu S, Darryl Quarles L. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1637-47.
4. Carpenter T, Insogna K, Zhang X, et al. Circulating levels of soluble klotho and FGF 23 in X linked hypophosphatemia: circadian variance, effects of treatment and relationship to parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:E352-7.
5. Goldsweig B, Carpenter T. Hypophosphatemic rickets: lessons from disrupted FGF23 control of the anti FGF 23-phosphorus homeostasis. *Curr Osteopor Rep* 2015; 13:88-97.
6. Imel E, Econs M. Approach to hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:696-706.
7. Carpenter T, Imel E, Ruppe M, et al. Randomized trial of the anti FGF 23 antibody KRN 23 in X linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 2014; 124:1587-97.
8. Econs M. Conventional therapy in adults with XLH improves dental manifestation but no enthesopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3622-4.
9. Imel E, Zhang X, Ruppe M, et al. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2565-73.
10. Carpenter T, Hogler W, Boot AM, et al. Effects of KRN 23, a fully human anti FGF23 monoclonal antibody, on rickets in children with X linked hypophosphatemia (XLH): 40 weeks interim results from a randomized, open label phase 2 study. *Horm Res Pediatr* 2016; 86 (suppl 2):19-20.