

Deficiencia de Klotho en la enfermedad renal crónica

Oscar Lara-Palafox^{1*}, Mario E. Alamilla-Sánchez¹, Luis Montiel-López², Josue F. Ramírez-Mora³,
Yeraljmeel Z. Anselmo-Islas³, Allison A. Vela-Moreno³, Erick A. Ponce-Reséndiz³
y Nayat Rivera-Treviño³

¹Departamento de Nefrología Clínica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); ²Departamento de Medicina Interna, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ³Departamento de Ciencias Biológicas y de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública global con una prevalencia del 11-13% y una elevada mortalidad de causa cardiovascular. En este contexto, la proteína Klotho ha emergido como un regulador clave del metabolismo mineral, la función renal y la integridad cardiovascular. Identificada por Kuro-o en 1997 como expresada por un gen antienvjecimiento, Klotho actúa como proteína transmembrana y soluble, con funciones pleiotrópicas en la homeostasis del calcio, el fósforo y la vitamina D. En condiciones fisiológicas, forma un complejo con el receptor de FGF23, regulando la excreción fosfática y la síntesis de calcitriol. Sin embargo, en la ERC su expresión disminuye progresivamente por mecanismos epigenéticos y por la inflamación crónica, contribuyendo a la resistencia a FGF23, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad mineral ósea asociada a la ERC. La deficiencia de Klotho también se vincula con disfunción endotelial, rigidez arterial y remodelado miocárdico. Experimentalmente, su administración exógena ha demostrado efectos antioxidantes, antifibróticos y cardioprotectores, mediando la inhibición de TGF- β , Wnt/ β -catenina y canales TRPC6. Los niveles séricos y urinarios de Klotho muestran correlación con la tasa de filtrado glomerular y con la progresión de la ERC, lo que respalda su potencial como biomarcador pronóstico. A pesar de la evidencia prometedora, la falta de estandarización metodológica limita su aplicación clínica. El entendimiento de la fisiopatología de Klotho permite vislumbrar estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar su función, con el propósito de retardar la progresión de la ERC y reducir las complicaciones cardiovasculares asociadas.

Palabras clave: Klotho. Factor de crecimiento fibroblástico 23. Enfermedad renal crónica. Hiperparatiroidismo.

Klotho deficiency in chronic kidney disease

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem with a prevalence of 11-13% and high cardiovascular mortality. In this context, the protein Klotho has emerged as a key regulator of mineral metabolism, kidney function, and cardiovascular integrity. Identified by Kuro-o in 1997 as an anti-aging gene, Klotho acts as a soluble, transmembrane protein with pleiotropic functions in calcium, phosphorus, and vitamin D homeostasis. Under physiological conditions, Klotho forms a complex with the FGF23 receptor, regulating phosphate excretion and calcitriol synthesis. However, in CKD, its expression progressively decreases due to epigenetic mechanisms and chronic inflammation, contributing to FGF23 resistance, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, and CKD-associated mineral bone disease. Klotho deficiency is also

*Correspondencia:

Oscar Lara-Palafox
E-mail: palafox91.olp@gmail.com

Fecha de recepción: 06-10-2025

Fecha de aceptación: 20-12-2025

DOI: 10.24875/NFM.M26000037

Disponible en línea: 06-03-2026

Nef. Mex. 2026;47(1):12-20

www.revistanefrologiamexicana.com

0187-7801 / © 2025 Colegio de Nefrólogos de México AC. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

associated with endothelial dysfunction, arterial stiffness, and myocardial remodeling. Experimentally, exogenous administration of Klotho has demonstrated antioxidant, antifibrotic, and cardioprotective effects, mediating the inhibition of TGF- β , Wnt/ β -catenin, and TRPC6 channels. Serum and urinary Klotho levels are correlated with glomerular filtration rate and CKD progression, supporting its potential as a prognostic biomarker. Despite promising evidence, the lack of methodological standardization limits its clinical application. Understanding the pathophysiology of Klotho allows us to envision therapeutic strategies aimed at restoring its function, with the goal of slowing the progression of CKD and reducing associated cardiovascular complications.

Keywords: Klotho. Fibroblast growth factor 23. Chronic kidney disease. Hyperparathyroidism.

Introducción

En la última década se ha reportado una prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) del 12.2% en la población general y 51.4 muertes por cada 100,000 habitantes en México, siendo la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC la enfermedad cardiovascular, con un incremento del riesgo de hasta 20 veces respecto a la población general, incluso en estadios iniciales; hasta un 80% de los pacientes con ERC presentan enfermedad cardiovascular asociada^{1,2}. Esta situación destaca la importancia de identificar la relación entre la ERC y el aumento del riesgo de calcificación vascular, dado que las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Por ello, es esencial detectar biomarcadores precoces que permitan prevenir dichas complicaciones. En este sentido, Klotho es una proteína pleiotrópica que actúa como factor paracrino y endocrino en múltiples órganos, desempeñando así un papel clave en el metabolismo mineral, ya que se ha vinculado con procesos procalcificantes. No obstante, su función como indicador temprano de calcificación vascular en individuos con ERC está aún en fase activa de investigación^{3,4}. Las funciones de la proteína Klotho y su relación con la progresión de la ERC y complicaciones cardiovasculares se describen en la **tabla 1**⁵⁻³⁶.

En esta revisión se incluyen la evaluación de la estructura molecular de Klotho, su relación con la progresión de la ERC y su potencial uso como biomarcador.

Bases moleculares de Klotho

En 1997, se codificó el gen de la proteína Klotho, siendo identificado como un gen antienviejecimiento. Klotho es una proteína pleiotrópica que actúa como factor paracrino y endocrino en múltiples órganos; es una proteína transmembrana y de cadena única que consta de 1012 aminoácidos. El dominio extracelular de Klotho puede escindirse mediante secretasas y posteriormente liberarse a la circulación en su forma

soluble (sKlotho), la cual funciona como un factor humoral y ejerce múltiples efectos citoprotectores, tales como la supresión de factores proinflamatorios, el estrés oxidativo y la fibrosis, teniendo así un papel protector. El locus génico de Klotho en modelos murinos se encuentra en el cromosoma 5 y está rodeado por PDS5B y STARD13. El locus del gen de Klotho en el cromosoma 12 de los modelos murinos y en el cromosoma 13 humano es sinténico (localizado en el mismo cromosoma), ya que los genes vecinos son iguales en ambas especies. Existen cinco exones y cuatro intrones en la codificación del gen de Klotho en humanos y modelos murinos, que transcriben los nucleótidos de RNAm 3036 y 3042, respectivamente³⁷. Las principales formas de la proteína Klotho, tanto transmembrana, como soluble, así como sus funciones más relevantes, se ilustran en la **figura 1**.

Hay cuatro grupos de proteínas Klotho que comparten una homología significativa: α Klotho, β Klotho, proteína relacionada con Klotho (klrp, una proteína citosólica β glucocerebrosidasa posiblemente implicada en la patogénesis de la enfermedad de Gaucher) y klph (*Klotho lactase-phlorizin hydrolase*, también llamada γ Klotho), expresados en el tejido adiposo, los riñones, los ojos y la piel. La proteína Klotho muestra un patrón de expresión segmentario en el riñón, con niveles elevados en el túbulo distal y niveles marcadamente reducidos en el túbulo proximal^{38,39}.

Expresión tisular y regulación

La proteína Klotho se expresa predominantemente en los túbulos contorneados distales del riñón, y en menor medida en otros tejidos como el cerebro, el páncreas, las glándulas paratiroides y los vasos sanguíneos humanos. Se presenta en dos formas: transmembrana (mKlotho) y sKlotho, ambas derivadas de α -Klotho, la subfamilia más estudiada de esta familia de proteínas⁴⁰. La forma mKlotho funciona como coreceptor del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y es esencial para el mantenimiento de la

Tabla 1. Funciones de la proteína Klotho en distintos sistemas y órganos

Sistema/órgano	Tipo de Klotho	Función principal	Mecanismo de acción	Implicación fisiopatológica	Referencias
Sistema cardiovascular	α -Klotho	Regulación de la presión arterial (eje RAAS) Efecto antioxidante Homeostasis calcio y fósforo	Inhibición de transformación de células musculares lisas Reducción de estrés oxidativo Bloqueo de canal TRPC6	Hipertensión arterial Calcificación vascular Daño miocárdico	5-11
Riñón	α -Klotho (s)	Regulación de metabolismo de fosfato y vitamina D (eje FGF23) Efectos nefroprotectores: antioxidante, antiinflamatorio, antifibrótico	Transmembrana: correceptor de FGF23 Soluble: inhibición de TGF- β 1 y Wnt/ β -catenina, protección tubular	Progresión de ERC Hiperfosfatemia Fibrosis renal	12-21
Hueso	α -Klotho	Regulación de metabolismo óseo mediante vía FGF23 Control de la síntesis de calcitriol	Formación de complejo FGFR1- α Klotho Inhibición de reabsorción de fósforo (NaPi-2) Activación vía ERK1/2	Alteraciones en la homeostasis de vitamina D y fósforo Retraso en el crecimiento	22-24
Sistema endocrino	α -Klotho	Regulación en señalización de vía insulina/IGF-1	Inhibición de autofosforilación de receptores de insulina	Diabetes tipo 2 Hipotiroidismo Retinopatía diabética	25-27
Hígado y tejido adiposo	β -Klotho	Regulación del metabolismo hepático y energético Regulación del apetito	Formación de complejo con FGF4 (FGF19): síntesis de ácidos biliares Complejo con FGFR1c (FGF21): metabolismo energético	Resistencia a FGF19/FGF21 Alteraciones metabólicas en hígado Sarcopenia en cirrosis	18,26,28,29
Piel, ojo, sistema nervioso	γ -Klotho α -Klotho	Neuroprotección Integridad retiniana Regulación de envejecimiento cutáneo	Expresión de PF4 en SNC Regulación de vías antioxidantes Inhibición de Wnt/ β -catenina y TGF- β 1	Enfermedades neurodegenerativas Degeneración macular Retinopatía diabética	13,30-33
General	sKlotho	Regulación de envejecimiento y participación en múltiples sistemas	Correceptor para FGF23, FGF19, FGF21 Activación de vías de señalización Modulación de estrés oxidativo y apoptosis	Envejecimiento acelerado Participación en múltiples enfermedades metabólicas	13,19,31,34-36

ERC: enfermedad renal crónica; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; FGFR1: receptor de FGF tipo 1; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNC: sistema nervioso central; TGF- β 1: factor de crecimiento transformador β 1.

homeostasis del fosfato y el metabolismo de la vitamina D, mientras que sKlotho actúa como hormona circulante con funciones antiinflamatorias, antioxidantes y antifibróticas⁴¹.

Subtipos de Klotho: α -Klotho, β -Klotho y γ -Klotho

α -Klotho se expresa altamente en el riñón, el plexo coroideo, las glándulas paratiroides y el nodo sinusal, así como en los sistemas nervioso, respiratorio, digestivo y reproductivo en distintos grados. Está compuesto por dos dominios extracelulares (KL1 y KL2), un

segmento transmembrana y una corta cola citoplasmática no señalizante; la actividad y la función de α -Klotho están reguladas por estos dos dominios⁴². La forma de Klotho unida a la membrana constituye un complejo con los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 1c (FGFR1c), FGFR3c, FGFR4 y FGFR23, el cual desempeña un papel importante en la regulación de la secreción de paratohormona (PTH) y en la homeostasis del calcio, actuando a través del cotransportador Na⁺/K⁺-ATPasa en el plexo coroideo⁴². Entre sus principales acciones, se encuentran las siguientes:

- Inhibición de la expresión de cotransportadores Na⁺/P tipo II en el túbulo proximal, lo que disminuye

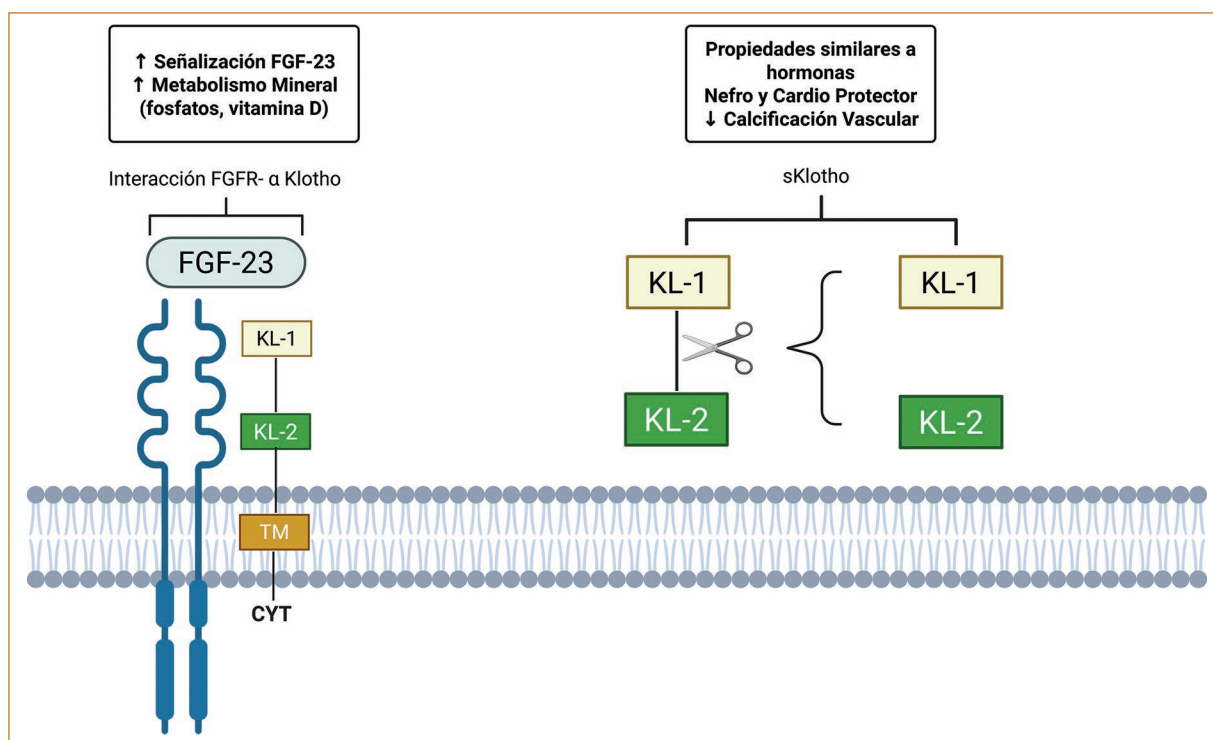


Figura 1. Formas principales de la proteína α Klotho y sus funciones. A la izquierda se observa la forma transmembrana de α Klotho, que actúa como correceptor para el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-R), facilitando su unión con FGF-23. Este complejo se caracteriza por la regularización del metabolismo del calcio y la vitamina D en órganos como el riñón. A la derecha se muestran las dos formas solubles de α -Klotho (sKL), resultantes del procesamiento proteolítico de la forma membranosa. Estos dominios (KL1 y KL2) poseen funciones similares a las de las hormonas circulantes, con funciones pleiotrópicas, incluyendo la protección antioxidante y la modulación de múltiples vías de señalización celular. CYT: región citoplasmática corta; TM: dominio transmembrana.

la reabsorción tubular de fosfato y favorece su eliminación urinaria.

- Regulación negativa del metabolismo de la vitamina D, al disminuir la concentración de calcitriol, suprimiendo la actividad de la 1α -hidroxilasa (enzima que activa la vitamina D) y aumentando la degradación del calcitriol al estimular la 24-hidroxilasa⁴³, a su vez afectando en la disminución de la expresión de los receptores de vitamina D y calcio de las glándulas paratiroides. Ello incluye la mejora del estrés oxidativo y la inhibición de vías de señalización del factor de crecimiento de insulina, Wnt/ β -catenina, factor de crecimiento transformador $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), y la inhibición de la señalización de rapamicina (vía mTOR). Además, α -Klotho puede encontrarse en plasma debido a la escisión de la porción extracelular dependiente de proteasas (α -Klotho soluble) o bien por la producción y liberación de un ectodominio competente (α -Klotho secretado).

La forma α -Klotho soluble es capaz de aumentar la densidad transmembrana de los transportadores

TRPV5 (miembro de la subfamilia V del canal de potencial transitorio) y ROMK1 (canal de potasio medular externo renal). Esta actividad se encuentra regulada por la actividad sialidasa de Klotho, que se encarga de hidrolizar los ácidos siálicos enlazados en los sitios 2,6 de N-glicosilación de TRPV5 y ROMK1. Siendo ambas proteínas canales importantes para la reabsorción de Ca^{2+} y K^{+} en la membrana de las células epiteliales renales, la hidroxilación impide la internalización de TRPV5 y ROMK1. α -Klotho forma un complejo receptor ternario con los receptores FGFR1c, FGFR3c, FGFR4 y FGF23, mediando el equilibrio del metabolismo del calcio y del fósforo, así como la producción de vitamina D activa en el cuerpo. β -Klotho se expresa principalmente en el hígado y en el tejido adiposo blanco (páncreas, cerebro), donde puede formar complejos con FGFR1c y FGFR4 y activar vías de señalización intracelular. γ -Klotho tiene solo un dominio estructural extracelular similar a la β -glucosidasa y una corta región de cola citoplasmática, y se expresa principalmente en el riñón, la grasa parda, la piel y los ojos.

Tras unirse a FGFR1b, FGFR1c y FGFR2c, se convierte en un receptor de alta afinidad para el complejo FGFR4/FGF19⁴². La expresión de Klotho disminuye con la edad, lo que afecta a la homeostasis ósea y promueve el envejecimiento. Klotho regula vías clave como el FGF23, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y Wnt (factores de señalización tisular Int-1), influyendo en el equilibrio electrolítico, el estrés oxidativo y la proliferación celular⁴⁴. Klotho bloquea la activación de Wnt al unirse a varios ligandos, como Wnt1, Wnt3, Wnt4 y Wnt5a. En ratones deficientes en Klotho, el exceso de activación de Wnt promueve la senescencia celular y tiene un impacto negativo en la supervivencia de las células madre. En el riñón, la sobreexpresión y la cooperación entre Wnt y TGF- β induce la transición epitelial-mesenquimal, que es un precursor de la fibrosis y del cambio de fenotipo endotelial⁴¹.

Fisiopatología de la deficiencia de Klotho en la enfermedad renal

En el contexto de la ERC, diversos estudios han mostrado una reducción progresiva de la expresión de Klotho, correlacionada con una disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Esta regulación negativa está impulsada por mecanismos tanto epigenéticos como no epigenéticos. La inflamación crónica, común en la ERC, inhibe la transcripción del gen de Klotho mediante la metilación de su promotor, la desacetilación de histonas y la acción de micro-ARN y ARN largos no codificantes. También contribuyen factores no epigenéticos, como el estrés del retículo endoplásmico y la degradación de proteínas intracelulares⁴⁵. El FGF23 y Klotho desempeñan un papel primordial en la regulación mineral ósea, y sus alteraciones secundarias a las ERC, inhibiendo el TGF- β , el IGF-1, el factor nuclear kappa B y la Wnt/ β -catenina⁴⁶. El FGF23 es sintetizado por los osteocitos como una molécula de 251 aminoácidos. El cofactor Klotho es necesario para la unión de este receptor, lo que permite la reabsorción de fosfato en los túbulos proximales renales. El FGF23 regula la 1- α -hidroxilasa, el fosfato sérico y la PTH. En condiciones fisiológicas normales, el FGF23 circulante se une a los complejos del FGFR1- α -Klotho (KL) en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal renal. Esta unión activa la cascada de señalización de MAPK, que involucra a ERK1 y ERK2, y conduce a la internalización y la degradación de NPT2a y NPT2c, lo que resulta en una disminución de la reabsorción urinaria de fosfato y su consiguiente pérdida. La señalización de FGF23 en el

túbulo proximal también induce mecanismos posteriores que suprimen la transcripción de la vitamina D 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) y aumentan la transcripción de la vitamina D 24-hidroxilasa (CYP24A1)⁴⁷. Debido a la relación directa con el FGF23, Klotho desencadena su principal acción: reducir la reabsorción de fosfato en los riñones. Su secreción por las células óseas se produce al aumentar la concentración de fosfato, desempeñando un papel importante en la homeostasis del fosfato al disminuir la reabsorción de este en los túbulos renales y aumentar su excreción⁴⁸. Además, la expresión de Klotho se modula a través del FGF23, siendo Klotho un elemento esencial para la acción renal de FGF23. La expresión de Klotho disminuye conforme se reduce la TFGe, lo que altera la señalización de FGF23⁴⁹. En las etapas tempranas de la ERC, el FGF23 incrementa la fosfatúria, previniendo la acumulación de fosfatos; este proceso requiere una correcta producción de Klotho, y por lo tanto su deficiencia conduce a un estado de resistencia a FGF23, causando daño orgánico al corazón, el endotelio y el hueso⁴⁸. Varios estudios han demostrado que la excreción urinaria de proteína Klotho disminuye en las primeras etapas de la ERC⁵⁰; los niveles séricos de Klotho son progresivamente más bajos a medida que se pierde la función renal, con una disminución media ajustada de 3,2 pg/ml por cada disminución de 1 ml/min/1,73 m² de la TFGe⁵¹. Sin embargo, conforme hay progresión de la ERC, los niveles de FGF23 aumentan de manera exponencial, y la baja expresión y la falta de Klotho en el cuerpo limitan el efecto del FGF23 en la regulación del fósforo en sangre⁵². La relación entre FGF23, calcitriol y fósforo, dependiente de la presencia de Klotho como correceptor en el túbulo renal, se resume en la **figura 2**, donde se resume su relevancia en la homeostasis mineral en la ERC. Estudios recientes destacan la existencia de una retroalimentación positiva entre el FGF23 y citocinas proinflamatorias como la IL-6, el TNF α y la proteína C reactiva en los pacientes con ERC. Este circuito es relevante porque el FGF23, más allá de su función principal como regulador del fósforo producido por células óseas (osteocitos y osteoblastos), actúa formando un complejo ternario con un receptor de FGF y la proteína Klotho. La interacción con citocinas sugiere un vínculo importante entre la inflamación y el metabolismo mineral en la ERC. El hiperparatiroidismo secundario es una de las complicaciones metabólicas más comunes derivadas de la ERC. El FGF23 y la proteína Klotho son los factores cuyas concentraciones cambian más temprano en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Las

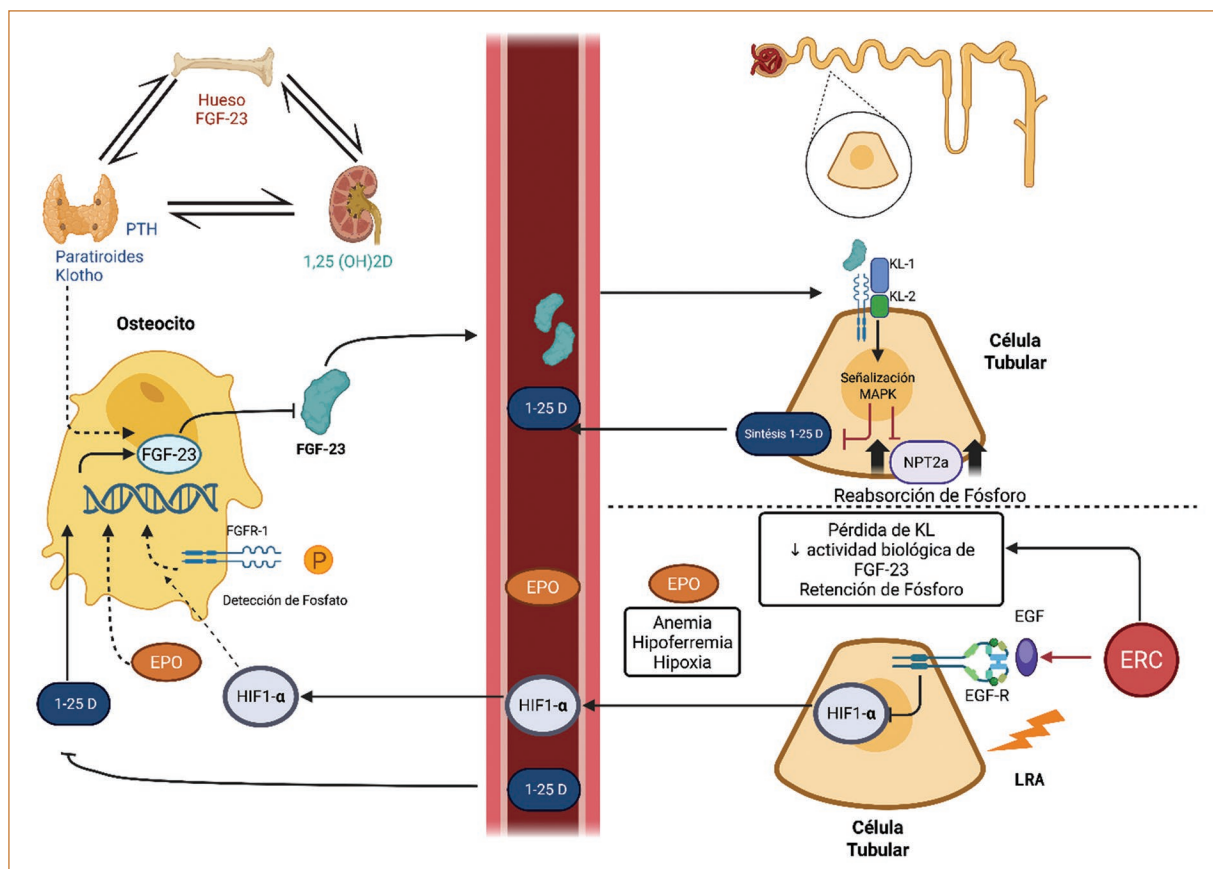


Figura 2. Relación del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) con el calcitriol y el fósforo. La acción de FGF23 en el sistema renal depende de su unión al receptor FGFR-1 y a la proteína Klotho, que actúa como correceptor en la membrana tubular renal. Esta unión activa la señalización MAPK, promoviendo la síntesis de calcitriol (1,25(OH)2D) y la reabsorción de sodio a través del cotransportador NPT2a. EGF: factor de crecimiento epidérmico; EGF-R: receptor de EGF; EPO: eritropoyetina; HIF1-α: factor inducible por hipoxia 1-alfa; MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos; NPT2a: cotransportador de sodio-fósforo tipo 2a; PTH: hormona paratiroidea.

principales y más peligrosas complicaciones de este involucran los sistemas esquelético y cardiovascular. El aumento de la PTH relacionado con la ERC puede estimular la secreción de FGF23 a través de Nurr1 (*Nuclear receptor related 1 protein*). En el hiperparatiroidismo, hipotéticamente, FGF23 quedaría suprimido, ya que la hipersecreción de PTH causaría hipofosfemia y se eliminaría uno de los estímulos de secreción de FGF23⁵³. La consecuencia del hiperparatiroidismo secundario es la aparición de trastornos minerales y óseos, que incluyen osteodistrofia renal y calcificaciones en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares⁵⁴. En un modelo experimental se observó una relación directa entre los niveles de Klotho y la rigidez arterial, y se ha demostrado que la presencia de Klotho tiene un impacto positivo contra la calcificación vascular previniendo la transformación de células vasculares a células

similares a osteoblastos⁵⁵. También se ha observado que Klotho ejerce un efecto cardioprotector directo, especialmente frente a la hipertrofia ventricular izquierda. En estudios con ratones hipomórficos para el gen de Klotho se vio que la deficiencia de esta proteína se asocia con mayor fibrosis miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda y reducción de la fracción de eyección, especialmente en presencia de ERC. La administración exógena de Klotho soluble mejoró estos parámetros de disfunción miocárdica de manera independiente del fósforo, el FGF23, la presión arterial y el filtrado glomerular. El efecto cardioprotector de Klotho se vincula con la inhibición del canal de calcio TRPC6, cuya sobreexpresión en la uremia favorece la entrada de calcio intracelular, activación de la vía calcineurina-NFAT y expresión de genes fetales, promoviendo un remodelado patológico e hipertrofia ventricular izquierda. Al bloquear esta vía, Klotho emerge como

una prometedora estrategia terapéutica para mitigar el daño cardíaco en los pacientes con ERC⁵⁰.

Implicaciones clínicas y terapéuticas

En un estudio se asoció la función renal con el nivel de Klotho en una cohorte de adultos de 70-79 años con una TFGe media de 73 ml/min/1.73 m², y se encontró una asociación entre el incremento de sKlotho y la disminución en el riesgo de deterioro de la función renal durante 10 años, aun después de ajustar los datos demográficos, incluyendo al FGF23 (*odds ratio* [OR] 0.78 e intervalo de confianza del 95 [IC 95%] de 0.66-0.93 para un deterioro del 30% en la TFGe, y OR de 0,85 e IC 95% de 0.73-0.98 para un deterioro > 3 ml/min por año en la TFGe), pero no de ERC incidente (cociente de tasas de incidentes de 0.90 e IC 95% de 0.78-1.04)^{56,57}.

Este estudio evaluó a 236 pacientes que se sometieron a una biopsia renal por ERC y se observó que los niveles de Klotho sérico en aquellos en HD de mantenimiento eran deficientes en α -KL renal, y que eran significativamente menores que en pacientes pre-HD con ERC en estadio 5 (HD 383.1 $\pm$ 179.9 pg/ml y pre-HD 495.6 $\pm$ 181.9 pg/ml; $p < 0.05$). Estos resultados sugieren que los niveles de sKL podrían ser un marcador útil de los niveles renales de α -KL⁵⁸. En un estudio clínico con una cohorte de 68 pacientes (edad 58 $\pm$ 15 años; TGF α 45 $\pm$ 21 ml/min) se analizaron los niveles de s-Klotho sérico y FGF23 sérico, y se observó una inferioridad en s-Klotho (519 $\pm$ 183 frente a 845 $\pm$ 330 pg/ml; $p < 0.001$) en los pacientes renales, detectable desde el estadio 2 de la ERC ($p < 0.001$), mostrando una correlación positiva de s-Klotho con la TGF α ⁵⁹. En un análisis transversal, los niveles séricos más bajos de α -Klotho se asociaron con un estadio más grave de ERC. Al clasificar en dos grupos a los pacientes según el valor basal medio de α -Klotho, 43 (35.2%) pacientes con niveles de α -Klotho $\leq$ 396.3 pg/ml alcanzaron el resultado compuesto primario en comparación con 19 (15.7%) con niveles de α -Klotho > 396.3 pg/ml (*hazard ratio*: 2.03; IC 95%: 1.07-3.85; $p = 0.03$)⁶⁰. En estudios clínicos de inmunohistoquímica se ha reportado que la expresión de Klotho se reduce gravemente en pacientes con ERC a medida que avanza el estadio, debido al deterioro funcional de las células del túbulo contorneado⁶¹. A pesar de ello, no existe un consenso definitivo en los estudios clínicos previos para la evolución temporal de las variaciones séricas de sKlotho en la ERC, siendo las primeras limitantes la estadificación de la ERC y la forma

de procesamiento de las muestras (ELISA), con diversos tipos de muestras, calidad, métodos de recolección, procesamiento, condiciones de almacenamiento y ciclos de congelación-descongelación. En síntesis, las limitaciones entre el sKlotho sérico y el urinario se deben a la falta de estudios en los que se evalúe la relación entre sus niveles y el grado de afección renal^{56,62}.

Discusión

La presente revisión trata de demostrar el papel central que posee la proteína Klotho, la cual funciona como un regulador de múltiples sistemas y cuya deficiencia no se debe únicamente a la ERC, sino que actúa como un actor clave para la progresión de esta y funge como adyuvante para la aparición de comorbilidad. Los hallazgos en los diferentes estudios y análisis sugieren que la pérdida progresiva de Klotho desde los estadios iniciales de la ERC es un detonante que acelera la disfunción de diferentes mecanismos, tales como disregulación mineral, inflamación, estrés oxidativo y daño cardiovascular. Existe una relación íntima entre Klotho y FGF23 que es necesaria explorar para entender su papel en la ERC. En las fases tempranas, el sistema Klotho-FGF23 funciona como un mecanismo compensador para promover la excreción de fosfato, induciendo fosfaturia; sin embargo, la disminución progresiva de Klotho conduce a una resistencia en los mecanismos de acción de FGF23, desencadenando hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario, y finalmente traduciéndose en un trastorno mineral óseo asociado a ERC. Estas consecuencias no afectan únicamente al riñón y al hueso, pues la evidencia indica que la deficiencia de Klotho crea un ambiente que propicia alteraciones vasculares (calcificación) e incluso fibrosis miocárdica, explicando en gran parte el alto riesgo cardiovascular que cargan estos pacientes. Klotho ha surgido no solo como un marcador, sino también como una molécula con efectos que pueden ser considerados protectores. Su capacidad para inhibir vías proinflamatorias y profibróticas, tales como TGF- β y Wnt/ β -catenina, así como su acción directa en canales iónicos como TRPC6, los cuales ayudan a prevenir la hipertrofia ventricular, posicionan a esta proteína como una diana terapéutica con un potencial enorme, tal como se ha demostrado en modelos experimentales. La administración exógena de sKlotho en modelos experimentales ha demostrado mitigar el daño miocárdico y vascular independientemente de otros factores, abriendo la puerta a futuras investigaciones e intervenciones que podrían cambiar el curso natural de la

enfermedad. Sin embargo, aún estamos lejos de poder trasladar estos hallazgos a la práctica clínica, debido a la falta de consenso sobre los niveles séricos de Klotho, lo cual permitiría utilizarlo como un marcador, por lo que se deberían establecer protocolos estandarizados con la finalidad de utilizar Klotho, además de como un marcador pronóstico, como una herramienta que permita estratificar el riesgo y monitorizar a los pacientes que se encuentren en alto riesgo.

Conclusión

La proteína Klotho surge como un marcador pronóstico dentro del panorama de la ERC, siendo su deficiencia un marcador en la ERC, y por otro lado contribuye a la enfermedad mineral ósea y al deterioro cardiovascular. Lograr comprender su fisiopatología permitiría entender la comunicación que existe entre el riñón, el hueso y el sistema cardiovascular. La evidencia actual sugiere que preservar o buscar restaurar los niveles de Klotho podría, por un lado, frenar la progresión de la enfermedad renal, y por otro, proteger al sistema cardiovascular y evitar complicaciones que en los pacientes con ERC son la primera causa de mortalidad. Aún queda mucho por investigar y se requiere una estandarización de los métodos de investigación con la finalidad de validar su utilidad clínica y explorar terapias seguras y efectivas. Sin embargo, entender el papel crucial de Klotho permite dar un paso más hacia un estudio nefrológico más predictivo, preventivo y personalizado, con el objetivo de mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con ERC.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas

humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Instituto Nacional de Salud Pública. La enfermedad renal crónica en México. INSP; 2020. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/5296-enfermedad-renal-cronica-mexico.html>.
2. Salanova Villanueva L, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA, Aguilera A, Ortega Junco E. Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications. *Nefrología*. 2016;36:333-464.
3. Chang Hu MH. Klotho connects intermedin 1–53 to suppression of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;89:534-7.
4. Chen T, Mao H, Chen C, Wu L, Wang N, Zhao X, et al. The role and mechanism of α -Klotho in the calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:194362.
5. Awasthi R, Manger PT, Khare RK, Alam R. Klotho protein: a new insight into the pathogenesis of essential hypertension. *Clin Hypertens*. 2024;30:3.
6. Chang JR, Guo J, Wang Y, Hou YL, Lu WW, Zhang JS, et al. Intermedin1–53 attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of α -Klotho. *Kidney Int*. 2016;89:586-600.
7. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018;123:825-48.
8. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124-36.
9. Kawarazaki W, Mizuno R, Nishimoto M, Ayuzawa N, Hirohama D, Ueda K, et al. Salt causes aging-associated hypertension via vascular Wnt5a under Klotho deficiency. *J Clin Invest*. 2020;130:5120-30.
10. Liu Q, Yu L, Yin X, Ye J, Li S. Correlation between soluble Klotho and vascular calcification in chronic kidney disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Physiol*. 2021;12:711697.
11. Mencke R, Umbach AT, Wigganhauser LM, Voelkl J, Olsson H, Harms G, et al. Klotho deficiency induces arteriolar hyaline sclerosis in a trade-off with vascular calcification. *Am J Pathol*. 2019;189:2503-15.
12. Chen K, Wang S, Sun QW, Zhang B, Ullah M, Sun Z. Klotho deficiency causes heart aging via impairing the Nrf2-GR pathway. *Circ Res*. 2021;128:492-507.
13. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extrarenal actions of Klotho. *Semin Nephrol*. 2013;33:118-29.
14. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2650-7.
15. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:127-34.
16. Kale A, Sankrityayan H, Anders HJ, Gaikwad AB. Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease. *Life Sci*. 2021;264:118644.
17. Li SS, Sheng MJ, Sun ZY, Liang Y, Yu LX, Liu QF. Upstream and downstream regulators of Klotho expression in chronic kidney disease. *Metabolism*. 2023;142:155530.
18. Liu J, Wang H, Liu Q, Long S, Wu Y, Wang N, et al. Klotho exerts protection in chronic kidney disease associated with regulating inflammatory response and lipid metabolism. *Cell Biosci*. 2024;14:45.
19. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shiota S, Tsuchiya K, Nihei H. Oxidative stress decreases Klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;101:e67-74.
20. Neyra JA, Hu MC. Potential application of Klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41-9.
21. Ray SK, Masarkar N, Mukherjee S. Implications of Klotho protein for managing kidney disease – an emerging role in therapeutics and molecular medicine. *Curr Mol Med*. 2021;21:484-94.
22. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:127-34.
23. Kuro-o M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int*. 2025;79(121 Suppl):S20-3.
24. Portales-Castillo I, Simic P. PTH, FGF-23, Klotho and vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: genetics, epigenetics and beyond. *Front Endocrinol*. 2022;13:929440.
25. Aaldijk AS, Verzijl CRC, Jonker JW, Struijk D. Biological and pharmacological functions of the FGF19- and FGF21-coreceptor beta klotho. *Front Endocrinol*. 2023;14:1150222.

26. Gallego-Escuredo JM, Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Domingo P, Giral M, Frühbeck G, et al. Opposite alterations in FGF21 and FGF19 levels and disturbed expression of the receptor machinery for endocrine FGFs in obese patients. *Int J Obes*. 2015;39:121-9.
27. Latic N, Erben RG. Interaction of vitamin D with peptide hormones with emphasis on parathyroid hormone, FGF23, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nutrients*. 2022;14:5186.
28. Tang C, Pathare G, Michael D, Fajol A, Eichenmüller M, Lang F. Down-regulation of Klotho expression by dehydration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301:F745-50.
29. Vogt J, Föller M. Regulation of α Klotho. *Cell Physiol Biochem*. 2025;59:511-24.
30. Bookout AL, de Groot MH, Owen BM, Ding X, Cikala A, Goetz R, et al. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med*. 2013;19:1147-52.
31. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:27-44.
32. Lan T, Morgan DA, Rahmouni K, Sonoda J, Fu X, Burgess SC, et al. FGF19, FGF21, and an FGFR1/ β -klotho-activating antibody act on the nervous system to regulate body weight and glycemia. *Cell Metab*. 2017;26:709-718.e3.
33. Torbus-Paluszczak M, Bartman W, Adamczyk-Sowa M. Klotho protein in neurodegenerative disorders. *Neurol Sci*. 2018;39(10):1677-82.
34. Mencke R, Olauson H, Hillebrands JL. Effects of Klotho on fibrosis and cancer: a renal focus on mechanisms and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;121:85-100.
35. Xie J, Cha SK, An SW, Kuro-o M, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238.
36. Zhang D, Li Z, Gao Y, Sun H. MiR-556-3p mediated repression of klotho under oxidative stress promotes fibrosis of renal tubular epithelial cells. *Sci Rep*. 2025;15:8222.
37. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242:626-30.
38. Delgado Troche FV. El gran papel de klotho. *Universidad Mayor de San Andrés*. 2021;29:25-35.
39. Abraham CR, Li A. Aging-suppressor Klotho: prospects in diagnostics and therapeutics. *Ageing Res Rev*. 2022;82:101766.
40. Liang Y, Zhang Q, Quian JR, Li SS, Liu QF. Inflammation-induced Klotho deficiency: a possible key driver of chronic kidney disease progression. *Int J Gen Med*. 2025;18:2507-20.
41. Hajare D, Dagar N, Gaikwad AB. Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases. *Mol Biomed*. 2025;6:19.
42. Chang Q, Hoef S, van der Kemp AW, Topala C, Bindels R, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*. 2005;310:490-3.
43. Zhao X, Han D, Zhao C, Yang F, Wang Z, Gao Y, et al. New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: molecular and cellular mechanisms. *Front Immunol*. 2024;15:1454142.
44. Nambidi S, Pallatt S, Antara B, Surajit P, Mike KSC. Klotho protein: a multifaceted regulator in aging and cancer dynamics. *Mol Biol Rep*. 2025;52:507.
45. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging*. 2022;3:931331.
46. Neyra JA, Hu MC. α Klotho and chronic kidney disease. *Vitam Horm*. 2016;101:257-310.
47. Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:185-93.
48. Rodelo-Haad C, Albalade Ramón M, de Sequera Ortiz P, Rodríguez Portillo M. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/687>.
49. Dolores Arenas M, Torregrosa Prats V, Rodríguez Portillo M. Alteraciones del metabolismo mineral: calcio, fósforo, PTH, vitamina D, FGF-23, Klotho. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/311>.
50. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Giménez-Garzó C, Tomás P, Solís MA, et al. Urinary Klotho measured by ELISA as an early biomarker of acute kidney injury in patients after cardiac surgery or coronary angiography. *Nefrología*. 2015;35:172-8.
51. Björklund P, Krajisnik T, Akerström G, Westin G, Larsson TE. Type I membrane klotho expression is decreased and inversely correlated to serum calcium in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:4152-7.
52. Rodzón-Norwicz M, Norwicz S, Sowa-Kućma M, Gala-Błądzińska A. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: pathomechanism and current treatment possibilities. *Endokrynol Pol*. 2023;74:490-8.
53. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, Hellman P, Akerström G, Westin G, et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;78:1024-32.
54. Jiang J, Liu Q, Mao Y, Wang N, Lin W, Li L, et al. Klotho reduces the risk of osteoporosis in postmenopausal women: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Endocr Disord*. 2023;23:151.
55. Shah A, Hashmi MF, Aeddula NR. Chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
56. Martín Virgala J. Klotho soluble, un posible biomarcador de la enfermedad renal crónica clínica y experimental. Oviedo, España: Universidad de Oviedo; 2024.
57. Neyra JA, Chang H, Moe OW. Klotho in clinical nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16:162-76.
58. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One*. 2014;9:e86301.
59. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, et al. Soluble α -Klotho serum levels in chronic kidney disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.
60. Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JH, Lee MJ, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:899-909.
61. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S, Nakatani T, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;4:1015-20.
62. Fan Z, Wei X, Zhu X, Yang K, Tian L, Du Y, et al. Correlation between soluble klotho and chronic kidney disease-mineral and bone disorder in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14:4477.