



ENFOQUE DIAGNÓSTICO ANTE EL HALLAZGO DE UNA HIPERFOSFATASEMIA EN UNA ANALÍTICA DE RUTINA

José María Basain Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0003-1855-6405>

María del Carmen Valdés Alonso² <https://orcid.org/0000-0001-5594-2108>

Lucía Llopiz Herrera³ <https://orcid.org/0000-0002-9465-7251>

Lázara Cecilia Pacheco Díaz⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4285-865X>

Margarita Pérez Martínez⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4106-7354>

¹Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina General Integral y Endocrinología. Master en Educación Médica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba. josemb@infomed.sld.cu,

²Especialista de Primer y Segundo Grado en Endocrinología. Máster en Nutrición en Salud Pública. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez., La Habana, Cuba. mavaldes@infomed.sld.cu,

³Especialista de Primer Grado en Pediatría. Hospital General “Luis Díaz Soto”. La Habana, Cuba.

⁴Especialista de Primer y Segundo Grado en Medicina general Integral. Máster en Salud Pública. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

⁵Especialista de Primer Grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Investigadora Auxiliar. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Policlínico Universitario Carlos Manuel Portuondo Lambert. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La hiperfosfatasemia es una elevación marcada de la fosfatasa alcalina, generalmente, un hallazgo incidental en la analítica de rutina.

Objetivo: Examinar el enfoque diagnóstico ante el hallazgo de una hiperfosfatasemia en una analítica de rutina.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura nacional e internacional de los últimos 25 años en las bases de datos PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Elsevier, JAMA y otras revistas en acceso abierto, y en el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “hiperfosfatasemia”, fosfatasa alcalina elevada” y fosfatasa alcalina” y

documentos en idioma español e inglés. Se analizó la calidad, fiabilidad y validez de 38 artículos seleccionados, de los cuales 25 fueron referenciados.

Análisis y síntesis de la información: Se revisaron los aspectos de etiología, diagnóstico y diagnóstico diferencial con otras formas de hiperfosfatemia y se hicieron algunas consideraciones sobre su enfoque diagnóstico.

Conclusiones: La hiperfosfatemia transitoria benigna es la causa más frecuente de elevación aislada de la fosfatasa alcalina en la población pediátrica, sin embargo, dada la presencia de esta enzima en diferentes órganos y tejidos, el diagnóstico diferencial incluye enfermedades del hígado, riñón, hueso, intestino y sangre. El conocimiento de esta entidad disminuirá preocupaciones y abordajes innecesarios.

Palabras clave: hiperfosfatemia; fosfatasa alcalina elevada; fosfatasa alcalina.

INTRODUCCIÓN

La fosfatasa alcalina (FA) es una enzima perteneciente al grupo de las metaloproteínas de cinc, se encuentra en la membrana celular (proteínas de membrana cuya estructura es la de una glicoproteína). Su nombre sistemático es fosfohidrolasaortofosfórico monoéster, es una enzima ampliamente distribuida, que actúa en las interfaces membranosas hidrolizando el enlace éster fosfórico entre un grupo fosfato y un radical orgánico a pH básico liberando fosfato inorgánico (Fig.1).^(1,2,3) La denominación de “alcalinas” se debe a que su actividad máxima ocurre a pH 9-10, valor al cual, sin embargo, no se llega en condiciones fisiológicas, por lo que su actividad enzimática máxima ocurre a $\text{pH} \geq 7.40$.^(4,5)

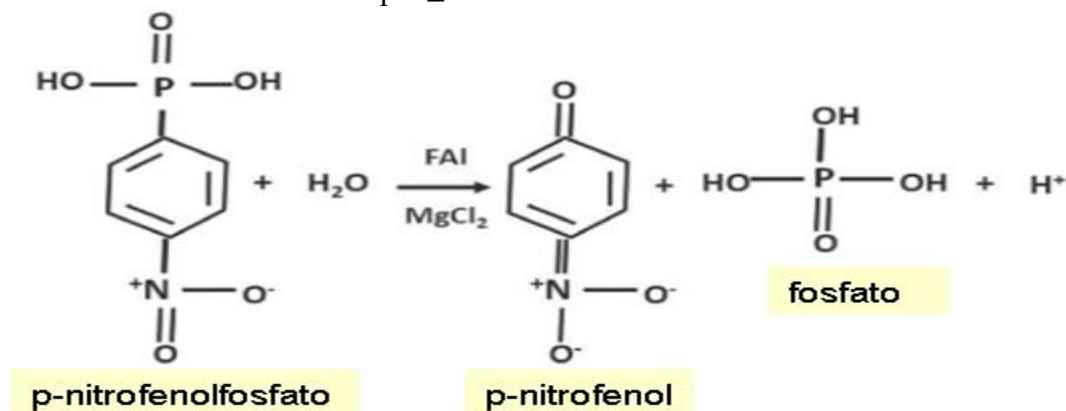


Fig. 1. Función de la fosfatasa alcalina. Obsérvese la catálisis del p-nitrofenol-fosfato por la fosfatasa alcalina. En esta reacción ocurre la hidrólisis del p-nitrofenolfosfato con la formación de un compuesto p-nitrofenol y fosfato, actuando como aceptor del grupo fosfato; esta reacción se controla cinéticamente a 405 nm a partir de la velocidad de formación del p-nitrofenol, que es proporcional a la actividad de la fosfatasa alcalina presente en la muestra.

La FA tiene varias isoenzimas o isoformas de membrana (son enzimas que catalizan la misma reacción química pues presentan propiedades catalíticas similares, a pesar de que genéticamente son distintas y codificadas en loci independientes): FA de células germinales, FA placentaria, FA intestinal y FA de tejido inespecífico: FA ósea (FAO), FA hepática (FAH), pulmón, FA renal (FAR), FA intestinal (FAI), de la glándula adrenal y leucocitos (FA granulocítica).^(1,6,7,8) Estas isoenzimas se localizan: a nivel óseo en la membrana del osteoblasto, en el riñón en la membrana

apical de los túbulos contorneados distales, en el hígado en la membrana de los canalículos biliares, en el intestino en la membrana apical de los enterocitos y en la placenta en el citotrofoblasto.⁽⁸⁾

Se conocen tres genes vinculados con las fosfatasa alcalinas. Uno de ellos, el gen TNAP, que codifica la fosfatasa alcalina hepática/ósea/renal, que es un excelente marcador de la formación de tejido óseo. Su actividad global es la resultante de la suma de la actividad de sus doce isoformas, pero contribuyen sobre todo la ósea, sintetizada por el osteoblasto, la hepática y, en menor grado, la intestinal. Esta última es sintetizada por otro gen situado en el cromosoma 2 y con elevaciones plasmáticas tras la ingesta.⁽⁵⁾ Otros dos genes diferentes al anterior (TNAP) codifican, respectivamente, las isoenzimas intestinal y placentaria del tercer trimestre.⁽⁴⁾

En el suero humano existen las isoenzimas ósea, hepática, intestinal, placentaria, renal y leucocitaria. Algunos tumores pueden producir una isoenzima igual o similar a la placentaria (isoenzima de Regan), y otros similares a la intestinal.⁽⁶⁾ La determinación de la actividad sérica total de la fosfatasa alcalina representa la suma de las diversas isoenzimas existentes y en el niño, en situación de normalidad, 85% lo constituyen la fracción ósea y 15 %, la hepática. Su actividad varía durante la vida, asociada con un incremento en la actividad osteoblástica de tres a cuatro veces por arriba de los límites durante la pubertad; por ello ante la elevación de la FA total, habrá que hacer un estudio que comprenda: enfermedades óseas, enfermedades hepáticas, enfermedades intestinales, neoplasias, raquitismo o ingesta de fármacos que aumenten estas enzimas.^(9,10,11, 12) En adultos, las isoenzimas hepática y ósea representan, por lo general, 100 % de la actividad de fosfatasa alcalina total, con predominio de la primera. Sin embargo, en individuos con grupos sanguíneos O y B y que, además, son secretores de estos antígenos, se puede encontrar 10-20 % de contribución de la isoenzima intestinal. La isoenzima renal nunca aparece en el suero de personas sanas, mientras que en el tercer trimestre del embarazo cobra importancia la isoenzima placentaria.⁽⁴⁾

El hallazgo casual de fosfatasa alcalina elevada en una analítica es un hecho relativamente frecuente ya que hasta 31 % de las muestras de laboratorio pueden presentar hiperfosfatemia, y su trascendencia es muy variable. Suele ser el médico de atención primaria quien detecta y habitualmente diagnostica la causa. Por ello es conveniente determinar el origen de la hiperfosfatemia, lo cual constituye un elemento crucial para establecer el diagnóstico diferencial de sus posibles causas, ya que, aunque en la infancia suele ser fisiológica o traduce trastornos benignos, también puede ser el primer indicio de enfermedades graves.^(6,13,14,15)

El objetivo del presente artículo es examinar el enfoque diagnóstico ante el hallazgo de una hiperfosfatemia en una analítica de rutina.

MÉTODOS

Se utilizó el método histórico-lógico, con revisión documental sobre el tema, se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en formato electrónico, de los últimos 25 años, disponibles en las bases de datos PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Elsevier, JAMA y otras revistas en acceso abierto. Se utilizó como motor de búsqueda Google Académico, programa

Zotero como gestor de referencias. Se exploró, además, en el sitio del Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (Infomed) y los sitios web de la Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud.

Se analizó la calidad, fiabilidad y validez de los artículos seleccionados. Se consideró, como criterio de selección, la literatura reciente publicada en correspondencia con lo novedoso de esta enfermedad y materiales que estuvieran en idioma inglés y español. Para la sintaxis de las búsquedas se utilizaron palabras clave contenidas en los MeSH y DeCs, así como operadores booleanos. Se aplicaron estrategias de búsqueda con la utilización de los descriptores de ciencia de la salud: “hiperfosfatemia”, “fosfatasa alcalina” y fosfatasa alcalina elevada” y sus equivalentes en inglés. Todo lo anterior permitió encontrar 38 bibliografías, de las cuales se referenciaron 25. Se tuvo en cuenta la ética de la investigación.

DESARROLLO

Definición

Se define como hiperfosfatemia a la elevación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina por encima de los valores normales. El mecanismo por el cual se elevan las FA permanece sin aclarar aunque se han sugerido diferentes teorías tales como: el incremento de la lisis celular, poco sostenible pues no se encuentran alteradas otras enzimas; aumento de su síntesis como respuesta a una temprana injuria celular; ruptura del anclaje de la enzima a la membrana celular; disminución de su aclaramiento plasmático o activación de la enzima circulante,^(7,16) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores normales de la fosfatasa alcalina

Edad	Valor (U/L)
1 día	< 600
2-5 días	< 553
6 días – 6 meses	< 1 076
7 meses – 1 año	< 1 107
2 – 3 años	< 673
4 – 6 años	< 644
7 – 12 años	< 720
13 – 17 años (Femenino)	< 448
13 – 17 años (Masculino)	< 936
> 18 años (Femenino)	< 240
> 18 años (Masculino)	< 270

Tabla 2: Causas de hiperfosfatemia

Fisiológicas: Edad, Embarazo

Ósea	- Consolidación de fracturas
	- Raquitismo
	- Osteomalacia
	- Osteomielitis
	- Enfermedad de Paget

-
- Infecciones
 - Hiperparatiroidismo primario y secundario
 - Tumores primarios y/o metástasis óseas
-

Hepáticas**Intrahepáticas**

- Colestasis familiar (Síndrome de Alagille, Enfermedad de Byler, Síndrome de Aagaes)
 - Colestasis neonatal: Virus (rubéola, CMV, VHS), Toxoplasma gondii, Enfermedades metabólicas (déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia, etc.)
 - Hepatopatías: Cirrosis hepática, Cirrosis biliar primaria, Hepatitis viral, Hepatitis alcohólica, Tumores primarios o metastáticos, Colangitis esclerosante primaria, Nutrición parenteral total
 - Infecciones y sepsis
 - Colestasis intrahepática del embarazo
 - Colestasis intrahepática benigna recurrente
 - Ductopenia idiopática del adulto
 - Otras (amiloidosis, sarcoidosis, trasplante hepático, Hodking)
-

Extrahepáticas

- Coledocolitiasis
 - Estenosis biliares postoperatorias
 - Colangiocarcinoma
 - Colangitis esclerosante primaria y secundaria
 - Enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica, neoplasia)
 - Tumores ampulares
 - Quistes del colédoco
 - Divertículo duodenal periampular
 - Hemobilia
 - Metástasis sobre hilio hepático
 - Infecciones (tuberculosis, áscaris, candidiasis)
-

Neoplasias

- Aplasia medular
 - Leucemias agudas
 - Linfomas
 - Mielofibrosis idiopática
 - Mieloma múltiple
 - Gammapatía monoclonal
 - Reacción leucemoide
 - Brote blástico de leucemia mieloide crónica
 - Tumores pulmonar, testicular (seminoma), ovárico (tumores mucinosos y mesonefricos), prostático, laríngeo, pancreático, colon/recto, gástrico, linfoma intestinal.
-

Intestinales

- Perforación intestinal
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Malabsorción intestinal
 - Linfoma intestinal.
-

Fármacos

(Véase tabla 3)

Otras

- Insuficiencia renal crónica con hiperparatiroidismo secundario
 - Pancreatitis
-

- Policitemia vera
- Urticarias
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Infartos (sobre todo en fase de curación) de: intestino, riñón, pulmón, miocardio, páncreas y bazo
- Insuficiencia cardiaca congestiva

Hiperfosfatemia transitoria de la infancia

Hiperfosfatemia familiar benigna

Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente

Enfermedad de Paget juvenil (hiperfosfatemia hereditaria o idiopática)

Tabla 3 - Fármacos que causan hiperfosfatemia

Acetoheximida	Eritromicina	Mefenitoína	Quinidina
Ácido nalidíxico	Etilfenacemida	Mercaptopurina	Ranitidina
Acido nicotínico	Felbamato	Metildopa	Retinol
Acidoorótico	Fenacetina	Metotrexato	Rifampicina
Albúmina	Fenazopiridina	Morfina	Sulfametizol
Alopurinol	Fenilbutazona	Nafarelina	Sulfametoxazol
Amitriptilina	Fenitoína	Nitrofurantoína	Tacrina
Amfotericina b	Fenobarbital	Novobiocina	Tetraciclina
Azatioprina	Fenoximetilpenicilina	Oxacilina	Tolbutamida
Carbamacepina	Gentamicina	Oxifenbutazona	Verapamilo
Carbimazol	Glucocorticoides	Oximetolona	Warfarina
Clorpromazina	Griseofulvina	Papaverina	
Clorpropamida	Halofantrina	Pemolina	
Clortetraciclina	Imipramina	Penicilamina	
Clotrimazol	Isoniazida	Primidona	
Colchicina	Kanamicina	Probenecid	
Dextropropoxifeno	Levodopa	Procainamida	
Disulfiram	Lincomicina	Propacetamol	
Docetaxel			

Diagnóstico

El diagnóstico positivo se realiza cuando concentración sérica de fosfatasa alcalina se encuentran por encima de los valores máximos de fosfatasa alcalina según la edad. Una vez establecido el diagnóstico, se deberá investigar la posible causa de la hiperfosfatemia, donde un elemento importante que se debe tener presente es que una elevación de la FA no siempre indica enfermedad y que, una vez descartadas las causas fisiológicas, debemos valorar el contexto clínico, para lo cual se debe seguir el método clínico.^(6,15)

Interrogatorio

Se realizará una historia clínica detallada, interrogando especialmente: sospecha de gestación, ingestión de medicamentos o tóxicos, presencia de fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolores óseos, alteraciones digestivas (dolor en hipocondrio derecho, coluria, acolia, esteatorrea, prurito), respiratorias, genitourinarias, óseas (duración de lactancia materna exclusiva, ingesta de menos de medio litro de leche o derivados lácteos al día, baja exposición solar, prematuridad y otras) y síntomas paraneoplásicos. De igual manera, es importante recoger los antecedentes personales, hábitos tóxicos, ritmo deposicional, existencia de metrorragias, y antecedentes patológicos como hepatopatía, dislipemia, fracturas óseas frecuentes e inexplicables, enfermedad intestinal, nefropatía, cardiopatía, enfermedades neoplásicas, prostatismo, patología genital masculina y femenina.⁽⁶⁾

Examen físico^(6,15)

La exploración física será similar a la exploración habitual, pero se pondrá especial atención a los signos que puedan hacer sospechar las diferentes causas; entre ellos:

- Causas óseas: dolor óseo, deformidades, inflamación, fracturas, raquitismo (arqueamiento de huesos largos, rosario costal).
- Causas hepáticas: signos de hepatopatía, hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia y otras.
- Adenopatías
- Signos de insuficiencia cardíaca
- Tacto rectal en varones
- Inspección genital masculina
- Examen ginecológico en mujeres
- Signos paraneoplásicos.

Exámenes complementarios^(6,15)

- **Básicos:** hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucemia, urea, creatinina, lipidograma, proteínas totales y albúmina. También se deben repetir las FA, analizando sus isoenzimas si es posible.

Si sospecha de enfermedad ósea:

- Calcio, fósforo, magnesio, 25-hidroxivitamina-D y paratohormona en sangre.
- Calcio, fósforo, hidroxiprolina 1,25-dihidroxivitamina D3 y proteínas (incluida la proteína de Bence-Jones) en orina.
- Radiografía de huesos largos y de cráneo (*surveyóseo*)
- Radiografía de edad ósea
- Gammagrafía ósea.

Si sospecha de enfermedad hepática

- AST, ALT, bilirrubina total y conjugada, gamma-glutamyl-transpeptidasa, 5'-nucleotidasa y serologías de hepatitis. El aumento de gamma-glutamyl-transpeptidasa ó 5'-nucleotidasa establece el origen hepático por colestasis.
- Ecografía abdominal
- Tomografía axial computarizada abdominal.

- Si la sospecha es de origen diferente o no se halla etiología hepática u ósea (causas más frecuentes de hiperfosfatemia), pensar en otras causas e indicar los estudios complementarios correspondientes.

En un enfoque práctico para el diagnóstico de la hiperfosfatemia, es importante recordar que:

1. Si no tenemos la posibilidad de determinar las isoenzimas, el método más práctico para descartar la enfermedad hepática es la medición de enzimas hepáticas. La normalidad del perfil hepático lleva a investigar enfermedad ósea u otras causas de hiperfosfatemia.
2. En el menor de 5 años con aumentos importantes pero aislados de la fosfatasa alcalina, el primer diagnóstico que se debe tener en cuenta es la hiperfosfatemia transitoria de la infancia.

Diagnóstico diferencial

Edad

Durante el período de crecimiento las elevaciones de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina deben considerarse normales hasta 3-4 veces por encima del valor de referencia, lo que se debe a la actividad osteoblástica en el hueso. Por ello, en este período, la determinación de la concentración sérica de fosfatasa alcalina se sustituye con la determinación de la 5'-nucleotidasa, cuyos valores no se modifican. En mayores de 60 años, elevaciones de la fracción ósea hasta el 30% pueden considerarse normales y se deben al proceso de involución ósea. ^(6,17)

Embarazo

Los valores de la fosfatasa alcalina se muestran elevados normalmente durante el primer trimestre del embarazo, por lo que en este período la determinación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina se sustituye con la determinación de la 5'-nucleotidasa, cuyos valores no se modifican. ⁽¹⁷⁾ Principalmente durante el tercer trimestre, la isoenzima responsable del aumento es de origen placentario. ⁽⁶⁾

Hepáticas y óseas

La concentración sérica de la FA aumentan en muchas enfermedades hepáticas y tiene un uso específico para el diagnóstico de las obstrucciones biliares intrahepáticas o extrahepáticas, por cualquier causa (litiasis, neoplasias). La FA es un marcador para la colestasis. ⁽¹⁷⁾

Para determinar el origen de un aumento de la fosfatasa alcalina total, se debe realizar la determinación de gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) y 5'-nucleotidasa, que son enzimas que se encuentran en muchos tejidos pero solo aumentan en suero cuando hay enfermedad hepatobiliar, en forma paralela a la isoenzima hepática. La GGT se encuentra en varios tejidos, además del hepático: corazón, cerebro, riñón, páncreas y bazo. En el hígado está ubicada en las células epiteliales de los conductos biliares y sus concentraciones séricas se correlacionan muy bien con las de la FA. Se utiliza cuando es necesario determinar si la elevación de la FA se debe a una enfermedad hepática u ósea. En la primera, las dos están elevadas, en la segunda, solo la FA. La GGT constituye otro marcador de colestasis junto a la FA, y en los adictos al alcohol, sus valores se elevan, por lo cual se utiliza como marcador para el alcoholismo. Por lo tanto, valores normales de estas enzimas orientan hacia el origen óseo de un aumento de fosfatasa alcalina. ^(4,17) Los hallazgos analíticos tanto en sangre como en orina de las principales enfermedades que son causas óseas de hiperfosfatemia se señalan en la tabla 4.

Tabla 4 - Diagnóstico diferencial de las causas óseas de hiperfosfatemia según resultados bioquímicos.

	Enfermedad de Paget	OSMA	HPTP	HPTS	Tumor
Sangre					
Ca	N	↓	↑	No ↑	No ↑
P	N	↓	↑	N	N
Orina					
Ca	↑	↓	↑	N	No ↑
P	N	↓	↓	N	N
Hidroxiprolina	↑	↑	No ↑	↑	↑

OSMA: osteomalacia; HPTP: hiperparatiroidismo primario; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; Ca: calcio; P: fósforo; N: normal; ↑: aumento; ↓: disminución.

Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTBI)

Es una enfermedad benigna y autolimitada que se define como la elevación sérica marcada de la fosfatasa alcalina sin evidencia de enfermedad ósea o hepática, de carácter transitorio, sin secuelas posteriores y con normalización de sus niveles en semanas o meses.^(11,18,19)

Su prevalencia en niños es desconocida, se observa con más frecuencia en niños menores de 5 años con un pico de prevalencia entre los 6 y 24 meses. Aunque suele ser un hallazgo incidental en los servicios de atención primaria, también se ha observado asociado a otras condiciones clínicas, como infecciones respiratorias, gastrointestinales, fallo de medro y asma. La FA suele elevarse 4 o 5 veces por encima del límite superior normal, tanto la fracción hepática como la ósea, motivo por el cual se debe realizar diagnóstico diferencial con el resto de las causas de hiperfosfatemia.^(11,18,20)

Poco se sabe de la patogenia de esta enfermedad y de cuál es la causa del aumento de la FA. Se han postulado diversas teorías: 1) destrucción celular. Al ser la FA una proteína ligada a la membrana, la destrucción celular haría aumentar la concentración sérica, pero no se ha evidenciado elevación de otras enzimas intracelulares; 2) aumento de la síntesis intracelular ante una situación de estrés; ruptura del anclaje de la enzima a la membrana celular, pero tampoco se detecta elevación de otras enzimas unidas del mismo modo (GGTP, 5'-nucleotidasa); 3) disminución del aclaramiento plasmático de la enzima, hecho que se ha comprobado *in vitro* tras los procesos infecciosos. Esta probablemente sea la teoría más plausible. 4) activación de la enzima circulante sin aumento de la concentración, pero no explicaría el aumento de las fracciones óseas y hepáticas.⁽¹¹⁾

A pesar de que no existe consenso, aún se basa el estudio en los criterios diagnósticos publicados por *Kraut*, citados por *Schonhaunty* otros,⁽²¹⁾ 1) edad menor a 5 años, 2) clínica inespecífica y síntomas variables aparentemente no relacionados, que van desde la normalidad hasta síndromes severos neurológicos o gastrointestinales, 3) ausencia de signos clínicos de enfermedad ósea o hepática al examen físico, 4) ausencia en la analítica de enfermedad ósea y

hepática a excepción del aumento importante de FA, 5) aumento severo (mayor a 1000UI/L) de las isoenzimas óseas y hepática de FA, 6) normalización de las FA en 4 meses. Aquellos valores superiores a 6 veces el valor de referencia de las FA resultan característicos de la HTBI.⁽²²⁾

Con respecto al criterio de la edad, se debe tener presente que existen otros múltiples casos descritos en la literatura de niños mayores de 5 años e incluso adultos, lo que demuestra que la HTBI puede ocurrir no sólo en niños mayores, sino incluso en la edad adulta.⁽²³⁾ Stein y otros,⁽²⁴⁾ sugirieron cambiar el término HTBI por el de hiperfosfatemia transitoria del lactante y primera infancia o, simplemente, hiperfosfatemia transitoria benigna. Esta última denominación ignora la predilección por los primeros años de la vida, pero incluye aquellos casos presentados en niños mayores y en adultos, ya que el aumento de casos por encima de los 5 años hace aconsejable revisar este criterio sobre el límite de edad.

Ante la sospecha de HTBI se recomienda el seguimiento de estos pacientes con determinación de la FA cada 30, 60, 90 y 120 días hasta su normalización, si persisten elevadas se deberá estudiar a la familia, para descartar la hiperfosfatemia benigna familiar.^(21,22)

Los criterios diagnósticos de Kraut a pesar de no cumplirse en todos los casos, sirven de orientación.⁽²²⁾

Es importante recordar que el diagnóstico de HTBI:

- Se debe sospechar en niños menores de 5 años con FA > 1000 UI/L (elevación típica de 4 o 5 veces el límite superior), sin alteraciones en el examen físico y resto del estudio de laboratorio dentro de rangos de normalidad.
- Para poder realizarlo es imprescindible que las cifras de FA vuelvan a concentraciones séricas normales en 4 meses, por lo que se debe realizar analítica sanguínea cada 30 días hasta la normalización de sus concentraciones séricas.

Hiperfosfatemia benigna familiar

Es el aumento persistente de las FA en varios miembros de una misma familia en ausencia de enfermedad o causa evidente de hiperfosfatemia. Es poco frecuente y de naturaleza hereditaria, con un patrón autosómico dominante. El aumento puede ser ocasionado tanto por la fracción ósea como por la intestinal.^(6,20)

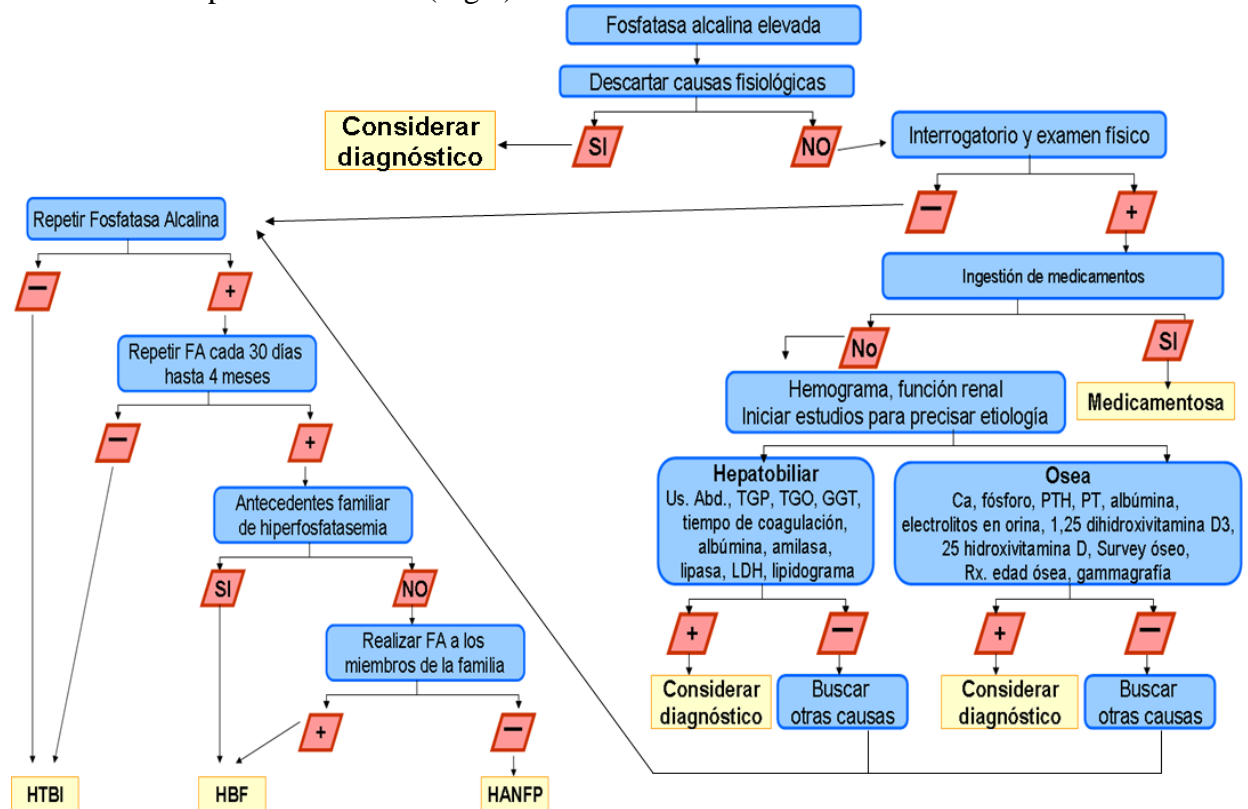
Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente

Esta enfermedad fue descrita inicialmente por Asami⁽²⁵⁾ y tiene semejanza con la HTBI en que no existen otras alteraciones salvo la elevación de las FA y se diferencia de la HTBI solo en que la duración del cuadro se prolonga más de 4 meses. Además, no hay antecedentes familiares de la enfermedad.^(11,20)

Esta enfermedad se ha asociado a retraso ponderal, infecciones de las vías aéreas superiores (catarro de vías altas, bronquitis y otras) y alteraciones gastrointestinales (vómitos y diarrea, la sintomatología más prevalente). También se ha observado en niños sanos a los que se realizaba una analítica como parte del control de salud o diversas enfermedades inmunológicas, tumorales o infecciosas. Aunque diversos fármacos, fundamentalmente anticonvulsivantes y

sulfametoxazol/trimetoprim se han asociado a esta enfermedad, la elevación de la FA causada por ellos suele ser de menor magnitud de la que encontramos en la HTBI.⁽¹¹⁾

Se sugiere procedimiento para el estudio y seguimiento de niños menores de 5 años con hallazgo incidental de hiperfosfatasaemia. (Fig.2).



Ca: calcio; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamiltranspeptidasa; HANFP: hiperfosfatasaemia asintomática no familiar persistente; HBF: hiperfosfatasaemia benigna familiar; HTBI: hiperfosfatasaemia transitoria benigna de la infancia; LDH: deshidrogenasa láctica; PT: proteínas totales; PTH: paratohormona; Rx: radiografía; TGP: transaminasa glutámico pirúvico; TGO: transaminasa glutámico oxalacético; Us.Abd: ultrasonido abdominal.

Fig.2 - Algoritmo sugerido para el estudio y seguimiento de niños menores de 5 años con hallazgo incidental de hiperfosfatasaemia.

CONCLUSIONES

La hiperfosfatasaemia transitoria benigna es la causa más frecuente de elevación aislada de la fosfatasa alcalina en la población pediátrica, sin embargo, dada la presencia de esta enzima en diferentes órganos y tejidos, el diagnóstico diferencial incluye enfermedades del hígado, riñón, hueso, intestino y sangre. El conocimiento de esta entidad disminuirá preocupaciones y abordajes innecesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez GR, Nasello W, Murno G. Fosfatasa alcalina, su interpretación clínica-patológica [tesis]. Tandil: Facultad de Ciencias Veterinarias; 2016 [acceso 28/07/2021]. Disponible en: <http://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/handle/123456789/524>
2. Soncco Sullcarana LM. Actividad enzimática de fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico oxalacético y glutámico pirúvico en cuyes (*cavia porcellus* l.) del cip majes, arequipa. [tesis]. Perú: Universidad Nacional del Altiplano. 2019 [acceso 28/07/2021]. Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/11063>
3. PomacanchariÑaupá N. Niveles de fosfatasa alcalina y fosfatasa acida en pacientes hipertensos que acuden al servicio de cardiología del Hospital Regional Miguel Ángel Mariscal Llerena. Ayacucho, 2018 [tesis]. Ayacucho-Perú: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2018 [acceso 28/07/2021]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/3343>
4. Kolinski SC, Plantalech L. Fosfatasa alcalina ósea sérica elevada no mediada por metástasis en un paciente con cáncer renal. *RevHospItal BAires*. 2017 [acceso 28/07/2021];37(2):63-7. Disponible en: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/32251_63-67-HI2-2-Kolinsky-C.pdf
5. Moya M. Exploraciones complementarias y funcionales del metabolismo fosfocálcico. En: Pombo M, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4ta ed. Madrid: McGraw –Hill Interamericana. 2009. p. 421-422.
6. Sánchez Rodríguez J, Soriano Suárez E, Girona Bastús R, Pérez Muñoz P, ViñetsGelada C. ¿Por qué aumentan las fosfatasas alcalinas? *Aten Primaria*. 2002 [acceso 28/07/2021];29(4):241-5. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82218021.pdf>
7. Casanova Bellido M, de Tapia Barrios JM, del Pozo Guisado M, Rico de Cos S. Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente. Comentarios a una observación. *Vox Paediatr*. 2003 [acceso 04/08/2021];11(1):19-21. Disponible en: <https://spaoyex.es/sites/default/files/pdf/Voxpaed11.1pags19-21.pdf>
8. Cárdenas Cahuana LF. Influencia de la alimentación en la fosfatasa alcalina en personas de la tercera edad de la casa hogar San Martín de Porres, año 2017 [Tesis]. Lima-Perú: Universidad Norbert Wiener; 2019 [acceso 28/07/2021]. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&lr=&as_sdt=0%2C5&q=Hiperfosfatemia+asintom%C3%A1tica+no+familiar+persistente.Comentarios+a+una+observaci%C3%B3n.+&btnG
9. Reyes Cortés AF, Pereira Díaz A. Hiperfosfatemiátransitoria. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2020 [acceso 28/07/2021];18(1):80-2. Disponible en: <https://scholar.archive.org/work/yruuztbvc5ffvnbdqbrbtw62me/access/wayback/https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2020/am201o.pdf>
10. Cho SM, Lee SG, Kim HS, Kim JH. Establishing pediatric reference intervals for 13 biochemical analytes derived from normal subjects in a pediatric endocrinology clinic in Korea. *Clin Biochem*. 2014 [acceso 04/08/2021];47(18):268-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912014006675>
11. González Conde OE, Bardaji Pejenaute S, García Alonso E, Pugès Bria L, Gorrotxategi Gorrotxategi PJ. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia, presentación de dos casos. *RevPediátr Aten Primaria* 22(Suppl 28): 125. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322020000200125&lng=es

12. Fueyo García P. El metabolismo fosfocálcico como predictor de agudizaciones e ingresos en la EPO. [Tesis]. Santander: Universidad de Cantabria; 2020 [acceso 04/08/2021]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/19399>
13. Velázquez Salgado R. Manual de prácticas bioquímica clínica. México. 2013-2017 [acceso 25/07/2021]:64-7. Disponible en: http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/MANUALBIOQUIMICACLINICA_10817.pdf
14. Navarro Despaigne D, Moro Álvarez MJ, Díaz Curiel M. Hiperfosfatemia familiar. Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. AnMedIntern. 2007 [acceso 28/07/2021];24:387-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007000800007&script=sci_arttext&tlng=en
15. Viñallonga X, Bonjoch C. Hiperfosfatemia en la infancia: interpretación y actitud diagnóstica. AnPediatrContin. 2011;9(3):176-80. DOI:[10.1016/S1696-2818\(11\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(11)70025-7).
16. Schonhaut L, Rocha A. Benign transient hyperphosphatasemia in infants, clinical series. Rev Chil Pediatr. 2017[acceso 07/08/2021];88(1):176-81. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&lr=&as_sdt=0%2C5&q=Benign+transient+hyperrphosphatasemia+in+infants%2C+clinical+series.&btnG=
17. Cruz Rodríguez C. Alteraciones de laboratorio en las enfermedades del aparato digestivo. En: Suardiá J, Cruz C, Colina A, editores. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 155-6.
18. González Conde OE, Bardají Pejenaute S, García Alonso E, Pugés Bria L, Gorrotxategi Gorrotxategi PJ. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia, presentación de dos casos. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2020[acceso 28/07/2021];(28):125. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1139-76322020000200125&script=sci_arttext&tlng=en
19. Martínez Cuevas E, Prieto Jimeno P, Martínez-Sancho I. Elevación brusca y espectacular de la fosfatasa alcalina: hiperfosfatemia transitoria de la infancia. Electron J Biomed. 2017 [acceso 04/08/2021];1:23-7. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2017/n1/martinezcuevas.html>
20. Echeverry A, Rodríguez Rincón J, Suescún Vargas MM, Pinzón Salamanca JM, Quiroga Carrillo M, Pereira Ospina R. Hiperfosfatemia: un hallazgo inesperado en el curso de una enfermedad respiratoria. Descripción de un caso pediátrico. Rev Argent EndocrinolMetab. 2020 [acceso 28/07/2021];57(2):49-53. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2017/n1/martinezcuevas.html>
21. Schonhaut L, Rocha A. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Serie Clínica. RevChilPediatr. 2017 [acceso 08/08/2021];88(1):169-75. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n1/art13.pdf>
22. Garrote de Marcos JM, Molina Arias M, Echávarri Olavarría F, Arregui Sierra A. Hiperfosfatemia transitoria benigna: Aportación de 20 nuevos casos. AnEspPediatr. 1996 [acceso 08/08/2021];44:112-6. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-2-6.pdf>
23. Herrera G, Selman B. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia, reporte de un caso. RevPedElec. 2019 [acceso 08/08/2021];16(2):18-21. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1021344?src=similardocs>
24. Stein P, Rosalki SB, Foo AY, Hjelm M. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: Clinical and biochemical features of 21 cases and literature review (case report).

Clin Chem 1987 [acceso 28/07/2021];33:313-8. Disponible en:
<https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/33/2/313/5653113>

25. Asami T, Gomi T, Uchiyama N. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatasemia: A report on three cases. *Acta Pediatr.* 1995 [acceso 08/08/2021]; 84:346-8. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13643.x>