

Hiperfosfatasemia en la infancia: interpretación y actitud diagnóstica

XAVIER VIÑALLONGA Y CRISTINA BONJOCH

Departament de Pediatria. Institut Universitari Dexeus. Barcelona. España.
xvinallonga@paidodex.com; cbonjoch@paidodex.com

Puntos clave

- Las fosfatasas alcalinas (FA) aumentan en los niños, en especial en las etapas de máximo ritmo de crecimiento, debido a la actividad osteoblástica del hueso.
- Los valores de FA encontrados en una analítica siempre deben compararse con las poblaciones de referencia en nuestro medio.
- A pesar de que en los niños la hiperfosfatasemia no suele tener una causa patológica, es importante conocer su origen, ya que puede ser el primer signo de una enfermedad grave.
- La interpretación clínica de la hiperfosfatasemia se basa en la anamnesis, la exploración física y las exploraciones complementarias, destinadas a descartar principalmente causas óseas y hepáticas.
- La hiperfosfatasemia transitoria de la infancia se caracteriza por un aumento aislado y reversible de las fosfatasas alcalinas séricas en ausencia de enfermedad ósea o hepática.

Introducción

El hallazgo casual de fosfatasas alcalinas (FA) elevadas en una analítica es un hecho relativamente frecuente ya que hasta un 31% de las muestras de laboratorio pueden presentar hiperfosfatasemia¹.

Determinar el origen de la hiperfosfatasemia es crucial para establecer el diagnóstico diferencial de sus posibles causas, ya que, aunque en la infancia suele ser fisiológica o traducir trastornos benignos, también puede ser el primer indicio de enfermedades graves.

Definición y fisiología

Las FA son un grupo de enzimas que se encuentran en la membrana celular de diferentes tejidos y catalizan la hidró-

lisis de un gran número de ésteres de fosfato inorgánico. Intervienen en el proceso de mineralización ósea, favoreciendo la precipitación del fosfato cálcico en los huesos; se considera que son un marcador de formación ósea. También inducen la fosforilación y desfosforilación hepáticas y la absorción de fosfatos en el intestino².

Existen diferentes isoenzimas que tienen propiedades similares pero que genéticamente son distintas. Estas isoenzimas son las FA de células germinales, las placentarias, las intestinales y las de tejidos inespecíficos que se encuentran en el hueso, hígado, pulmón, riñón, glándula suprarrenal y leucocitos³. Las FA inespecíficas comparten las mismas propiedades inmunológicas, pero tienen propiedades fisicoquímicas distintas. Las isoenzimas del hueso y del hígado son las predominantes; pueden ser medidas por diferentes técnicas, siendo la más utilizada la electroforesis.

En condiciones fisiológicas las FA óseas aumentan en los niños durante las etapas de crecimiento como traducción de la actividad osteoblástica del hueso. En la población pediátrica, la FA sérica total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la hepática. Así, en lactantes menores de 6 meses, especialmente en prematuros, pueden encontrarse cifras que triplican los valores normales de un adulto, mientras que a los 2 años de edad las duplican. En la etapa prepuberal se produce otro incremento, más precoz y menos intenso en las niñas, y al final de la pubertad se alcanzan los valores del adulto^{3,4}.

El mecanismo exacto por el cual las FA aumentan continúa sin aclarar, aunque provienen de tejidos cuyo metabolismo está alterado funcionalmente. Esta situación se puede encontrar cuando hay formación ósea y también en caso de obstrucción biliar.

Diagnóstico diferencial

Los valores de FA siempre deben compararse con los de la población de referencia en nuestro medio⁵ (tabla 1). Es importante tener presente que una elevación de las FA no

Tabla 1. Valores máximos de fosfatasa alcalina según la edad

Edad	FA (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	Mujer < 448
	Hombre < 936
> 18 años	Mujer < 240
	Hombre < 270

FA: fosfatasa alcalina.
Tomada de Sánchez Rodríguez et al⁵.

Tabla 3. Fármacos utilizados en pediatría que pueden originar hiperfosfatemia

Azatioprina	Griseofulvina
Anfotericina B	Ibuprofeno
Carbamacepina	Isoniazida
Clotrimazol	Metrotexato
Eritromicina	Morfina
Fenitoína	Nitrofurantoína
Fenobarbital	Oxacilina
Fenoximetilpenicilina	Proparacetamol
Gentamicina	Rifampicina
Glucocorticoides	

Adaptada de: <http://pfarmals.portalfarma.com> (web del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España).

siempre indica enfermedad y que, una vez descartadas las causas fisiológicas, debemos valorar el contexto clínico. Es posible que las demás determinaciones analíticas solicitadas ayuden a encontrar el origen de la hiperfosfatemia, pero, en muchas ocasiones, el resto de los valores analíticos son normales. En esta situación se investigarán las posibles causas de hiperfosfatemia (tabla 2), aplicando el siguiente esquema diagnóstico:

1. Anamnesis, dando relevancia a la presencia de datos sobre:

- Enfermedades óseas: antecedentes familiares, fracturas frecuentes e inexplicables, dolores óseos, etc.
- Enfermedades hepáticas: dolor en hipocondrio derecho, coluria, acolia, esteatorrea, prurito, etc.
- Enfermedades intestinales.
- Neoplasias: fiebre, anorexia, pérdida de peso, etc.

Tabla 2. Causas pediátricas de hiperfosfatemia

Óseas	Consolidación de fracturas
	Raquitismo
	Osteomalacia
	Infecciones
	Neoplasias y/o metástasis óseas
Hepáticas	Colestasis
	Enfermedad hepática intrínseca
	Infecciones hepáticas: CMV, VEB
	Neoplasias y/o metástasis hepáticas
Neoplasias	Enfermedades metabólicas
	Aplasia medular
	Leucemias
Intestinales	Linfomas
	Tumores testiculares
	Tumores ováricos
	Perforación intestinal
	Enfermedad inflamatoria intestinal
Otras	Malabsorción intestinal
	Linfoma intestinal
	Insuficiencia renal crónica con hiperparatiroidismo secundario
	Pancreatitis
	Sarcoidosis
	Amiloidosis
	Embarazo
Infartos (sobre todo en fase de curación) de: intestino, riñón, pulmón, miocardio, páncreas y bazo	
Fármacos (véase tabla 3)	
Hiperfosfatemia transitoria de la infancia	
Hiperfosfatemia familiar benigna	
Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente	
Enfermedad de Paget juvenil (hiperfosfatemia hereditaria o idiopática)	

CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr.

- Factores de riesgo de raquitismo: lactancia materna exclusiva, ingesta de menos de medio litro de leche o derivados lácteos al día, baja exposición solar, prematuridad, etc.
- Ingesta de fármacos (tabla 3).
- Embarazo.

2. Exploración física, prestando especial atención a signos de:

- Causas óseas: deformidades, inflamación, fracturas, raquitismo (arqueamiento de huesos largos, rosario costal).
- Causas hepáticas: hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia, etc.

3. Exploraciones complementarias: la analítica básica debe incluir hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucosa, urea, creatinina, colesterol, proteínas totales y albúmina. También se deben repetir las FA, analizando sus isoenzimas si es posible.

Si por la anamnesis y la exploración o por la determinación de isoenzimas se ha podido orientar el origen del aumento de FA, se pueden practicar las siguientes pruebas:

A. En caso de sospecha de enfermedad ósea:

- Calcio, fósforo, magnesio, 25-hidroxivitamina-D y parathormona en sangre.
- Calcio, fósforo e hidroxiprolina en orina.
- Radiografía de huesos largos y de cráneo, edad ósea y gammagrafía ósea.

B. En caso de sospecha de enfermedad hepática:

- AST, ALT, bilirrubina total y conjugada, γ -glutamiltansaminotransferasa, 5' nucleotidasa y serologías de hepatitis.
- Ecografía y/o tomografía computarizada (TC) abdominal.

Si no tenemos la posibilidad de determinar las isoenzimas, el método más práctico para descartar enfermedad hepática es la medición de enzimas hepáticas. La normalidad del perfil hepático lleva a investigar enfermedad ósea u otras causas de hiperfosfatemia.

En menores de 5 años con aumentos importantes pero aislados de FA el primer diagnóstico que se debe tener en cuenta es la hiperfosfatemia transitoria de la infancia, que se describe a continuación.

Hiperfosfatemias benignas

En la infancia es frecuente encontrar hiperfosfatemias sin ningún otro hallazgo. Estos casos suelen corresponder a entidades de buen pronóstico, como las siguientes:

Hiperfosfatemia transitoria de la infancia

La hiperfosfatemia transitoria de la infancia (HTI) es una entidad benigna y autolimitada, en la que se observa una desproporcionada y aislada elevación de las FA sin que exista enfermedad ósea o hepática asociada. Fue descrita en 1954 por Bach⁶.

Su prevalencia es desconocida aunque probablemente sea una entidad relativamente frecuente. Un estudio reciente establece una prevalencia de HTI del 2,8% en menores de 2 años⁷.

Se observa con más frecuencia en niños menores de 5 años. Casi la mitad de los casos se presentan en el segundo año de vida con una media de 16 meses⁸, aunque se ha descrito en niños mayores e incluso en adultos⁹. También se ha observado en gemelos^{8,10}.

Las FA se elevan una media de 4 a 5 veces por encima del límite superior normal según la edad, aunque se han descrito aumentos de hasta 30 veces el límite superior de referencia. Este incremento tan acentuado no se encuentra en otras enfermedades caracterizadas por hiperfosfatemia. Valores iguales o mayores a 6 veces el valor normal superior tienen un 95% de probabilidades de ser clasificados como HTI⁴.

La elevación de las FA es de carácter transitorio y acaba normalizándose espontáneamente, con una duración media de 12 semanas¹¹.

Existen unos criterios definidos por Kraut para diagnosticar la HTI²:

- Edad inferior a 5 años.
- Sintomatología acompañante inespecífica.
- Ausencia de enfermedad ósea y hepática.
- Elevación de las isoenzimas óseas y hepáticas.
- Normalización de las FA en 4 meses (aunque hay casos con recuperación a los 6 meses).

La HTI se ha descrito en niños sanos como hallazgo analítico casual, aunque también se ha citado en diferentes contextos clínicos como gastroenteritis, infección respiratoria, fallo de medro y asma. Con menos frecuencia se ha observado en niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus respiratorio sincitial, enterovirus y virus de Epstein-Barr (VEB), en trasplante renal, hepático y cardíaco, en niños que reciben quimioterapia por leucemia o linfoma y en niños con enfermedad neurológica (convulsiones, encefalitis, espasmos del llanto, etc.)^{3,4,8,11-14}.

Algunas series muestran más casos a finales de verano y principio de otoño, lo que podría indicar una etiología viral^{8,11}.

En la HTI se encuentra un aumento tanto de la fracción ósea como hepática de las FA, lo cual apoya el diagnóstico, aunque la que predomina es la ósea.

La patogenia no ha sido plenamente establecida pero se cree que incluye un aumento temporal de la liberación de FA en el hueso y en el hígado, así como un aumento de la sialilación de la enzima lo que reduce su depuración³.

Ante el hallazgo de un aumento importante de las FA se debe realizar la anamnesis, exploración física y analítica básica descritas anteriormente. Si todo es normal, en un niño sano puede establecerse el diagnóstico provisional de HTI. La actitud diagnóstica que proponemos se muestra en la figura 1. En caso de practicar exploraciones complementarias en estos pacientes no se hallan indicios de enfermedad ósea ni hepática. El retorno de los valores de las FA a la normalidad confirma el diagnóstico.

Es importante sospechar y saber reconocer la HTI a fin de evitar exploraciones complementarias costosas e innecesarias.

Hiperfosfatemia familiar benigna

Es un cuadro benigno, que se caracteriza por un aumento persistente de los valores séricos de las FA en varios miembros de la misma familia en ausencia de causa conocida de hiperfosfatemia. Se ha descrito una herencia autosómica dominante¹⁵.

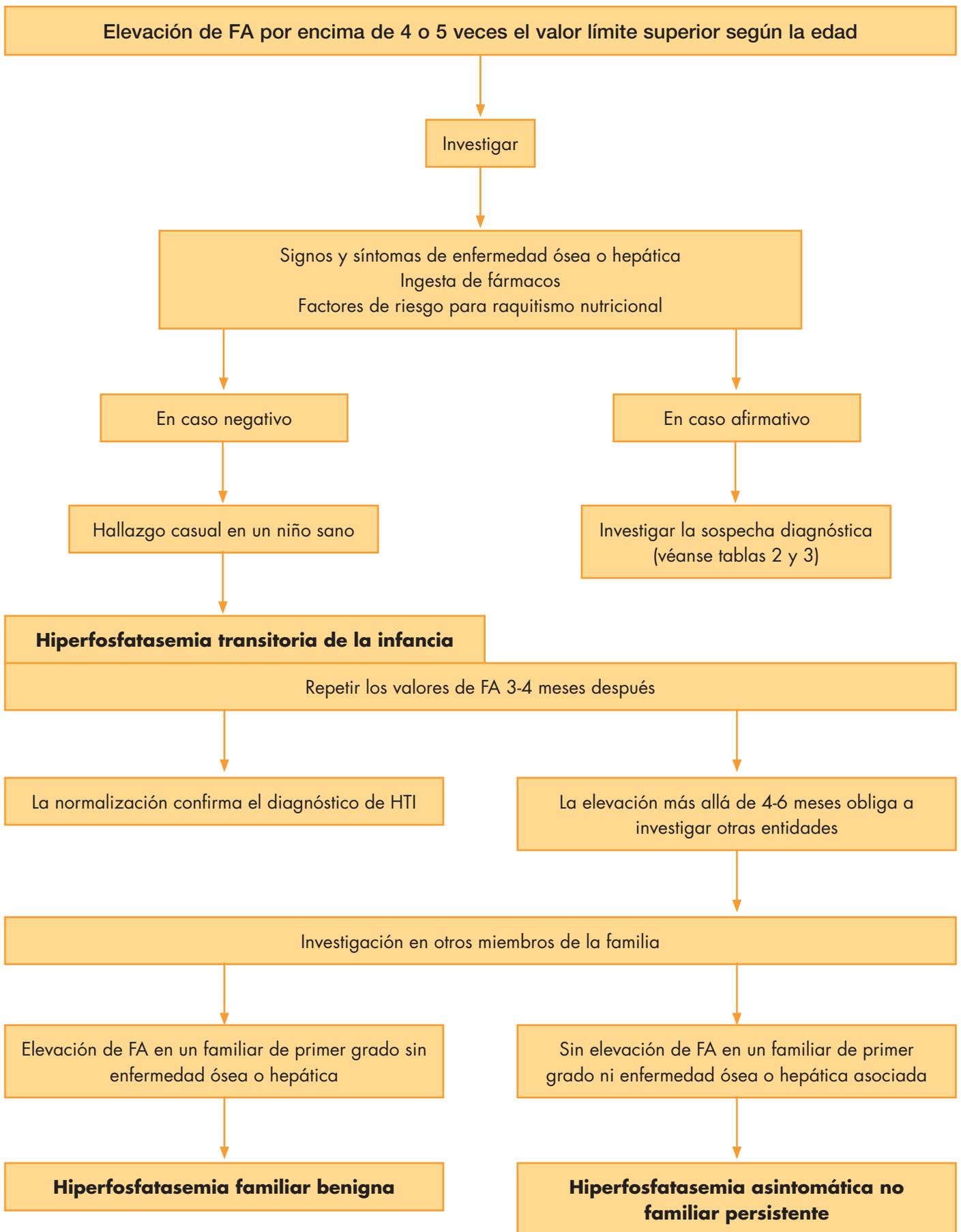


Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante una hiperfosfataseia en niños menores de 5 años. FA: fosfatasa alcalina; HTI: hiperfosfataseia transitoria de la infancia.

Se presenta con un aumento de la fracción hepática, ósea o intestinal, pero la que más frecuentemente se encuentra elevada es la intestinal, sobre todo en individuos con grupo sanguíneo B y O. El protocolo de estudio es el mismo que en la HTI, descartando enfermedad ósea y hepática, pero si el aumento de FA persiste más allá de los 4 meses se debería ampliar el estudio a los padres y hermanos.

Hiperfosfatasa asintomática no familiar persistente

Se trata de una entidad descrita por Asami et al¹⁶ en la que tampoco se observan signos clínicos o analíticos de enfermedad, predominan las isoenzimas óseas, no afecta a otros miembros de la familia y puede durar hasta 6-10 años. Como ocurre con la HTI se ha asociado a infecciones virales, infecciones respiratorias, enfermedades gastrointestinales, retraso pondoestatural y fármacos como cotrimoxazol y fenobarbital¹⁷⁻¹⁹. No se sabe si son entidades diferentes o distintas formas evolutivas del mismo proceso. En cualquier caso, también es benigna ya que no se han observado secuelas a largo plazo.

Conclusión

En la infancia las FA séricas están fisiológicamente aumentadas en relación con los valores del adulto. La hiperfosfatasa también puede asociarse a enfermedad, fundamentalmente ósea y hepática, aunque en la mayoría de casos el aumento aislado de las FA es de carácter benigno y transitorio.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. Navarro Despaigne D, Moro Alvarez MJ, Diaz Curiel M. Hiperfosfatasa familiar. Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. An Med Interna. 2007;24:387-9.
2. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. 13.ª edición. Madrid: Harcourt Brace España; 1997.
3. Fawaz R, Israel E. Transient hyperphosphatemia of infancy and early childhood. UptoDate [en línea] [consulta: 14 enero. 2011]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

4. Pace AE, Osinde ME. Hiperfosfatasa transitoria benigna de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. Arch Argent Pediatr. 1999;97:383-90.
5. Sánchez Rodríguez J, Soriano Suárez E, Girona Bastús R, Pérez Muñoz P, Viñets Gelada C. ¿Por qué aumentan las fosfatasa alcalinas? Aten Primaria. 2002;29:241-5.
6. Bach U. Das Verhalten der alkalischen Serumphosphatase bei Frühgeborenen, Rachitikern und Spasmophilen. Eur J Pediatr. 1954;74:593-609.
7. ●● Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatemia among healthy infants and toddlers. Pediatrics. 2009;124:703-9.
8. ●● Behulová D, Bzdúch V, Holesová D, Valisenková A, Ponec J. Transient hyperphosphatemia of infancy and childhood: study of 194 cases. Clin Chem. 2000;46:1868-9.
9. Riaño Galán I, Rey Galán C, Blanco Joglar J, Humayor Yáñez J, Vargas Zúñiga F. Hiperfosfatasa transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. An Esp Pediatr. 1993;38:370-1.
10. Sánchez Jacob M, Escudero Gutiérrez R, Bernardo Fernández T. Hiperfosfatasa transitoria de la infancia. Dos casos simultáneos en gemelos. An Esp Pediatr. 1991;35:365-6.
11. Dori N, Levi L, Stam T, Sukhotnik I, Shaoul R. Transient hyperphosphatemia in children revisited. Pediatr Int. 2010;52:866-71.
12. ●● Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. Am J Dis Child. 1985;139:736-40.
13. ●● Garrote de Marcos JM, Molina Arias M, Echavarrri Olavarría F, Arregui Sierra A. Hiperfosfatasa transitoria benigna: aportación de 20 nuevos casos. An Esp Pediatr. 1996;44:112-6.
14. Aguilera Albesa S, Rodríguez Estévez A, Díez López I, Botella Astorqui MP. Hiperfosfatasa transitoria asociada a espasmos del sollozo de tipo pálido. An Esp Pediatr. 2008;69:286-7.
15. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. Clin Chem. 1991;37:1449-52.
16. Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatemia: a report on three cases. Acta Paediatr. 1995;84:346-8.
17. Lewis JM. Persistent isolated hyperphosphatemia. South Med J 1987;80:788-90.
18. Jiménez Fernández F, Ramírez Parenterau S, Ortiz Movilla R, Martín Pérez C. Hiperfosfatasa asintomática no familiar persistente (HANP). Comunicación de un nuevo caso. An Esp Pediatr. 1999;50:531-4.
19. Casanova Bellido M, de Tapia Barrios JM, del Pozo Guisado N, Rico de Cos S. Hiperfosfatasa asintomática no familiar persistente. Comentarios a una observación. Vox Paediatrica. 2003;11:19-21.

Bibliografía recomendada

Fawaz R, Israel E. Transient hyperphosphatemia of infancy and early childhood. UptoDate [en línea]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Revisión actualizada de la hiperfosfatasa transitoria de la infancia.

Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatemia among healthy infants and toddlers. Pediatrics. 2009;124:703-9.

Artículo reciente, prospectivo, que analiza la prevalencia de la hiperfosfatasa transitoria de la infancia en niños menores de 2 años.

Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, Kaplan MM. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. Am J Dis Child. 1985;139:736-40.

Artículo que define los criterios diagnósticos de la hiperfosfatasa transitoria de la infancia.

Sánchez Rodríguez J, Soriano Suárez E, Girona Bastús R, Pérez Muñoz P, Viñets Gelada C. ¿Por qué aumentan las fosfatasa alcalinas? Aten Primaria. 2002;29:241-5.

Completa revisión sobre las distintas causas de hiperfosfatasa en distintas edades con un sencillo y claro enfoque diagnóstico.