

Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia

Raquel Martín Molina¹, Susana Viver Gómez²

¹CS Villa del Prado. Madrid. España

²CS Doctor Luengo Rodríguez. Móstoles. Madrid. España

PUNTOS CLAVE

- La fosfatasa alcalina (FA) presenta cifras variables según la edad, que deben compararse con las tablas de referencia.
- La FA aumenta especialmente en las etapas de mayor crecimiento debido a la actividad osteoblástica del hueso.
- Aunque la hiperfosfatemia en la infancia no suele tener una causa patológica, hay que descartar patología grave al diagnóstico, ya que podría ser el primer signo de presentación.
- El diagnóstico se basa en anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias, para descartar principalmente causas óseas y hepáticas.
- La hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTI) se caracteriza por un aumento aislado y reversible de la FA en ausencia de enfermedad ósea o hepática.

DEFINICIÓN

La FA se corresponde con un grupo de enzimas situadas en la membrana celular que intervienen en: precipitación del fosfato cálcico en los huesos, absorción de fosfatos por el intestino y síntesis de proteínas hísticas e hidrólisis de los ésteres fosfáticos del riñón y el hígado¹. Se detectan varias isoenzimas (codificadas por loci independientes) que, según el tejido en el que actúen, se dividen en: isoenzima ósea, hepática, intestinal, placentaria, renal y leucocitaria (fosfatasa alcalina granulocítica).

En la población pediátrica, en condiciones fisiológicas, la FA total está constituida en un 85% por la fracción ósea y en un 15% por la fracción hepática. La actividad de la enzima está aumentada desde el nacimiento hasta los 12 meses de vida. Posteriormente permanece estable con ligeros cambios hasta la adolescencia, etapa en la que nuevamente se produce un aumento de la actividad debido a la fracción ósea^{2,3}.

Hasta un 31% de las muestras de laboratorio de las analíticas pueden presentar hiperfosfatemia⁴. Conviene conocer los valores normales del laboratorio de referencia, pues valores seis veces mayores que el rango superior para la edad son diagnósticos de HTI con una probabilidad del 95%⁵.

En la [Tabla 1](#) se muestran los valores de referencia según edad y en la [Tabla 2](#) las causas más frecuentes de elevación de fosfatasa alcalina.

HIPERFOSFATASEMIA TRANSITORIA DE LA INFANCIA

La hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia (HTI) consiste en una elevación en plasma de la FA sin evidencia de patología ósea o hepática, de carácter transitorio y sin secuelas posteriores. La FA se eleva una media de cuatro a cinco veces, aunque se han descrito aumentos de hasta 30 veces el límite superior^{2,5,6}. Valores iguales o mayores a seis veces tienen un 95% de probabilidades de ser clasificados como HTI. Este incremento tan acentuado no se encuentra en otras enfermedades en las que hay hiperfosfatemia. La elevación de las FA es de

Cómo citar este artículo: Martín Molina R, Viver Gómez S. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2022;15(4):145-9.

Tabla 1. Valores máximos según edad de FA en nuestro medio. Tomada de Sánchez Rodríguez et al.¹

Edad	FA (U/l)	
1 día	<600	
2-5 días	<553	
6 días-6 meses	<1076	
7 meses-1 año	<1107	
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

carácter transitorio y se normaliza espontáneamente, con una duración media de 12 semanas⁷. Se ha descrito en niños sanos como hallazgo analítico casual, al igual que asociado a diversas patologías: gastroenteritis, infección respiratoria, fallo de medro y asma. Asimismo, otras infecciones como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus respiratorio sincitial, enterovirus y virus de Epstein-Barr (VEB), en trasplante renal, hepático y cardíaco, quimioterapia por leucemia o linfoma y enfermedad neurológica (convulsiones, encefalitis, etc.)^{3,4,9}.

Descrita por primer vez por Bach en 1954, el término se debe a Posen en 1977^{2,3}. En un estudio prospectivo de lactantes y preescolares sanos se encontró una prevalencia del 2,8% en menores de 2 años⁸. Casi la mitad de los casos se presentan en el segundo año de vida con una media de 16 meses⁹, aunque se ha descrito en niños mayores e incluso en adultos¹⁰. También se ha observado en gemelos⁹.

Tabla 2. Causas pediátricas de hiperfosfatemia. Modificada de Viñallonga et al.³

Óseas	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas • Raquitismo • Osteomalacia • Infecciones • Neoplasias y/o metástasis óseas • Displasias fibrosa • Síndrome de McCune-Albright
Hepáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Colestasis • Hepatopatías • Infecciones hepáticas: CMV, VEB • Neoplasias y/o metástasis hepáticas • Enfermedades metabólicas
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> • Aplasia medular • Leucemias • Linfomas • Tumores testiculares u ováricos
Intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Perforación intestinal • Enfermedad inflamatoria intestinal • Malabsorción intestinal • Linfoma intestinal
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • 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	Ver Tabla 3
Hiperfosfatemia transitoria de la infancia	
Hiperfosfatemia familiar benigna	
Hiperfosfatemia asintomática no familiar persistente	
Enfermedad de Paget juvenil (hiperfosfatemia hereditaria o idiopática)	

Tabla 3. **Criterios de Kraut**

Edad inferior a 5 años
Sintomatología acompañante inespecífica
Ausencia de enfermedad ósea y hepática
Elevación de las isoenzimas ósea y hepática
Normalización de las FA en 4 meses (hasta los 6 meses en algunos casos)

Existen unos criterios definidos por Kraut para diagnosticar la HTI (Tabla 3)⁸.

En la HTI se encuentra un aumento tanto de la fracción ósea como hepática de las FA, aunque la que predomina es la ósea. Ante el hallazgo de un aumento importante de las FA se debe realizar la anamnesis, exploración física y analítica básica. Si todo es normal, en un niño sano puede establecerse el diagnóstico provisional de HTI. El retorno de los valores de las FA a la normalidad confirma el diagnóstico.

HIPERFOSFATASEMIA BENIGNA FAMILIAR

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 dominante¹¹.

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^{3,4}.

HIPERFOSFATASEMIA ASINTOMÁTICA NO FAMILIAR PERSISTENTE

Se trata de una entidad descrita por Asami *et al.*¹² 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 ponderal y fármacos como cotrimoxazol y fenobarbital. 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.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Ante una elevación de FA, debemos hacer una correcta anamnesis y exploración encaminada a encontrar el origen, descartando:

- 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.
- 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...
- Ingesta de fármacos (Tabla 4).
- Embarazo.

En la exploración física completa es necesario prestar especial atención a signos de causas óseas como deformidades, inflamación, fracturas, raquitismo (arqueamiento de huesos largos, rosario costal) y causas hepáticas como hepatomegalia, ictericia, esplenomegalia, etc.

Tabla 4. **Fármacos utilizados en pediatría que pueden originar hiperfosfatemia. Adaptada del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España.**

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

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

La analítica debe incluir hemograma (descartar causa infecciosa, anemia, leucemias), velocidad de sedimentación globular, glucosa, urea, creatinina, colesterol, proteínas totales y albúmina (parámetros nutricionales). También se deben repetir las FA, analizando sus isoenzimas si es posible.

En caso de sospecha de enfermedad ósea, debe incluir 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 (de segundo nivel, en atención especializada).

En caso de sospecha de enfermedad hepática, incluir AST, ALT, bilirrubina total y conjugada (su aumento nos indica citólisis), γ -glutamiltanspeptidasa GGT (indica colestasis), 5' nucleotidasa y serologías de hepatitis. 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 hiperfosfataseemia. Ecografía y/o tomografía computarizada (TC).

CONCLUSIÓN

Es importante sospechar y saber reconocer la HTI a fin de evitar exploraciones complementarias costosas e innecesarias. En menores de 5 años con aumentos importantes, pero aislados de FA, el primer diagnóstico a tener en cuenta es la HTI.

CASO CLÍNICO

Lactante de 18 meses sana con fiebre de 48 horas de evolución y exantema petequial creciente en últimas 12 horas (Figura 1). Cuadro catarral asociado y diarrea leve.

Exploración física: T 38,5 °C, SatO₂ 98%. Buen estado general. Eupneica. Lesiones petequiales puntiformes en tórax y abdomen y alguna aislada en piernas. Auscultación cardiaca y pulmonar sin alteraciones. Signos meníngeos negativos. Orofaringe hiperémica sin exudados amigdalares. Resto, normal.

Dado el cuadro febril asociado a exantema petequial, se realizó una analítica con hemograma y reactantes de fase aguda compatibles con infección viral. Bioquímica con FA de 4881 U/l, GOT 33 U/l y GPT 17 U/l, bilirrubina 0,4 mg/dl.



Figura 1. Petequias en tórax y abdomen de la paciente.

En la consulta se reevalúa nuevamente a la paciente a las 24 horas, encontrándose afebril, con exploración física completa sin alteraciones, salvo petequias residuales. Control analítico con FA similar al previo y resto de valores normales (incluyendo calcio, fósforo, vitamina D y transaminasas), por lo que establece el diagnóstico provisional de hiperfosfataseemia transitoria idiopática (HTI) en contexto de viriasis autolimitada.

Los controles clínicos periódicos mostraron una exploración física completa, incluyendo musculoesquelética, normal.

A las 12 semanas, se observa una práctica normalización del valor (FA de 678 U/l), con resto de analítica normal, confirmando la sospecha diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Schonhaut L, Rocha A. Hiperfosfataseemia transitoria benigna de la infancia. *Serie Clínica. Rev Chil Pediatr*. 2017;88:169-75.

3. Viñallonga X, Bonjoch C. Hiperfosfatemia en la infancia: interpretación y actitud diagnóstica. *An Pediatr Contin.* 2011;9:176-80.
4. Navarro Despaigne D, Moro Álvarez MJ, Díaz Curiel M. Hiperfosfatemia familiar. Reporte de un caso y consideraciones diagnósticas. *An Med Interna.* 2007;24:387-9.
5. Pace AE, Osinde ME. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Una aproximación diagnóstica racional. *Arch Argent Pediatr.* 1999;97:383-90.
6. Francisca Herrera G, Cathia Selman B. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. Reporte de un caso Chile. *Rev Ped Elec.* 2019;16:18-21.
7. Garrote de Marcos JM, Molina Arias M, Echávarri Olavarría F, Arregui Sierra A. Hiperfosfatemia transitoria benigna: aportación de 20 nuevos casos. *An Esp Pediatr.* 1996;44:112-6.
8. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of transient hyperphosphatemia among healthy infants and toddlers. *Pediatrics.* 2009;124:703-9.
9. Behúlová 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.
10. Riaño Galán I, Rey Galán C, Blanco Joglar J, Humayor Yáñez J, Vargas Zúñiga F. Hiperfosfatemia transitoria de la infancia: dos nuevos casos a una edad inusual. *An Esp Pediatr.* 1993;38:370-1.
11. 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.
12. Asami T, Gomi T, Uchiyama M. Persistent non-familial asymptomatic hyperphosphatemia: a report on three cases. *Acta Paediatr.* 1995;84:346-8.
13. Ortega Páez E, García Puga JM. Hiperfosfatemia transitoria benigna de la infancia. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2012;5:91-5.
14. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatemia of intestinal origin: report of two cases and brief review of the literature. *Clin Chem.* 1991;37:1449-52.