

Artículo original

## Frecuencia de la hipofosfatasa en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020

Vladimir González López <sup>1</sup>, Erika Torrijos Castañeda  <sup>2</sup>, Andrea Escobar Patrón <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Subred del suroccidente de Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, Hospital El Tintal, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** González-López V, Torrijos-Castañeda E, Escobar-Patrón A. Frecuencia de la hipofosfatasa en la población infantil de la subred integrada de los servicios de salud del suroccidente de Bogotá entre el 2018 y el 2020. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e704. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.704>

Recibido: 21/Noviembre/2021

Aceptado: 25/Abril/2022

Publicado: 19/Julio/2022

### Resumen

**Contexto:** la fosfatasa alcalina está involucrada en procesos orgánicos indispensables para la supervivencia y aunque se conoce la significancia patológica de su elevación, las implicaciones clínicas de sus bajos niveles son poco reconocidas en la práctica clínica diaria, a pesar de que su asociación se encuentra descrita con diferentes entidades clínicas como lo son: desnutrición, hipotiroidismo, anemia, enfermedades de depósito hepático e incluso errores innatos del metabolismo como lo es la hipofosfatasa.

**Objetivo:** el propósito de este estudio es determinar la frecuencia de la hipofosfatasa en la población infantil menor de 18 años en la subred del suroccidente de Bogotá entre los años 2018 y 2020 y describir sus características demográficas y clínicas.

**Metodología:** estudio observacional de corte transversal que analizó 1062 historias clínicas correspondientes a las FAL en menores de 18 años en un periodo de dos años.

**Resultados:** la frecuencia de hipofosfatasa fue de 4,3% con un IC de 95% (3,1%-5,6%), en el sexo femenino fue de 3,5% y en el masculino de 5,4%, con una P de 0,124. El grupo etario afectado fueron los menores de 10 años, con una frecuencia del 10%. Los principales diagnósticos relacionados con hipofosfatasa fueron desnutrición, talla baja y alteraciones de la función renal.

**Conclusiones:** la hipofosfatasa tiene una frecuencia baja en nuestra población pediátrica, lo cual se correlaciona con estudios realizados internacionalmente. Los diagnósticos principales relacionados con hipofosfatasa son concordantes con los descritos en la literatura, como son la desnutrición y la talla baja. A pesar de que la hipofosfatasa es rara, en nuestra población se diagnosticó un caso y existe otro caso sospechoso.

**Palabras clave:** fosfatasa alcalina, hipofosfatasa, hipofosfatasa, talla baja, desnutrición, mineralización ósea.

### Destacados

- Este es el primer estudio de frecuencia de hipofosfatasa en población pediátrica de Bogotá.
- Hay entidades clínicas posiblemente relacionadas con hipofosfatasa infantil en un hospital público de Bogotá.
- Se establece una distribución de frecuencia de hipofosfatasa por sexo y edad, en población infantil, de un hospital público de Bogotá.

 **Correspondencia:** Erika Torrijos Castañeda, calle 10#86-58, Hospital El Tintal, Bogotá, Colombia.

Correo-e: [u15900413@unimilitar.edu.co](mailto:u15900413@unimilitar.edu.co)

## Frequency of hypophosphatasemia in the child population of the integrated subnet of the southwestern health services of Bogotá between 2018 and 2020

### Abstract

**Background:** Alkaline phosphatase is involved in essential organic processes for survival; Although the pathological significance of its elevation is known, the clinical implications of its low levels are little recognized in daily clinical practice, despite the fact that its association with different clinical entities has been described, such as: malnutrition, hypothyroidism, anemia, chronic diseases. liver deposition and even inborn errors of metabolism such as hypophosphatasia.

**Purpose:** The purpose of this study is to determine the frequency of hypophosphatasemia in the child population under 18 years of age in the southwestern subnetwork of Bogotá between 2018 and 2020 and to describe its demographic and clinical characteristics.

**Methodology:** Observational, cross-sectional study that analyzed 1062 medical records corresponding to FAL in children under 18 years of age over a two-year period.

**Results:** The frequency of hypophosphatasemia was 4.3% with a 95% CI (3.1%–5.6%). In females it was 3.5% and in males 5.4%, with a P of 0.124. The age group affected was those under 10 years of age, with a frequency of 10%. The main diagnoses related to hypophosphatasemia were malnutrition, short stature, and impaired renal function.

**Conclusions:** Hypophosphatasemia has a low frequency in our pediatric population, which correlates with studies carried out internationally. The main diagnoses related to hypophosphatasemia are consistent with those described in the literature, such as malnutrition and short stature. Although hypophosphatasia is rare, one case was diagnosed in our population and there is one suspected case.

**Keywords:** alkaline phosphatase, hypophosphatasemia, hypophosphatasia, short stature, malnutrition, bone mineralization.

### Highlights

- This is the first study of the frequency of hypophosphatasemia in the pediatric population of Bogotá.
- There are clinical entities possibly related to infantile hypophosphatasemia in a public hospital in Bogotá.
- A frequency distribution of hypophosphatasemia by sex and age is established in the pediatric population of a public hospital in Bogotá.

### Introducción

La fosfatasa alcalina (FAL) hace parte de una gran familia de enzimas diméricas, confinadas a la superficie celular en forma de glicoproteína unida a la membrana de múltiples tipos celulares (procariotas y eucariotas), ampliamente distribuida en la naturaleza, a excepción de algunas plantas. Esta hidroliza ésteres de monofosfato a un pH alto con la liberación de fosfato inorgánico y, en los humanos, puede clasificarse en al menos cuatro isoformas específicas de tejido: placentaria, intestinal, hígado/hueso/riñón y la de células germinales, al menos las primeras tres son completamente indistinguibles por métodos estructurales, bioquímicos o inmunológicos (1, 2).

La FAL está codificada por una familia de cuatro genes en tres loci diferentes. Dos

loci (ALPI y ALPP) en 2q37.1 codifican tres isoenzimas específicas de tejido (intestinal, placentaria y células germinales), y un locus (ALPL) en 1p36.12 codifica la FAL más abundante, llamada inespecífica tisular (TNSALP) y se expresa en el hueso, el hígado y el riñón, y también en el SNC, fibroblastos y otros tipos de células (1, 2, 3).

Su isoforma inespecífica de tejido (TNSALP) es de gran importancia, ya que se reconoce que cumple una función fundamental en el proceso de mineralización ósea y, aunque no es el único factor involucrado en este importante proceso, su deficiencia puede causar una desregulación en la formación normal de hueso en los niños, lo cual ha suscitado mayor interés clínico de forma reciente (2, 3).

A menudo, esta forma parte de la batería diagnóstica de múltiples patologías en las que se encuentra elevada y que puede corresponderse con alteraciones en múltiples sistemas, lo que le confiere su característica ubicua; sin embargo, no existe esta misma claridad al abordar un paciente que se comporta con niveles bajos, a lo cual se denomina: hipofosfatase (3, 4).

La hipofosfatase se describe cada vez con mayor frecuencia, tanto en pacientes adultos como en la población pediátrica. Se han realizado estudios internacionales que, si bien indican una posible frecuencia de presentación en alrededor del 1%, esta estimación se correlaciona con el desconocimiento de este hallazgo como una condición anormal y la subestimación de sus implicaciones clínicas y fisiopatológicas, por

lo que existe una descripción insuficiente en la literatura actual y no se cuenta con información clara con respecto a esto (6, 7).

Actualmente, se han asociado condiciones y patologías multisistémicas que cursan con niveles bajos de FAL, lo cual se encuentra mejor tipificado en los adultos, en quienes se describen comorbilidades como hipotiroidismo, traumas, cirugías mayores, neoplasias y enfermedad de Cushing (3, 5); sin embargo, en la población pediátrica se desconoce como un hallazgo de alerta que puede implicar incluso la presencia de un error innato del metabolismo, por lo cual es fundamental que los profesionales de la salud estén sensibilizados en su detección oportuna, reconociendo los valores normales que han sido determinados para cada rango de edad, agrupados en diferentes categorías como lo muestra la tabla 1.

**Tabla 1.** Valores de referencia de fosfatasa alcalina en U/L para pacientes menores de 18 años

Rango de edad	Mujeres	Hombres
0-14 días	90 - 273	90 - 273
15 días a < 1 año	134-518	134-518
1 a < 10 años	156-369	156 - 369
10 a < 13 años	141-460	141-460
13 a < 15 años	62 -280	127 -517
15 a < 17 años	54 -128	89- 365
17 a < 19 años	48 - 95	59-164

**Fuente:** elaboración propia con adaptaciones de (4).

Nuestro principal interés con este estudio es informar sobre la frecuencia de los niveles bajos de FAL, ya que no solo los niveles altos nos deben alertar, sino también los bajos, dado que estos pueden denotar la presencia de condiciones patológicas subyacentes, cuya detección temprana

y seguimiento impactan de forma positiva en el paciente. Por otro lado, con el desarrollo del estudio se busca aportar a la epidemiología local, ya que no existen datos actualmente disponibles en Colombia.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo corte transversal que incluyó a todos los pacientes a quienes les tomaron FAL entre el 01 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020, menores de 18 años que consultaron a la subred integrada de servicios de salud del suroccidente ESE, incluyendo atención por urgencias, hospitalización, cuidados intensivos y ambulatoria. Las variables que se midieron en el estudio fueron: edad, género, diagnóstico principal y asociado mediante CIE-10, nivel de fosfatasa alcalina, peso al nacer y nivel socioeconómico.

Para lograr estimar la frecuencia, se tuvieron en cuenta todos los resultados de FAL reportados en el laboratorio de la subred del suroccidente ESE entre los años 2018 y 2020 en menores de 18 años, excluyéndose las historias clínicas relacionadas de las que no se pudieran extraer todas las variables indicadas. Toda la información se registró, almacenó y se recuperó mediante el uso de una matriz de datos especialmente diseñada para este estudio. Los datos recolectados se resumieron para el análisis descriptivo por medio de tablas y los datos se agruparon teniendo en cuenta las características demográficas y basales, las medidas de seguimiento, la clasificación de la enfermedad y las pautas de tratamiento.

Las variables cuantitativas se analizaron mediante medianas de frecuencia, tendencia central y dispersión; y los datos categóricos mediante proporciones (prevalencia de punto).

Los supuestos de distribución normal en las variables de razón fueron evaluados con el test no paramétrico de Shapiro-Wilk. Los análisis bivariados entre variables categóricas se realizaron con el estadístico de Chi<sup>2</sup> para independencia en tablas de 2x2. Cuando no se cumplieron los supuestos para el cálculo del estadístico de Chi<sup>2</sup> se utilizó la prueba exacta de Fisher.

La comparación de peso al nacer con respecto a la presencia o no de FAL baja o alta, se realizó a través de la U de Mann-Whitney. En el contraste de hipótesis se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron con el software licenciado Stata V.14.0 y SPSS versión 22.

## Resultados

Se encontraron un total de 1076 pacientes, de los cuales se excluyó a 14 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión, para un total de 1062 pacientes analizados.

La mayoría perteneció al género femenino, correspondiendo a un 51,6% (548), siendo el 46,9% (498) del género masculino y en un 1,5% (16) de los casos no se encontró registro de este punto en la historia clínica. La edad promedio fue de 89 meses, con una desviación estándar de  $\pm 85$  meses y de acuerdo con la información suministrada en el registro de los pacientes, el 99,7% (1059) pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, entendido como grupo A y B del Sisbén IV (tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de FAL con respecto al sexo

Parámetro		Valor absoluto	Porcentaje	Intervalo de confianza
Sexo	No definido	16	1,5	0,8-2,2
	Masculino	498	46,9	43,9-49,9
	Femenino	548	51,6	48,6-54,6

<b>Fosfatasa baja</b>	Ausencia	1016	95,7	94,4-96,9
	Presencia	46	4,3	3,1-5,6
<b>Fosfatasa alta</b>	Ausencia	635	59,8	56,8-62,7
	Presencia	427	40,2	37,3-43,2
<b>Fosfatasa normal</b>	Ausencia	589	55,5	52,5-58,5
	Presencia	473	44,5	41,5-47,5
<b>Bajo peso al nacer</b>	Ausencia	180	16,9	14,7-19,2
	Presencia	347	32,7	29,9-35,5
	No informado	535	50,4	47,4-53,4
<b>Bajo nivel socioeconómico</b>	Bajo	1059	99,7	99,4-100,0
	No informado	3	0,3	0,0-0,6

**Fuente:** elaboración propia.

La frecuencia de hipofosfatasemia fue de 4,3% con un IC de 95% (3,1%-5,6%). La frecuencia calculada para niveles de fosfatasa alcalina elevados fue de 40,2%, con un IC de 95% (37,3%-43,2%) y la frecuencia para niveles de fosfatasa alcalina normales en las muestras tomadas fue de 44,5% con un IC de 95%.

En cuanto a la frecuencia por género se pudo determinar que los niveles bajos de fosfatasa alcalina para el sexo femenino fueron de 3,5% y en el masculino de 5,4%, con una P de 0,124. Se realizó un cálculo de frecuencia también en niveles elevados de fosfatasa alcalina, encontrando para el sexo masculino un porcentaje de 36,5% y para el femenino de 43,4% con una P de 0,023.

Para realizar el estudio de frecuencia de niveles de fosfatasa alcalina desglosada por edad se agruparon los pacientes en las categorías que se tienen en cuenta en la tabla de valores de referencia, tomados del estudio realizado por Colantonio *et al.* (4), que se describieron

previamente en detalle en la tabla 1, siendo más frecuente la hipofosfatasemia en los menores de 10 años de vida, con un valor correspondiente al 10% (tabla 3); mientras que para los niveles de fosfatasa alcalina alta se encontró la mayor frecuencia en el grupo de los 0 a los 30 días de vida, con un porcentaje de 75,6% y, finalmente, los niveles normales fueron más frecuentes en el grupo cuyas edades estaban comprendidas entre 10 años y menores de 13 años, con un porcentaje de 85,4%.

Los principales diagnósticos relacionados con hipofosfatasemia fueron: desnutrición severa, talla baja, prematurez, desnutrición moderada e insuficiencia renal (tabla 4). Finalmente, en los pacientes analizados se determinó que el 32% de ellos presentó bajo peso al nacer con un IC entre 29,9% y 35,5%, definido como el criterio establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir, peso inferior a 2500 gramos.

**Tabla 3.** Distribución de FAL por edad

Categoría de edad	Niveles de Fosfatasa Alcalina					
	Baja		Normal		Alta	
1 (< 1 mes)	n.4	8,7%	n.187	77,3%	n.183	75,6%
2 (1 mes a < 1 año)	n.8	17%	n.24	30%	n.16	20%
3 (1 año a < 10 años)	n.28	60%	n.91	29,8%	n.63	20,7%
4 (10 a < 13 años)	n.4	8,7%	n.18	14,6%	n.14	11,4%
5 (13 a < 15 años)	n.2	4,3%	n.34	31,2%	n.32	29,4%
6 (15 a < 18 años)	n.0	0,0%	n.119	58,6%	n.119	58,6%

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 4.** Principales diagnósticos relacionados con hipofosfatasaemia

Diagnósticos principales relacionados con la solicitud de FAL	N	%
P073 Otros recién nacidos pretérmino	219	20,61%
R104 Dolor abdominal	218	20,53%
k359 Apendicitis aguda	39	3,67%
E343 Baja talla	34	3,20%
K808 Otras colelitiasis	33	3,11%
N390 Infección de vías urinarias	30	2,82%
E039 Hipotiroidismo	23	2,17%
E440 Desnutrición proteico-calórica moderada	22	2,07%
N179 Insuficiencia renal aguda	20	1,88%
J219 Bronquiolitis aguda	15	1,41%
N258 Función tubular alterada	14	1,32%
B150 Hepatitis A aguda	11	1,04%

**Fuente** de elaboración: propia.

## Discusión

En este estudio logramos evidenciar que la frecuencia general de hipofosfatasemia fue de 4,3% (46/1062), durante un periodo correspondiente a dos años. Queremos resaltar que fueron utilizados puntos de corte individualizados de acuerdo con la edad y el sexo, lo cual permitió hacer la determinación de anormalidad con mayor certeza.

Actualmente existe un estudio publicado en Turquía, donde se estudió la prevalencia de hipofosfatasemia que fue reportada en 0,9% al realizar la evaluación y el seguimiento de 130.430 pacientes, estableciendo sus propios puntos de corte institucionales para realizar la evaluación (10).

Los datos anteriores son congruentes con la baja frecuencia de presentación encontrada en nuestro trabajo, la pequeña variación con respecto a lo reportado internacionalmente puede ser secundaria a la divergencia en los puntos de corte tomados en cada estudio, esto específicamente con respecto al estudio de Turquía, así como diferencias genéticas entre las poblaciones e incluso diferencias en estado y hábitos nutricionales.

Se realizó un estudio similar en Argentina, el cual buscó determinar la proporción de pacientes atendidos en un intervalo de tres años, en el servicio de Endocrinología de una institución pediátrica en Buenos Aires que tenía niveles de FAL disminuidos, estableciendo arbitrariamente un corte de 100 U/L, el cual fue hallado en 938 niños y que corresponde al 18% de los pacientes estudiados, que al comparar con los valores de referencia establecidos por Colantonio *et al.* (4), reportó únicamente a 37 pacientes con niveles bajos de acuerdo a su grupo de edad (11).

A la luz de los valores individualizados por sexo y edad, se encontró una mayor frecuencia de hipofosfatasemia desde el primer año de vida hasta los menores de 10 años, esto en probable relación a la mayor presencia en este momento vital, tanto de alteraciones en el crecimiento y metabolismo óseo, como a la presencia de desnutrición infantil y comorbilidades como trastornos de la función renal que se detectan con frecuencia en

nuestra subred y que se correlaciona con la alta vulnerabilidad social de esta población.

Se encontró una frecuencia superior en el sexo masculino, sin embargo, por muy poca diferencia con su contraparte, por lo cual consideramos que no existe un argumento estadísticamente significativo para establecer una asociación entre un género en particular y los niveles bajos de FAL.

Se pudo concluir, además, que la frecuencia calculada de niveles de fosfatasa alcalina altos fueron de 43,4%, con una distribución de género superior para el sexo femenino y con una frecuencia individual por categoría de edad mayor para el grupo de menores de un año, esto explicado por la alta prevalencia de recién nacidos pretérmino atendidos en la subred y su relación con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad metabólica ósea, como lo son el bajo peso al nacer (como se describe en nuestro estudio) y la sepsis neonatal.

## Conclusión

Recomendamos siempre al personal de salud tener claridad sobre los valores correspondientes al límite inferior de la FAL, discriminado por edad y género para un adecuado diagnóstico de hipofosfatasemia y sus posibles implicaciones clínicas.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de financiación para la realización de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- [1] Sharma U, Pal D, Prasad R. Alkaline Phosphatase: An Overview. *Int J Clin Biochem Res.* 2013;29(3):269–78. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [2] Khan A, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, *et al.* Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporosis Int.* 2019;30(9):1713–22. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04921-y>
- [3] Bayramli R, Cevlik T, Guran T, Atay Z, Bas S, Haklar G, *et al.* Clinical Significance of Hypophosphatasemia in Children. *Calcif Tissue Int.* 2020 jun.;106(6):608–15. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00677-4>
- [4] Colantonio D, Kyriakopoulou L, Chan M, Daly C, Brinc D, Venner A, *et al.* Closing the Gaps in Pediatric Laboratory Reference Intervals: A CALIPER Database of 40 Biochemical Markers in a Healthy and Multiethnic Population of Children. *Clin Chem.* 2012;58(5):854–68. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177741>
- [5] Estey M, Cohen A, Colantonio D, Chan M, Marvasti T, Randell E, *et al.* CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem.* 2013;46(13–14):1197–219. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.04.001>
- [6] Rathbun J. Hypophosphatasia. *Am J Dis Child.* 1948;75(6):822. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1948.02030020840003>
- [7] Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio J, Gómez-Gerique J, Ruiz Pérez V, Heath K, *et al.* Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med.* 2016;29:40–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.019>
- [8] Rockman-Greenberg C. Hypophosphatasia. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;380–8.
- [9] Whyte MP. Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing Hypophosphatasia and the Role of Alkaline Phosphatase in Skeletal Mineralization, *Endocr Rev.* 1994;4:439–61. <https://doi.org/10.1210/er.15.4.439>
- [10] Saraff V, Narayanan V, Lawson A, Shaw N, Preece M, Högl W. A Diagnostic Algorithm for Children with Low Alkaline Phosphatase Activities: Lessons Learned from Laboratory Screening for Hypophosphatasia. *J Pediatr.* 2016;172:181–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.045>
- [11] Rodríguez M, Hamilton I. Niveles bajos de fosfatasa alcalina en niños, Revisión retrospectiva. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires).* 2018;60(270):236–43.