

¿Por qué aumentan las fosfatasas alcalinas?

J. Sánchez Rodríguez, E. Soriano Suárez, R. Girona Bastús, P. Pérez Muñoz y C. Viñets Gelada

Por muchas y variadas causas el hallazgo de una hiperfosfatemia en una analítica es relativamente frecuente, y su trascendencia, muy variable. Suele ser el médico de atención primaria quien detecta y habitualmente diagnostica la causa. Por ello es conveniente conocer sus posibles orígenes. Las fosfatasas alcalinas (FA) son un grupo de enzimas situadas en la membrana celular que intervienen a diferentes niveles en situación fisiológica:

- Precipitación del fosfato cálcico en los huesos.
- Absorción de fosfatos por el intestino.
- Síntesis de proteínas hísticas e hidrólisis de los ésteres fosfáticos del riñón y el hígado.

En el suero humano existen las isoenzimas ósea, hepática, intestinal, placentaria, renal y leucocitaria (fosfatasa alcalina granulocítica)¹⁻³. En condiciones normales y en ausencia de embarazo, se producen casi por partes iguales del sistema hepatobiliar y del sistema óseo. Algunos tumores pueden producir una isoenzima igual o similar a la placentaria (isoenzima de Regan)^{2,4-8}, y

otros similar a la intestinal⁹⁻¹¹. Será primordial localizar el origen de la hiperfosfatemia para poder establecer el diagnóstico diferencial, ya que puede ser el primer hallazgo de patologías graves⁹.

Disponemos de varios métodos para determinar las distintas isoenzimas, que aprovechan sus diferentes propiedades para identificarlas: la isoenzima hepática es termoestable y resiste el efecto de la urea, al contrario de lo que ocurre con la de origen óseo. La fracción ósea es termolábil. También la isoenzima placentaria y la tumoral son termoestables. La electroforesis suele ser el método más usado.

Los valores normales de FA sanguínea en nuestro medio, con la muestra a 37 °C, se muestran en la tabla 1.

Etiología

Existen numerosas causas responsables de un incremento de la fosfatemia. Expondremos las más habituales.

Fisiológicas

Edad. Durante el período de crecimiento las elevaciones deben considerarse normales hasta 3-4 veces por encima del valor de referencia. Este incremento es debido a la actividad osteoblástica en el hueso. En mayores de 60 años, elevaciones de la fracción ósea hasta el 30% pueden considerarse normales y se deben al proceso de involución ósea.

Embarazo. Principalmente durante el tercer trimestre, la isoenzima responsable del aumento es de origen placentario.

TABLA 1 Valores normales de fosfatasas alcalinas en nuestro medio

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	
Mujer	< 448
Varón	< 936
> 18 años	
Mujer	< 240
Varón	< 270

ABS Girona-4. Girona. España.

Correspondencia:
Jesús Sánchez Rodríguez.
C/ Roques Altés, 11, 3.º.
17007 Girona. España.

Correo electrónico:
jsanchez@chicole.com

LECTURA RÁPIDA

Introducción

En el suero humano existen las isoenzimas ósea, hepática, intestinal, placentaria, renal y leucocitaria. En condiciones normales y en ausencia de embarazo, se producen casi por partes iguales del sistema hepatobiliar y del sistema óseo. Será primordial localizar el origen de la hiperfosfatemia para poder establecer el diagnóstico diferencial, ya que puede ser el primer hallazgo de patologías graves.

Etiología

Existen numerosas causas responsables de un incremento de la fosfatemia.

- Fisiológicas

Edad

Durante el período de crecimiento las elevaciones deben considerarse normales hasta 3-4 veces por encima del valor de referencia.

LECTURA RÁPIDA

Embarazo

Principalmente durante el tercer trimestre.

Hiperfosfatemia benigna familiar.

Aumento persistente de las FA en miembros de una misma familia en ausencia de patología o causa clara de hiperfosfatemia.

• Óseas

Fracturas, tumores primarios y metastásicos, osteomielitis, enfermedad de Paget, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario y secundario.

• Neoplásicas

Algunos tumores pueden producir isoenzimas tumorales: pulmonar, testicular (seminoma), ovárico (tumores mucinosos y mesonéfricos), prostático, laríngeo, pancreático, colon/recto, gástrico y linfoma intestinal.

Enfoque diagnóstico y actuación

Una vez descartadas las causas fisiológicas y las más evidentes del aumento (fracturas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto pulmonar), repetiremos la determinación analítica pasadas 3 semanas.

TABLA 2 Causas de hiperfosfatemia de origen hepático

Causas extrahepáticas	Causas intrahepáticas
Coledocolitiasis	Colestasis familiar:
Estenosis biliares postoperatorias	Síndrome de Alagille
Colangiocarcinoma	Enfermedad de Byler
Colangitis esclerosante primaria y secundaria	Síndrome de Aagaens
Enfermedades pancreáticas	Colestasis neonatal
Neoplasia	Virus (rubéola, CMV, VHS)
Pancreatitis crónica	Toxoplasma gondii
Tumores ampulares	Enfermedades metabólicas (déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia, etc.)
Quistes del colédoco	Hepatopatías
Divertículo duodenal periampular	Cirrosis
Hemobilia	Cirrosis biliar primaria
Metástasis sobre hilio hepático	Hepatitis viral
Infecciones	Hepatitis alcohólica
Tuberculosis	Tumores primarios o metastásicos
Áscaris	Colangitis esclerosante primaria
Cándidas	Nutrición parenteral total
	Infecciones y sepsis
	Colestasis intrahepática del embarazo
	Colestasis intrahepática benigna recurrente
	Ductopenia idiopática del adulto
	Miscelánea (amiloidosis, sarcoidosis, trasplante hepático, Hodking)

Hiperfosfatemia benigna familiar. Aumento persistente de las FA en miembros de una misma familia en ausencia de patología o causa clara de hiperfosfatemia. Es poco frecuente y de naturaleza hereditaria (autosómica dominante). El aumento puede ser

ocasionado tanto por la fracción ósea como por la intestinal¹²⁻¹⁵.

Hepáticas

Se resumen en la tabla 2¹⁶.

Óseas

Fracturas, tumores primarios y metastásicos, osteomielitis, enfermedad de Paget, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario y secundario. Los hallazgos analíticos, tanto en sangre como en orina, de estas entidades clínicas se señalan en la tabla 3.

TABLA 3 Otros datos analíticos en diagnóstico diferencial de hiperfosfatemia de origen óseo

	Paget	OSMA	HPTP	HPTS	Tumor
Sangre					
Ca	N	↓	↑	N o ↑	N o ↑
P	N	↓	↑	N	N
Orina					
Ca	↑	↓	↑	N	N o ↑
P	N	↓	↓	N	N
Hidroxirolina orina	↑	↑	N o ↑	↑	↑

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

Fosfatasa alcalina granulocitaria

Se resumen en la tabla 4.

Neoplásicas

Algunos tumores pueden producir isoenzimas tumorales: pulmonar, testicular (seminoma), ovárico (tumores mucinosos y mesonéfricos)⁵, prostático, laríngeo, pancreático, colon/recto, gástrico y linfoma intestinal^{2-4,10,11}.

TABLA 4 Etiologías de aumento de fosfatasas alcalinas granulocitarias

Aplasia medular
Mielofibrosis idiopática
Brote blástico de LMC
Policitemia vera
Leucemias agudas
Enfermedad de Hodgking
Tricoleucemias
Urticarias
Infecciones (reacción leucemoide)
Neoplasias
Embarazo
Progestágenos
Glucocorticoides

LMC: leucemia mieloide crónica.

Miscelánea

Los más importantes se presentan en la tabla 5.

Enfoque diagnóstico y actuación

Tras el hallazgo casual de hiperfosfatase-mia, y una vez descartadas las causas fisiológicas y las más evidentes del aumento (fracturas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto pulmonar), repetiremos la determinación analítica pasadas 3 semanas. Paralelamente haremos hincapié en la historia clínica y la exploración física.

TABLA 6 Fármacos potencialmente causantes de hiperfosfatase-mia

Acetoheximida	Eritromicina	Levodopa	Papaverina
Albumina	Etilfenacemida	Lincomicina	Pemolina
Alopurinol	Felbamato	Mefenitoína	Penicilamina
Amitriptilina	Fenacetina	Mercaptopurina	Primidona
Amfotericina b	Fenazopiridina	Metildopa	Probenecid
Azatioprina	Fenilbutazona	Metotrexato	Procainamida
Carbamacepina	Fenitoína	Morfina	Propacetamol
Carbimazol	Fenobarbital	Nafarelina	Quinidina
Clorpromazina	Fenoximetilpenicilina	Nalidixico, ácido	Retinol
Clorpropamida	Gentamicina	Nicotínico, ácido	Rifampicina
Clortetraciclina	Griseofulvina	Nitrofurantoina	Sulfametizol
Clotrimazol	Halofantrina	Novobiocina	Sulfametoxazol
Colchicina	Ibuprofeno	Orótico, ácido	Tacrina
Dextropropoxifeno	Imipramina	Oxacilina	Tetraciclina
Disulfiram	Isoniazida	Oxifenbutazona	Tolbutamida
Docetaxel	Kanamicina	Oximetolona	Warfarina

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

TABLA 5 Otras causas de hiperfosfatase-mia

Mecanismo de acción	Etiología
Invasión hepática	Leucemia Linfoma Sarcoidosis
Invasión ósea	Mieloma Gammapatía monoclonal Sarcoidosis
Hígado congestivo	Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto pulmonar
Hiperparatiroidismo secundario	Insuficiencia renal crónica

Se realizará una historia clínica detallada, investigando especialmente: sospecha de gestación, toma de medicamentos y/o tóxicos (tabla 6), presencia de fiebre, astenia, anorexia, dolores óseos, alteraciones digestivas, respiratorias, genitourinarias, y síntomas paraneoplásicos. De igual manera es importante recoger los *antecedentes personales*, caso de hábitos tóxicos, ritmo deposicional, existencia de metrorragias, y *antecedentes patológicos* como hepatopatía, dislipemia, fracturas óseas, enfermedad intestinal, nefropatía, cardiopatía, enfermedades neoplásicas, prostatismo, patología genital masculina y femenina. La exploración física será similar a la exploración habitual, pero se pondrá especial atención a signos de hepatopatía, hepatosplenomegalia, dolores óseos, deformida-

▶▶ LECTURA RÁPIDA

Se realizará una historia clínica detallada, investigando especialmente: sospecha de gestación, toma de medicamentos y/o tóxicos, presencia de fiebre, astenia, anorexia, dolores óseos, alteraciones digestivas, respiratorias, genitourinarias, y síntomas paraneoplásicos.

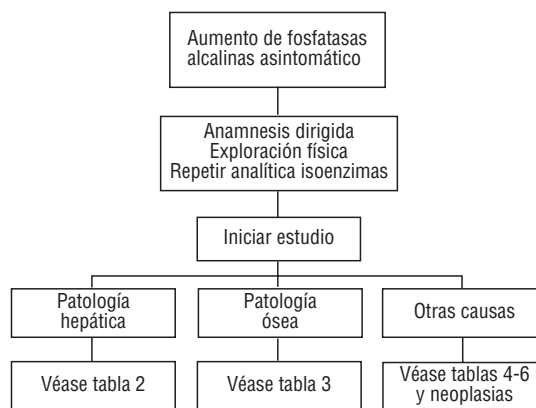
▼ La exploración física será similar a la exploración habitual, pero se pondrá especial atención a signos de hepatopatía, hepatosplenomegalia, dolores óseos, deformidades, fracturas, adenopatías, signos de insuficiencia cardíaca, tacto rectal en varones, inspección genital masculina, revisión ginecológica en mujeres, y signos paraneoplásicos. En la segunda analítica sanguínea se debe incluir las isoenzimas de FA, hemograma, función hepática completa y función renal.

LECTURA RÁPIDA

Una vez obtenidas las isoenzimas se actuará según el diagnóstico de sospecha:

- Origen hepático: completar analítica sanguínea (lipidograma, serologías para hepatitis), ecografía y/o tomografía axial computarizada.
- Origen óseo: completar analítica sanguínea (calcio, fósforo, paratohormona, proteinograma).
- Si la sospecha es de origen diferente y/o no hallamos etiología hepática u ósea deberemos pensar en otras causas

FIGURA 1
Algoritmo de actuación ante una hiperfosfatase-mia.



des, fracturas, adenopatías, signos de insuficiencia cardíaca, tacto rectal en varones, inspección genital masculina, revisión ginecológica en mujeres, y signos paraneoplásicos.

En la segunda analítica sanguínea se debe incluir las isoenzimas de FA, hemograma, función hepática completa y función renal. Una vez obtenidas las isoenzimas y conocida la función hepática, se actuará según el diagnóstico de sospecha:

- Origen hepático: completar analítica sanguínea (lipidograma, serologías para hepatitis), ecografía y/o tomografía axial computarizada. El aumento de gamma-glutamil-transpeptidasa o 5-nucleotidasa establece el origen hepático por colestasis.
- Origen óseo: completar analítica sanguínea (calcio, fósforo, paratohormona, proteinograma). En orina determinaremos calcio, fósforo, hidroxiprolina, 1,25-dihidroxivitamina D₃, proteínas (incluida la proteína de Bence-Jones), radiografía y/o gammagrafía ósea.
- Si la sospecha es de origen diferente y/o no hallamos etiología hepática u ósea (causas más frecuentes de hiperfosfatemia), deberemos pensar en otras causas (neoplásicas, etc.).

Bibliografía

1. Duncan PH, McKneally SS, MacNeil ML, Fast DM, Bayse DD. Development of a reference material for alkaline phosphatase. Clin Chem 1984;30:93-7.

2. Fishman WH. Clinical and biological significance of an isozyme tumor marker—PLAP. Clin Biochem 1987;20:387-92.

3. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. Barcelona: Doyma, 1995.

4. Muensch HA, Maslow WC, Azama F, Bertrand M, Dewhurst P, Hartman B. Placental-like alkaline phosphatase. Re-evaluation of the tumor marker with exclusion of smokers. Cancer 1986;58:1689-94.

5. Stendahl U, Lindgren A, Tholander B, Makya R, Stigbrand T. Expression of placental alkaline phosphatase in epithelial ovarian tumours. Tumour Biol 1989;10:126-32.

6. Koshida K, Wahren B. Placental-like alkaline phosphatase in seminoma. Urol Res 1990;18:87-92.

7. Brehmer-Anderson E, Ljungdahl-Stahle E, Koshida K, Yamamoto H, Stigbrand T, Wahren B. Isoenzymes of alkaline phosphatase in seminomas. An immunohistochemical and biochemical study. APMIS 1990;98:977-82.

8. Cleeve HJ, Tua DC. Studies of the Regan alkaline phosphatase isoenzyme in plasma from a lung-carcinoma patient. Clin Chem 1983;29:715-7.

9. Urayama O, Fujita M, Kobayashi T, Komoda T, Chihara J. Small increases of the serum alkaline phosphatase activity and malignant changes. Rinsho Byori 1999;47:56-60.

10. Jenkins MA, Steer CB, Cheng LW, Ratnaike S. An unusual alkaline phosphatase isoenzyme associated with gastric carcinoma. Ann Clin Biochem 1999;36(pt6):743-8.

11. Kobayashi F, Ikeda T, Tozuka S, Noguchi O, Fukuma T, Sakamoto S, et al. A variant alkaline phosphatase found in a case of gastric carcinoma with super bone scan. Gut 1995;36:299-302.

12. González G, Cardenas IE. Asymptomatic elevation of plasmatic alkaline phosphatases secondary to benign familial hyperphosphatemia in a patient. Rev Med Chil 1996;124:1107-10.

13. Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and a brief review of the literature. *Clin Chem* 1991;37:1449-52.
14. Carrascosa C, Parra S, Lorenzo I, Miras M, De la Pena C, Martínez P. Familial hyperphosphatasemia of intestinal origin. *Rev Esp Enferm Dig* 1995;87:327-9.
15. Crespo-Pena M, Torrijos-Eslava A, Gijón-Banos J. Benign familial hyperphosphatasemia: a report of two families and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:425-31.
16. Encinas A. La gamma glutamil transpeptidasa. Su utilidad clínica. *Medicina Integral* 1995;25:156-61.
17. Harrison. Principios de medicina interna. México: Editorial Iberoamericana. McGrawHill, 1991.
18. Alonso A, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Blanch J, Collantes E, Cruz J, et al. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Panamericana, 2000.