



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**TESIS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA**

**“INCIDENCIA DE HIPOFOSFATASIA CONGÉNITA EN PACIENTES  
CON ALTERACIONES OSEO MINERALES DEL 2016 AL 2020 EN EL  
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**PRESENTA  
DR. MARCO ANTONIO GARCIA FLORES**

**DIRECTOR DE TESIS  
DRA. LIZETH ANAHY VALLE NORIEGA**

**ASESOR  
M.C. DRA. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO.**



**PUEBLA, PUE. DICIEMBRE. 2020**



Secretaria Hospital para el niño poblano  
 SALUD Dpto. de enseñanza e Investigación  
 Servicios de Salud del  
 Estado de Puebla



16/12/20

Fecha

DRA. JESSICA CHANTAL GARCIA TELLEZ RESPONSABLE DE ENSEÑANZA DEL 1--INP

PRESENTE:

Por este conducto le informo que ha sido Terminado y Aceptado el trabajo de tesis con registro número

Residente: Dr. (a) Mario Antonio García Flores.

Especialidad: Pediatria

Título: Prevalencia de hipofosfemia congénita en puérperas con interacciones óseo-minerales del 2016-2020 en el Hospital para el Niño Poblano.

Nombre y firma del asesor experto o director de tesis

Lizeth Arany Valle Noriega.

Nombre y firma del asesor metodológico

MARI CRUZ GUTIERREZ BEITO

Irma P.A

va. Bo.

Dra. Irma Pérez Contreras  
 Investigación del 1--INP

## AGRADECIMIENTOS.

Con todo el amor que siempre me han brindado, les quiero dedicar este trabajo de investigación a mis padres Margarito García Mejía y Rosa María Flores Lagunes que con todo su esfuerzo, dedicación, sacrificio, amor y comprensión me han sabido guiar por el camino correcto, sin ustedes nada de esto sería posible.

A mis hermanos Juan Manuel y Diana Guadalupe por darme ánimo en todo momento, estar pendiente de mí y darme su apoyo incondicional.

A mis hermanos de residencia, donde encontré una enorme familia, en personas que al inicio eran completos desconocidos, a todos mis maestros que fueron parte fundamental en mi formación, en especial al Dra. Lizeth Anahy Valle Noriega y el Dr. Froylan Eduardo Hernández Lara González.

## **GRACIAS.**

# INDICE

## Tabla de contenido

ANTECEDENTES: .....	5
ANTECEDENTES GENERALES: .....	5
ANTECEDENTES ESPECIFICOS: .....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	14
JUSTIFICACIÓN: .....	15
OBJETIVOS. ....	16
OBJETIVO GENERALES. ....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
HIPOTESIS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	16
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
POBLACION BASE Y DE ESTUDIO .....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO. ....	17
UNIDAD DE ANALISIS.....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	18
*CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	18
**CRITERIOS DE EXCLUSION: .....	18
OPERACIONALIZACION DE VARIABLES. ....	19
ESTRATEGIA DE TRABAJO.....	20
UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO. ....	20
ASPECTOS ÉTICOS.....	20
RESULTADOS. ....	22
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES .....	26

## **ANTECEDENTES:**

### **ANTECEDENTES GENERALES:**

La hipofosfatasa congénita /familiar reconocido como entidad en 1948 por Rathbun, es un error innato del metabolismo de transmisión hereditaria autosómico recesiva o dominante que ocurre en todas las razas y afecta a ambos sexos, secundario a una deficiencia en la biosíntesis de las enzimas inespecíficas de la fosfatasa alcalina ósea/hepática y renal (TNSALP). (1,2, 3,7, 16, 25)

En 1948 John C. Rathbun acuñó el término hipofosfatasa para describir una anomalía del desarrollo que mataba a sus pacientes pediátricos los cuales a los 2 meses de edad presentaban raquitismo, convulsiones y tenían niveles bajos en la actividad de fosfatasa alcalina en suero así como en el hueso y otros tejidos en la autopsia. Poco después se volvió aparente que la hipofosfatasa era una condición hereditaria. (1,7, 17, 22)

En 1953, la pérdida prematura de los dientes surgió como una característica cardinal en los niños afectados. (1, 18)

En 1955 se encuentra aumentado los niveles de fosfoetanolamina (PEA). (1, 25)

En los humanos hay 4 genes para la fosfatasa alcalina. Tres genes (ALPI, ALPP and ALPPL2) codifican para la fosfatasa alcalina específica del tejido intestinal, placentario y células germinales y el cuarto gen (ALPL, también conocido como TNSALP) codifica la fosfatasa alcalina inespecífica, la cual es abundante en hueso, riñón, hígado y dientes en desarrollo. (1, 6,10)

El gen TNSALP está localizado en el brazo corto del cromosoma. (1p36.1-34).

Funciones de la FA. (6,10, 23)

TNSALP: Desfosforila sus sustratos: PPI, PLP, PEA. Posible papel en la regulación de la actividad secretora en el epitelio biliar intrahepático. Posible papel en la reabsorción de fósforo en el reborde en cepillo de los túbulos contorneados proximales en el riñón. Tiene un papel importante en la mineralización de hueso y dientes y en el metabolismo de la vitamina B6. (1, 7,13, 19, 20)

IALP: Absorción intestinal de lípidos/nutrientes a través de membranas celulares. (13)

PLALP: Puede tener un papel clave en la regulación del crecimiento fetal. (13, 16)

Actualmente se han catalogado por lo menos 300 mutaciones de TNSALP. La transmisión autosómica dominante y autosómica recesiva de estos defectos explican la hipofosfatasa moderada y severa. (7,14, 17)

**Tabla 1. Prevalencia de mutaciones genéticas TNSALP.**

<b>Tipo de Mutación</b>	<b>Número de Mutaciones</b>	<b>%</b>
<b>Pérdidas</b>	207	74.2
<b>Deleciones pequeñas</b>	31	11.1
<b>Empalme</b>	16	5.7
<b>Sin sentido</b>	11	3.9
<b>Inserciones pequeñas</b>	7	2.5
<b>Deleciones grandes</b>	4	1.4
<b>Inserciones/deleciones regular</b>	2	0.7
<b>regular</b>	1	0.4
<b>TOTAL</b>	279	100

(Tomada de Etienne Mornet, Christine Hofmann, Agne`s Bloch-Zupan, et al. Clinical utility gene card for: Hypophosphatasia update 2013. Eur J of Hum Genet 2014. 22)<sup>(6)</sup>

Bioquímicamente se caracteriza por:

-Fosfatasa alcalina baja. (12, 20)

-Elevación de los sustratos: Pirofosfato inorgánico (PPi), Piridoxal 5 fosfato (PLP), Fosfoetanolamina (PEA). Pirofosfato inorgánico (PPi). Piridoxal 5 fosfato (PLP). Fosfoetanolamina (PEA). (7,12, 16, 20)

-PPi se acumula alrededor de los organelos de los osteoblastos donde bloquea la nueva formación de hidroxapatita. (7,13, 16, 17)

-Es la forma circulante más frecuente de vitamina B6 y es esencial para muchos procesos enzimáticos celulares. (7, 18)

-Posterior a la absorción en el tracto gastrointestinal la vitamina B6 es convertida en el hígado a PLP el cual es secretado a la circulación.

-Actúa como cofactor en una variedad de reacciones enzimáticas intracelulares incluyendo la actividad del glutamato descarboxilasa y la síntesis de neurotransmisores GABA y serotonina.

-Esta es la responsable de las convulsiones en los pacientes con hipofosfatasa. (7,21)

- La elevación de PEA en plasma y orina es común en la hipofosfatasa.
- PEA es un componente de la fosfatidilinositol-glicano que une proteínas a la superficie de la célula.
- El exceso de PEA podría ser originado en el hígado, que regularmente metaboliza la PEA en una reacción controlada por O-fosforiletanolamina que requiere PLP como cofactor.
- En un 50% de los casos se encuentra hiperfosfatemia (el fosforó desempeña una función esencial en el mantenimiento de la homeostasis del calcio, una concentración elevada de fosfato estimula la secreción de PTH que incrementa la liberación de calcio a partir del tejido óseo y reduce su excreción renal; esto se va a observar sobre todo en pacientes con insuficiencia renal secundaria a nefrocalcinosis) y en los casos severos hipercalciuria con o sin hipercalcemia. (1,13, 21, 24)

## CLASIFICACIÓN:

**Tabla 2. Clasificación de Hipofosfatasa según la edad de presentación.**

<b>PERINATAL ( IN UTERO O AL NACIMIENTO)</b>	<b>LACTANTE (&lt;6 MESES DE EDAD)</b>	<b>INFANTO- JUVENIL (&gt;6 MESES- 18 AÑOS)</b>	<b>ADULTOS (&gt;18 AÑOS)</b>
Recién nacido	**Raquitismo	**Raquitismo	**Fracturas/ Pseudofracturas
Hipomineralización	**Fracturas	**Deformidades óseas	Osteomalacia
Deformidad torácica severa	Insuficiencia Pulmonar	**Fracturas recurrentes	Condrocalcinosis
**Deformidad de huesos largos	Desnutrición	Densidad mineral ósea baja	Osteoartropatía
Espolones osteocondrales	**Ganancia ponderal pobre	**Estatura corta	Pseudogota
**Fracturas	Hipotonía	Debilidad muscular	Dolor muscular/óseo crónico
Convulsiones	Nefrocalcinosis	Dolor muscular y óseo crónico	**Dentición anormal

Apnea	Hipercalcemia/ hipercalciuria	**Pérdida de dientes prematura	**Pérdida prematura de dientes
Epífisis pobremente osificadas	Craneosinostosis	Pérdida de funciones motoras	
	**Pérdida de dientes prematura		
	**Falla en el crecimiento		
	Convulsiones por deficiencia de B6		
TASA DE MORTALIDAD:	TASA DE MORTALIDAD:		
75%	50%	Puede mejorar espontáneamente en adolescencia y recurrir en la aduldez.	Problemas ortopédicos crónicos especialmente en mujeres posmenopáusicas.
COMPLICACION PRINCIPAL:			
Hipoplasia pulmonar.	-Insuficiencia renal secundaria a hipercalcemia e hipercalciuria. -Complicaciones respiratorias.	Fracturas óseas.	Fracturas de tensión y pseudofracturas de los limbos más inferiores
*Existe un riesgo del 25% que los embarazos futuros también sean afectados.			
HERENCIA:			
Autosómica Recesiva o Autosómica Dominante	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva (frecuente). Autosómica Dominante (infrecuente).	Autosómica Dominante o Autosómica Recesiva.

(Tomada de Etienne Mornet. Hypophosphatasia. Artículo de Revisión Orphanet J Rare Dis. 2007. Vol. 2, Num 40. 1-8). (5).



**\*\*Síntomas** que se presentan de manera más frecuente en la enfermedad.  
(1,2,3,4,7,8,9,10,13)

**\*PSEUDOHIPOFOSFATASIA:** Cursan con idéntico cuadro clínico y radiográfico que la hipofosfatasa infanto-juvenil, pero con niveles plasmáticos normales de fosfatasa alcalina y concentraciones elevadas de los sustratos naturales de las TNSALP. (1,12, 23, 25)

**\*ODONTOHIPOFOSFATASIA:** Es probablemente la forma más común de hipofosfatasa. La pérdida prematura de uno o más dientes (antes de los 5 años de edad) que ocurre en ausencia de dolor o sangrado y con la raíz del diente intacta, es la deficiencia característica de la mineralización del diente. Típicamente los dientes incisivos superiores e inferiores son los primeros en caerse. (1, 3, 9,12, 16, 19)

**DIAGNÓSTICO:** Niveles elevados de fosfoetanolamina en sangre u orina apoyan el diagnóstico de hipofosfatasa. Sin embargo, su excreción está condicionada por la edad, dieta, ritmo circadiano.

Niveles elevados de 5- fosfato piridoxal son marcadores bioquímicos más sensibles y específicos y el valor generalmente refleja la severidad de la enfermedad. (2,3, 13, 20, 21)

**-Estudios de imagenología:** Revelan cambios patognomónicos en todos los tipos de hipofosfatasa. En los adultos se observa osteopenia, pobre osificación de epífisis, fracturas por stress que tardan en sanar y pseudofracturas que comúnmente involucran la región subtrocanterica lateral del fémur, también se pueden observar espolones en huesos largos que en ocasiones pueden perforar la piel, así como pobre formación de dientes. (15, 20, 24)

También se pueden observar fracturas, pseudofracturas sobre todo en fémur (Indican osteomalacia) y craneosinostosis. (2, 18, 21)

En la densitometría ósea se puede observar baja densidad mineral en fémur, región lumbar y columna. (13, 17, 24)

-Análisis de mutación de TNSALP: Este análisis no es necesario para realizar el diagnóstico, pero da información sobre el carácter hereditario de la enfermedad y la recurrencia de la misma. (2, 18)

- Se puede realizar diagnóstico prenatal por medio de cordocentesis para cuantificar la fosfatasa alcalina circulante. El líquido amniótico contiene predominantemente fosfatasa alcalina intestinal fetal. (1, 25)

-Durante el segundo trimestre se puede diagnosticar mediante ultrasonido (costillas y cráneo), pero puede ser confundido con otras displasias óseas, tales como osteogénesis imperfecta. Durante este tiempo si son detectadas anomalías por lo general el curso de la enfermedad es fatal. (1)

La mayoría de los pacientes con hipofosfatasa perinatal mueren poco después del nacimiento, como resultado de la insuficiencia respiratoria por defectos funcionales e hipoplasia pulmonar, así como deformación raquíca del tórax. (2)

La hipercalcemia y la hipercalciuria comúnmente llevan a irritabilidad, hiporexia, dolor abdominal, vómito y nefrocalcinosis

## **TRATAMIENTO:**

- De soporte: controlar cuidadosamente el aumento de la presión intracraneal mediante válvulas, reparar fracturas, cuidados de las pseudofracturas, tratamiento dental experto, para las fracturas recurrentes del metatarso la ortesis tobillo-pie es útil. (13)
- La hipercalcemia podría necesitar restricción de calcio en la dieta, hidratación y administración de diuréticos y/o glucocorticoides. (7)
- Vitamina B6 en caso de convulsiones. (7)
- Intervención quirúrgica en caso de craneosinostosis.
- Los bifosfonatos y la vitamina D deben evitarse. (1, 8,12)
- Tratamiento con ENB-0040: mejorías en la calidad esquelética (11)

Actualmente se encuentra disponible una terapia en la cual se reemplaza la enzima deficiente, (Asfotasa alfa), la cual se ha demostrado que disminuye de manera considerable las complicaciones asociadas a esta patología, con una mejoría considerable en la sobrevida de los pacientes, reducción significativa en el uso de soportes ventilatorios y disminución de las manifestaciones a nivel de los huesos en los pacientes afectados (13). En un estudio realizado en ratones a los que se administró asfotasa alfa hubo crecimiento normal sin defectos óseos, convulsiones o enfermedades dentales. Los niveles plasmáticos de calcio PPI, y PLP se mantuvieron en rangos normales. En 2012 Whyte y colaboradores reportaron que niños y lactantes con HPP severa tratados con asfotasa alfa mejoraron su mineralización ósea, disminuyó la evidencia de raquitismo en los estudios de Rx, redujeron los niveles de PPI y PLP y mejoraron su función física. <sup>(11, 12)</sup>

#### **ANTECEDENTES ESPECIFICOS:**

La reducida prevalencia y el carácter hereditario de la hipofosfatasa son factores que determinan el diagnóstico y tratamiento errado y desacertado de la misma, confundiéndola con otras patologías tales como Raquitismo, Osteogénesis Imperfecta, Hipotiroidismo, Anemia Perniciosa, Deficiencia de vitamina C o D, Enfermedad de Wilson, etc., al tiempo que dificulta a los profesionales la adquisición de experiencia clínica en su diagnóstico y tratamiento.

El objeto de este estudio es detectar la incidencia de hipofosfatasa congénita en pacientes con alteraciones óseo-minerales en nuestra unidad hospitalaria, previamente diagnosticados erróneamente con otra patología y así evitar complicaciones como nefrocalcinosis, fracturas, convulsiones, insuficiencia pulmonar y muerte prematura.

La hipofosfatasa severa tiene una incidencia estimada de 1:100,000 en Toronto, Canadá y un estimado de prevalencia de 1: 300,000 en Francia. <sup>(2, 3,7, 26)</sup>

La hipofosfatasa tiene mayor prevalencia entre los menonitas en Manitoba, Canadá, donde aproximadamente 1 de cada 25 individuos presenta una mutación en TNSALP Y aproximadamente 1 en 2,500 neonatos manifiesta hipofosfatasa letal. <sup>(1, 16, 24)</sup>

El primer caso reportado de hipofosfatasa en la literatura inglesa es atribuido a Bruce Chown de Manitoba, Canadá, quien describió a los hermanos Welch quienes murieron de una condición llamada raquitismo renal. (No hay descripción de la sintomatología).

1 de cada 25 Menonitas son portadores de la mutación severa. (1, 18, 23)

En los Estados Unidos, la hipofosfatasa parece ser más común en personas de raza blanca en lugar de personas de raza negra en quienes la mayoría presentan la forma autosómica dominante y 2 pérdidas TNSALP. (1, 23, 25)

En 2011, un análisis de las mutaciones de TNSALP indico la presencia de hipofosfatasa moderada y severa en 1 de cada 300,000 estadounidenses y 1 de cada 6,370 en europeos. (1, 17, 25)

La hipofosfatasa también ha sido reportada en hispanos y chinos, pero es infrecuente entre la población negra. (1, 26)

Varios estudios de pacientes con hipofosfatasa han descrito el rango de severidad desde muertes in útero hasta descalcificación ósea, complicaciones dentales y artropatía sin lesión ósea en la vida adulta. (1, 18)

Su pronóstico está condicionado principalmente por las complicaciones óseas.

En 2015, la hipofosfatasa moderada vs severa fue diferenciada tras investigar y estudiar a 173 niños afectados. (1, 19, 23)

La hipofosfatasa afecta tanto a hombres como a mujeres de todas las edades. Siguiendo el reporte de un caso de hipofosfatasa en 1948, un estudio por Fraser de 3 familias no relacionadas en Toronto mostro que las formas más severas de esta rara patología ocurrían en la población general en aproximadamente 1: 100,000 de los nacidos vivos. (1, 26)

La edad de aparición generalmente está relacionada con la severidad de la enfermedad. La forma más severa de la enfermedad se observa en pacientes jóvenes (infancia temprana o muerte in útero) y en quienes presentan herencia autosómica recesiva. (1, 2,3, 23, 26)

La primera mutación del gen de la fosfatasa alcalina fue descubierto en 1988 en un niño canadiense con hipofosfatasa letal quien tenía mutaciones de perdida en ambos alelos de los genes de TNSALP; los padres eran primos en primera línea.

En un análisis multicéntrico reciente de los genotipos de 31 pacientes con hipofosfatasa (0-12 años de edad), quienes participaron en tres estudios, se encontró que 26 pacientes eran heterocigotos, 3 homocigotos (2 con la mutación de los menonitas la cual es letal, conocida desde el periodo perinatal y 1 autosómico dominante). Un paciente no tenía mutación identificable en la región codificante del gen TNSALP. (1, 23, 26)

La expresión fenotípica de la hipofosfatasa puede ser variada, haciendo difícil la correlación genotipo/fenotipo, incluso en hermanos con el mismo genotipo. Por ejemplo, en un reporte de caso por Barcia y colaboradores, de un lactante de 2 meses de edad con diagnóstico de hipofosfatasa quien era heterocigoto para 2 mutaciones por pérdidas fue descrita con pobre ganancia de peso, hipercalcemia, nefrocalcinosis, niveles bajos de fosfatasa alcalina en suero (no describen el método por el cual fue cuantificada la fosfatasa alcalina) y contenido mineral óseo bajo acompañado por estatura baja, pérdida prematura de la dentición y craneosinostosis. De acuerdo a Langman un segundo hijo nació en la misma familia quien tenía las mismas 2 mutaciones, pero únicamente presentó hipofosfatasa con raquitismo moderado y elevaciones de los sustratos de TNSALP. (1, 17, 21, 26)

Stevenson y colegas describieron a 2 hermanos: uno de ellos fue diagnosticado con deformidad de huesos largos in útero y el hermano más grande, quien fue asintomático al nacimiento, fue diagnosticado con HPP en la infancia. Al nacimiento el más joven presentó arcos en el brazo derecho con hoyuelos en la piel, cerca del ápex del arco, aunque su examen físico fue normal. Las radiografías mostraron al humero y radio derecho arqueado y ulna con formación de callo óseo sugestivo de curación de fracturas. Las metáfisis eran osteopénicas e irregulares. También se observó el fémur izquierdo arqueado. La condición del hermano mayor se hizo evidente cuando inició con pérdida de la dentición a los 19 meses de edad. Fue re-evaluado a los 2.5 años de edad, y se encontró estatura corta, macrocefalia, y retraso en las actividades motoras. Ambos tenían niveles bajos de fosfatasa alcalina y niveles elevados de PLP en suero. Ambos eran heterocigotos con defectos en la función de TNSALP. Las mutaciones fueron pérdidas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La Hipofosfatasa es una patología poco frecuente y de difícil diagnóstico ya que los pacientes pueden ser asintomáticos al nacimiento y al comenzar a presentar signos y síntomas ser confundida con otras patologías tales como osteogénesis imperfecta, Hipotiroidismo, Raquitismo, Anemia Perniciosa, Enfermedad Celiaca, Mieloma Múltiple, Deficiencia de vitamina D o C, entre otras.

También aquellos pacientes que presentan malformaciones torácicas y aumento de la presión intracraneal por craneosinostosis precoz, determinan una tasa de mortalidad del 50% en los primeros meses de vida, por lo tanto, son pacientes en los que no se sospecha, ni se hace el diagnóstico de esta patología.

El Hospital para el Niño Poblano al ser una institución pública de tercer nivel acuden pacientes del estado de Puebla y de sus diversos municipios, así como pacientes provenientes del estado de Tlaxcala, Oaxaca, Veracruz y demás estados del Sureste Mexicano, por diversas patologías tales como desnutrición, talla baja, fracturas óseas, nefrocalcinosis, pérdidas dentarias, las cuales son atendidas por los servicios de nefrología, traumatología y ortopedia, nutrición, estomatología y que al iniciar una evaluación conjunta se podría identificar a aquellos pacientes con posible Hipofosfatasa, además de iniciar el estudio de esta patología en pacientes de origen hispano, de los cuales existen muy pocos reportes.

## **JUSTIFICACIÓN:**

Este estudio se realizará en el Hospital para el Niño Poblano el cual es una institución pública de tercer nivel. No existe hasta la fecha un registro de pacientes con Hipofosfatasa o de pacientes que hayan sido evaluados por probable diagnóstico de Hipofosfatasa, a pesar de tener registrados pacientes con talla baja y nefrocalcinosis, pacientes con desnutrición y fracturas, los cuales podrían ser incluidos para el abordaje y estudio por la probabilidad de presentar la patología previamente mencionada.

Este estudio es de gran relevancia para el equipo de trabajo como son los nefrólogos, estomatólogos, traumatólogos-ortopedistas y nutriólogos para realizar un diagnóstico oportuno, manejo terapéutico correcto y referencia de apoyo a las diferentes especialidades según la sintomatología, así como para conocer la prevalencia e incidencia de esta patología en nuestro país.

Logrando esto podremos identificar cuáles son las comunidades con mayor riesgo de presentar las mutaciones TNSALP y por ende el desarrollo de Hipofosfatasa, clasificar a los pacientes según la sintomatología y la edad de aparición y conocer el pronóstico del paciente con la enfermedad.

Si logramos detectar a los pacientes e iniciar un manejo oportuno con apoyo de las especialidades médicas que se encuentran dentro del Hospital para el Niño Poblano se disminuiría las complicaciones y por ende costos de la atención médica, también se podría otorgar a los padres y familia consejo genético.

Se plantea además que pueden surgir más líneas de investigación que den cuenta del problema de investigación planteado.

Se decide realizar este estudio a partir del 2016 en el Hospital para el Niño Poblano ya que es cuando en el servicio de Nefrología se comienza a tener más información y conocimiento sobre esta patología, su evolución y lo más importante el hecho de que exista un tratamiento que pueda mejorar la calidad de vida de estos pacientes y que hasta el momento no se ha logrado ya que el diagnóstico podría estar siendo

enmascarado por otros diagnósticos como los ya mencionados previamente; también cabe mencionar el hecho de que a partir de esta fecha se consigue el apoyo de Laboratorios Ruiz y Alexion Pharma para realizar los estudios complementarios necesarios para confirmar o descartar el diagnóstico.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERALES.**

Determinar la incidencia de hipofosfatasa y su relación con alteraciones óseo-minerales, nefrocalcinosis, pérdida prematura de dientes, estatura corta y desnutrición en pacientes pediátricos en el Hospital para el Niño Poblano.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Determinar el número de casos nuevos de hipofosfatasa en el Hospital para el Niño Poblano.
2. Determinar la distribución por género y edad de la población con este diagnóstico.
3. Determinar la forma clínica de presentación más frecuente de la Hipofosfatasa

### **HIPOTESIS.**

Al ser un estudio exploratorio no amerita emisión de hipótesis.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- Población: Pacientes masculinos y femeninos de 1 mes a 16 años de edad los cuales estén siendo valorados por los servicios de nefrología, traumatología y ortopedia, estomatología, endocrinología y que se sospeche del diagnóstico.
- Muestra: No probabilística, por conveniencia.



## **TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

- Transversal: porque permite identificar la frecuencia poblacional de Hipofosfatasa y generar una hipótesis al tiempo que se estudian varias variables en un tiempo determinado (2016-2020).
- Descriptivo: porque describiremos la frecuencia de Hipofosfatasa en pacientes pediátricos del Hospital para el Niño Poblano, sin cambiar el entorno y al mismo tiempo se podrá dar seguimiento a los pacientes a lo largo del tiempo. También es un estudio descriptivo porque se realizarán test para recolectar la información necesaria.
- Hacia adelante: porque se desarrollará durante el periodo de 2016-2020.
- Experimental: porque en este estudio se buscará la incidencia de Hipofosfatasa en un hospital de tercer nivel, en pacientes que ya fueron diagnosticados previamente con otras patologías.
- Homodémico: porque todos son pacientes del Hospital para El Niño Poblano.

## **POBLACION BASE Y DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Hipofosfatasa congénita que se atendieron en el hospital para el niño poblano entre el 2016 y 2020.

Revisando un total de 30 expedientes y que cumplían las características solicitadas.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO.**

No se realizará cálculo de tamaño por el tipo de estudio, y se consideraron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hipofosfatasa congénita entre 2016 a 2020, en el hospital para el niño poblano.

## **UNIDAD DE ANALISIS.**

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hipofosfatemia congénita.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **\*CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Sujetos de 1 mes-16 años de edad, de cualquier género, con sospecha y/o confirmación de diagnóstico de Hipofosfatasia atendidos en el Hospital para el Niño Poblano.
2. Con talla baja y/o fracturas espontáneas, pérdida dentaria no explicable, nefrocalcinosis, raquitismo hipofosfatémico, craneosinostosis, convulsiones de difícil control.
3. Cuyos padres hayan firmado el Consentimiento Informado o aquellos en condiciones pertinentes que no hayan firmado el Consentimiento Informado.

### **\*\*CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Cuyos padres no hayan firmado el Consentimiento Informado o que hayan cambiado de opinión al momento de la toma de muestras para confirmar el diagnóstico.

### **\*\*CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- Pacientes cuyos padres hayan decidido revocar su consentimiento informado en algún momento de la conducción de la investigación.

## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

**Tabla 3. Tabla de variables dependientes e independientes.**

	NOMBRE DE LA VARIABLE.	DEFINICION	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION
Dependiente	Niveles de Fosfatasa alcalina en suero	Niveles de fosfatasa alcalina >200 UI/L	Numérica	UI/L
	Niveles de PPI, PLP y PEA en suero.		Numérica	
Independiente	Edad	Tiempo de vida de una persona desde su nacimiento.	Numérica	Meses Años
	Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
	Talla	Medida convencional usada para indicar el tamaño.	Numérica	Centímetros
	Pérdida de la dentición	Pérdida prematura de dientes temporales.	Dicotómica	Si No
	Fracturas óseas	Pérdida de la continuidad ósea que se produce en un hueso debilitado, secundaria a una enfermedad.	Cualitativa Nominal	
	Nefrocalcinosis	Trastorno renal en el cual hay un exceso de calcio depositado en los riñones.	Dicotómica	Si No
	Hipercalcemia ó Hiper calciuria	Hiper calciuria: >4 mg/kg en 24 hrs. Hiper calcemia: >10,5 – 11 mg/dl	Numérica	Mg/kg Mg/dl
	Raquitismo	Enfermedad que se caracteriza por deformaciones y	Dicotómica	Si No

		debilidad de los huesos.		
	Convulsiones	Espasmos involuntarios de un músculo, un grupo de músculos o el conjunto de músculos de todo el cuerpo.	Dicotómica	Si no

## **ESTRATEGIA DE TRABAJO**

- Se presentó el proyecto de investigación al comité de investigación y al comité de ética de investigación del Hospital para el Niño Poblano, y una vez aprobados, se procederá a realizar el reclutamiento de los pacientes, de acuerdo a los criterios de selección y realización de proceso.
- Se recabo los datos en la base de datos elaborada para tales fines
- Se analizaron los datos con aplicación de estadísticas.
- Posteriormente se redactarán los resultados, se contrastarán después los mismos con la información reportada en la literatura para la discusión y se elaborarán conclusiones.
- Se llevó a cabo la redacción del reporte de tesis.

## **UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO.**

El estudio se llevó a cabo en la consulta externa de nefrología en un periodo comprendido del enero 2016 a julio del 2020.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo al estudio realizado los aspectos bioéticos contemplados son: la autorización del comité de ética del Hospital para el Niño Poblano; lo estipulado en el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación en Salud. Título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción II (Diario oficial de la Federación del 19 de octubre de 1983); y tomando como base los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Guía de recomendaciones

para los médicos, biomédica en las personas). Adoptada por la 18 asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, reformada por la 29 asamblea Médica Mundial; Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

En el presente estudio se vela solícitamente y ante todo por la salud del paciente, ya que se intenta realizar el diagnóstico oportuno de hipofosfatasia considerada una enfermedad ultra rara, pero que a pesar de ello es una enfermedad para la cual existe un tratamiento que no los cura, pero mejora su calidad de vida radicalmente, lo cual es un derecho del paciente.

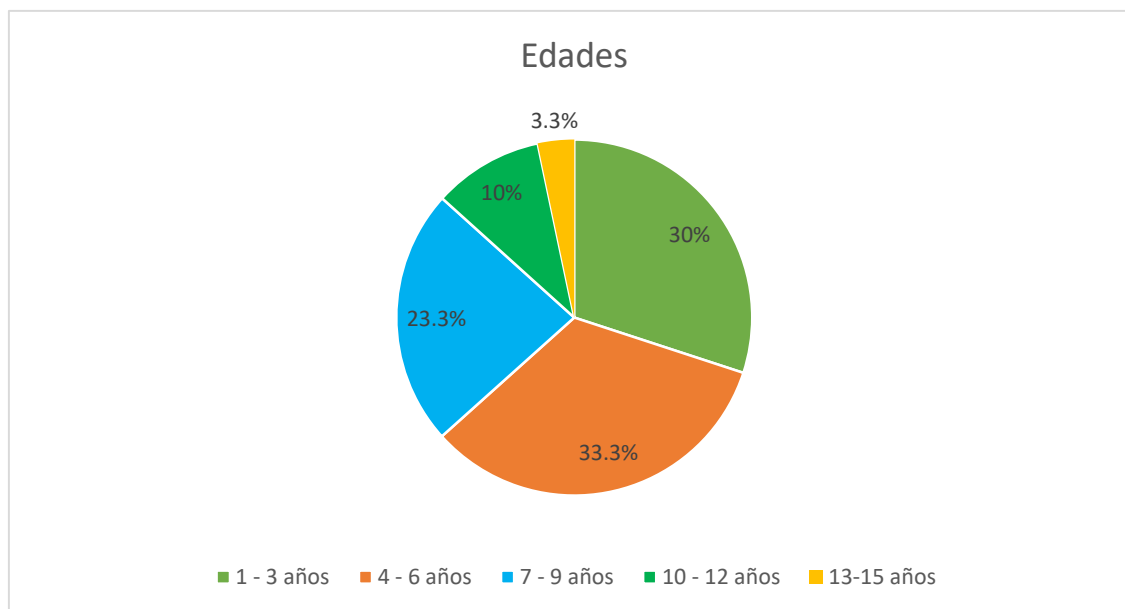
El propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, lo cual es una de las metas principales en ésta tesis. Además, la participación de los pacientes en el estudio no afectará de manera adversa su salud, ya que es un estudio de incidencia, por lo tanto es una investigación con riesgo mínimo.

También cabe mencionar que se dio una explicación clara y completa a los representantes legales de los pacientes incluidos en el estudio acerca de los procedimientos que se les iba a realizar como toma de muestras sanguíneas, ultrasonido renal y radiografías óseas en caso de fracturas.

## RESULTADOS.

En este estudio realizado en el Hospital Para El Niño Poblano en el periodo de 2016-2020 se incluyeron un total de 30 pacientes de los cuales 16 (53.3%) eran del sexo masculino y 14 (46.6%) del sexo femenino. Con una edad promedio de 5.7 años y una desviación estándar de  $\pm 3.66$ . (Tabla 4).

**Tabla 4. Tabla de edades de pacientes incluidos en el estudio.**



De los 30 pacientes incluidos 5 (16.6%) tienen el diagnóstico de craneosinostosis, 11 (36.6%) tienen el diagnóstico de osteogénesis imperfecta y solo 1 (3.3%) de ellos se inició a abordar con el diagnóstico de probable hipofosfatasa desde un inicio.

Únicamente los pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta y el paciente que se inició a abordar de manera directa con diagnóstico de probable hipofosfatasa tienen antecedentes de fracturas óseas, únicas o múltiples, siendo la tibia y el fémur los sitios más frecuentes de fractura.

El servicio de estomatología ha valorado a 23 (76.6%) de los pacientes incluidos en el estudio de los cuales ninguno tiene el antecedente de pérdida de dentición temprana.

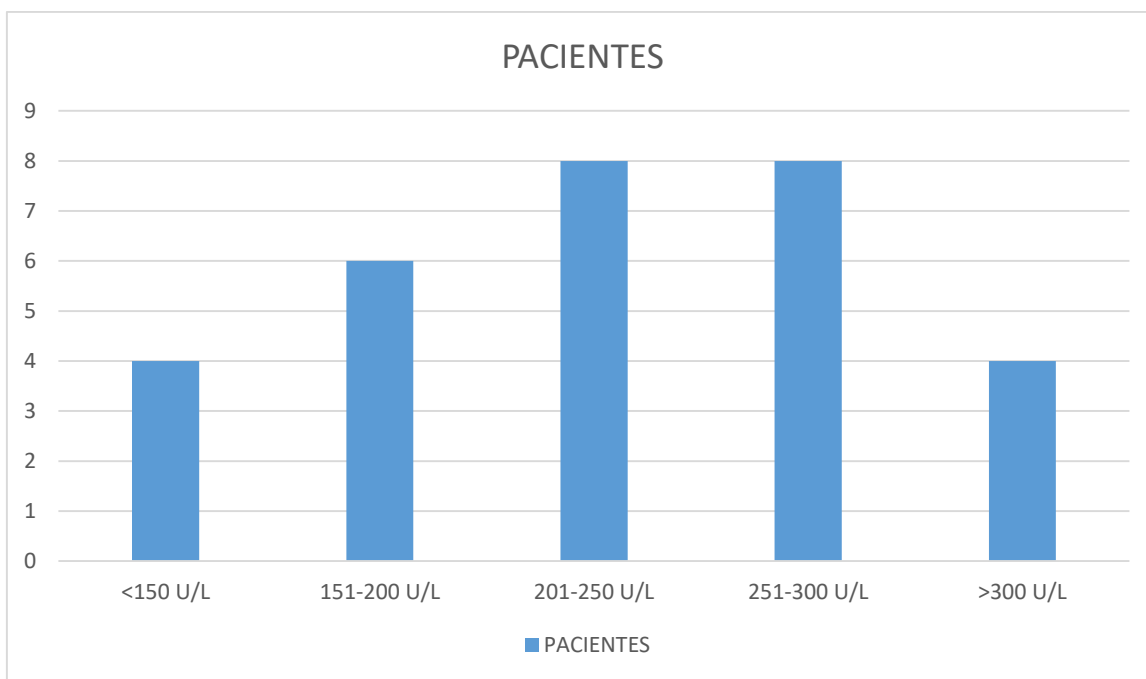
Hasta el momento sólo 2 (6.6%) de los pacientes tiene diagnóstico de convulsiones en tratamiento actual con ácido valproico. Ninguno de ellos ha reportado niveles bajos de vitamina B6 en suero, por el contrario 10 (33.3%) de los pacientes reportaron niveles elevados. En el último semestre se realizaron nuevos estudios de vitamina B6 en suero únicamente a los pacientes con osteogénesis imperfecta y sospecha de hipofosfatasa, de los cuales 6 (20%) presentaron nuevamente elevación de los niveles de vitamina B6.

Se ha realizado ultrasonido renal a 8 (26.6%) de los pacientes de los cuales dos ha sido reportados con datos de nefrocalcinosis y además 22 (73.3%) de los pacientes tienen reporte de creatinina la cual se encuentra dentro de parámetros para la edad

Durante la investigación 4 (13.3%) de los pacientes de sexo femenino reportaron niveles bajos de fosfatasa alcalina en suero y se decidió realizar los estudios de tamizaje en estas pacientes para corroborar o descartar el diagnóstico de hipofosfatasa. (Tabla 5). Una de ellas dio resultado negativo en el tamizaje.

En la otra paciente se hizo diagnóstico de Hipofosfatasa por tamizaje positivo confirmado. En esta paciente se realizó el estudio de biomarcadores a través del laboratorio Alexion. Esta paciente además tiene reportada una última fractura en septiembre de 2017 la cual fue de fémur y tobillo derecho. Además, se le realizó Ultrasonido renal en el cual se reportó hipoplasia renal bilateral y se descartó la presencia de litos en los mismos. Así mismo se reportó el inicio de tratamiento con colecalciferol vía oral por parte del servicio de Endocrinología.

**Tabla 5. Resultados de fosfata alcalina sérica.**

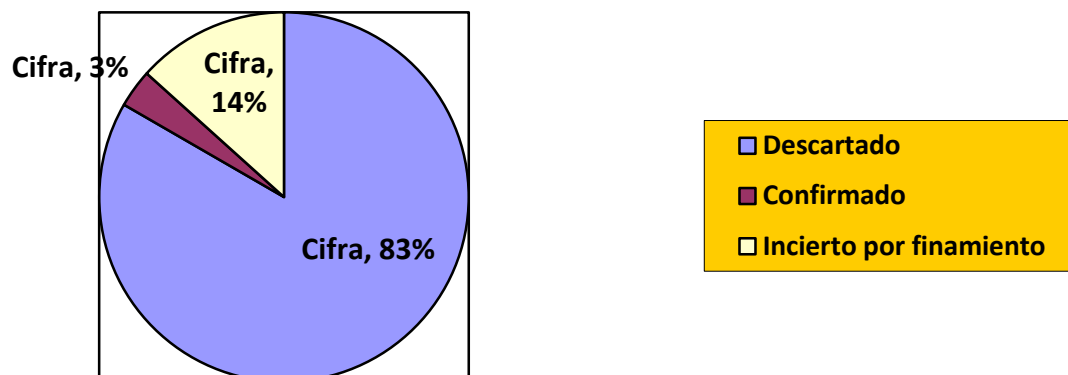


Al final del estudio se descartaron los 9 pacientes con diagnóstico de craneosinostosis ya que tenían diagnósticos confirmados de síndrome de Opitz y no tenían antecedentes de fracturas óseas. Además, se descartaron 20 más, ya que 11 de ellos tenían diagnóstico confirmado de osteogénesis imperfecta tipo III y 9 tenían diagnóstico de raquitismo.

Cabe mencionar que 4 de los pacientes del estudio han fallecido 3 de ellos por diagnóstico de choque séptico y otro por complicaciones respiratorias secundario a malformación torácica.



**Tabla 6. Resultados del estudio para diagnóstico de Hipofosfatasa.**



## **DISCUSION.**

La pregunta que debemos hacernos ahora es si la hipofosfatasa realmente es una enfermedad ultra rara o es una enfermedad subdiagnosticada por falta de conocimiento de la misma.

Según las bibliografías consultadas para ésta investigación, ésta es una enfermedad que se presenta con más frecuencia en población menonita, por tal motivo no debemos olvidar que en México existen varias comunidades menonitas, una de ellas se encuentra en Chipilo que es una pequeña ciudad localizada a 12 kilómetros al sur de la ciudad de Puebla. Desgraciadamente para éste estudio no se pudo contar con ningún paciente de esta comunidad que corroborara tal factor.

Al igual que en el estudio de Stevenson y colegas nuestra paciente con hipofosfatasa inició a presentar los síntomas siendo preescolar lo cual corresponde al tipo infanto-juvenil que se caracteriza por fracturas recurrentes, densidad mineral ósea baja, retraso de actividades motoras y estatura corta, así como niveles bajos de fosfatasa alcalina en suero.

Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presento nefrocalcinosis, hipercalcemia o hipercalciuria, lo cual no descarta la enfermedad; además 4 de los pacientes fallecieron antes de poderse realizar los estudios de tamizaje; uno de estos pacientes tenía talla baja, antecedentes de múltiples fracturas y malformación de tórax por falta de mineralización de arcos costales, lo que le provocó neumonías recurrentes y problemas para respirar y nos lleva a pensar en una probable hipofosfatasa perinatal, como forma de presentación.

Actualmente se encuentra disponible una terapia en la cual se reemplaza la enzima deficiente (Asfotasa Alfa), la cual se ha demostrado que disminuye de manera considerable las complicaciones asociadas a hipofosfatasa, con una mejoría considerable en la supervivencia de los pacientes y disminución de las manifestaciones a nivel de los huesos, lo cual fue reportado en el estudio de Whyte y colaboradores en 2012 y el cual ya fue solicitado por medio de los laboratorios Alexion para tratar a nuestra paciente.

## **CONCLUSIONES.**

Uno de los objetivos principales de este estudio era valorar la incidencia de hipofosfatasa en pacientes pediátricos que habitan Puebla y los estados circundantes, cuyos antecedentes patológicos incluyeran alteraciones óseo-minerales como fracturas, talla baja, pérdida temprana de la dentición o nefrocalcinosis.

Durante los 5 años en los que se realizó este estudio se abordaron pacientes de los servicios de traumatología y ortopedia, genética, endocrinología, medicina interna, nefrología y estomatología, ya que en estos servicios se encontraban pacientes que eran valorados por talla corta, múltiples fracturas, craneosinostosis, anomalías dentarias y disfunción renal y que podrían haber sido diagnosticados erróneamente con alguna otra patología como osteogénesis imperfecta, raquitismo, etc.

Durante la investigación se observó que las fracturas de huesos largos eran el signo más frecuente y el motivo principal por el cual los pacientes habían comenzado a acudir al Hospital para el Niño Poblano, lo cual es un signo clásico de esta patología.

. Al momento de iniciar la inclusión de pacientes no hubo una diferencia significativa en cuanto al sexo o la edad, pero las dos pacientes que presentaron niveles bajos de fosfatasa alcalina son del sexo femenino y una de ellas dio tamizaje positivo para hipofosfatasa.

La paciente que dio positivo en el tamizaje para hipofosfatasa cumplía con los criterios de talla corta para la edad, antecedentes de múltiples fracturas, siendo la última de ellas hace menos de 1 año y el antecedente de haber requerido tratamiento quirúrgico por fractura de fémur. También tenía malformaciones dentarias sin embargo negaban pérdida de dentición de manera no traumática.

Existe el antecedente en esta misma paciente de convulsiones sin embargo no se pudieron relacionar con niveles bajos de vitamina B6.

Este estudio nos dio una nueva perspectiva en cuanto al abordaje de los pacientes con talla baja, fracturas múltiples y demás signos y síntomas asociados a hipofosfatasa y esperamos sea el inicio de diagnósticos oportunos, tratamiento y mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Whyte M. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 2016, 12, 233–246
2. Lorda I. Sanchez, Urioste Azcorra M. Martínez Santana S. et al. Hipofosfatasa congénita perinatal: Presentación de 3 casos, prevalencia en España y consideraciones sobre el modo de herencia. *An Esp Pediatr.*1996;44:601-604.
3. Caballero Mora F.J., Martos Moreno G.A., García Esparza E., et al. Hipofosfatasa Infantil. *An Pediatr* 2012; Vol. 76 Núm.6. 368-369.
4. Luna Ceballo E., Domínguez Pérez M.E. y Álvarez Núñez R. Hipofosfatasa. Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol.* 2001 Vol. 15 Núm.1-2, pp 87-89.
5. Etienne Mornet. Hypophosphatasia. Artículo de Revisión. *Orphanet J Rare Dis.* 2007. Vol. 2, Num 40. 1-8.
6. Mornet E., Hofmann C., Bloch-Zupan A., et al. Clinical utility gene card for: Hypophosphatasia update 2013. *Eur J of Hum Genet* 2014. 22.
7. Demirbilek H., Alanay Y., Alikasıfoğlu A., et al. Hypophosphatasia Presenting with Pyridoxine-Responsive Seizures, Hypercalcemia and Pseudotumor Cerebri: Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012. Vol 4, Num 1:34-38.
8. Sutton R., Mumm S., Coburn S.P., et al. Atypical Femoral Fractures” During Bisphosphonate Exposure in Adult Hypophosphatasia. Case Report. *J Bone Miner Res.* 2012 Vol. 27, No. 5, 987–994.
9. Reibel A., Manière M.C., Clauss F., et al. Oro dental phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*, 2009, Vol 4, Num 6.
10. Lida K, Fukushi J, Fujiwara T, et al. Adult hypophosphatasia with painful periarticular calcification treated with surgical resection. Case Report. *J Bone Miner Metab.* 2012, Vol. 30, 722–725.

11. Whyte M. M.D. Greenberg C, M.D, Salman N. M.D, et al. Enzyme- Replacement Therapy in Life-Threatening Hypophosphatasia. Original Article. *N Engl J Med* 2012; 366: (10) 904-13.
12. Alonso G, Varsavskya M, Muñoz-Torres M. Hipofosfatasa: nuevas perspectivas terapéuticas. *Med Clin* 2009, Vol 132 108-11.
13. Martos-Moreno G. El hueso" en movimiento. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014, Vol 5, Num 2, 5-8.
14. Monet et al. *Annals of Human Genetics* 2011, Vol 75, 439-445.
15. Bravo Mata M., del Río Pastoriza I, Varela Iglesias J, et al. Hipofosfatasa infantil. *An Esp Pediatr* 1997;46:399-402.
16. Whyte M, Simmons J.H., Moseley S. et al. Asfotase Alfa for Infants and Young Children with Hypophosphatasia: 7 years Outcomes of a Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:93-105.
17. Rush E.T. Childhood Hypophosphatasia: to Treat or no to Treat. *Rush Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018, 13:116.
18. Sagtam H, Endol S, Dorum S. Clinical and Genetic Findings of Turkish Hypophosphatasia cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9(3):229-236.
19. Deeb A, Elfatih A. Could Alerting Physicians for Low Alkaline Phosphatase Levels Be Helpful in Early Diagnosis of Hypophosphatasia. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2018;10(1):19-24.
20. Högler W, Langman C, Gomes de Silva H. et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskeletal Disorders* (2019) 20:80.
21. Szabo S.M, Tomazo L.C. Petryk A, et al. Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019)14:85.
22. Salles J.P. Hypophosphatasia: Biological and Clinical Aspects, Avenues for Therapy. *Clin Biochem Rev* 41 (1) 2020, 13:27.
23. Khann A.A, Josse R, Kannu P. et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int.* 2019;30(7):1541.

24. Simon S, Resch H, Klaushofer K, et al. Hypophosphatasia: From Diagnosis to Treatment. *Curr Rheumatol Rep* (2018) 20:69.
25. Tenorio J, Alvarez I, Riancho-Zarrabeitia L, et al. Molecular and Clinical Analysis of ALPL in a Cohort of Patients With Suspicion of Hypophosphatasia. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):601-6010.
26. Whyte M, Leung E, Wilcox W.R, et al. Natural History of Perinatal and Infant Hypophosphatasia A Retrospective Study. *J Pediatr*. 2019 (6):116-124.