



**El rol del pediatra en el reconocimiento temprano
y el abordaje integral de la hipofosfatasia**

1. Nefrólogo Pediatra.
2. Maestrante en Metabolismo Mineral Óseo y Osteología.
3. Fellowship in Rare Kidney Disease.
4. Docente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
5. Docente, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.
6. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur Occidente E.S.E., Bogotá, Colombia.

Resumen

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad metabólica hereditaria, rara y multisistémica, causada por variantes con pérdida de función en el gen ALPL, que codifica la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP). El déficit enzimático de esta enzima ocasiona la acumulación de sustratos principalmente pirofosfato inorgánico y piridoxal-5'-fosfato con la consiguiente alteración de la mineralización ósea y un amplio espectro de manifestaciones esqueléticas, dentales, renales, respiratorias y neurológicas. El fenotipo es notablemente heterogéneo y presenta una correlación inversa con la edad de inicio, de modo que las formas perinatales e infantiles concentran la mayor morbilidad y mortalidad. El subdiagnóstico es frecuente, en gran medida por la interpretación inadecuada de

los valores séricos de la fosfatasa alcalina sin ajuste por edad y sexo. En este contexto, el pediatra ocupa una posición estratégica para la sospecha clínica, la identificación temprana y la articulación del manejo interdisciplinario. El diagnóstico integra criterios clínicos, bioquímicos, radiológicos y moleculares, con confirmación mediante el estudio molecular del gen ALPL. La terapia de reemplazo enzimático con asfotasa alfa ha transformado el pronóstico de las formas graves de inicio temprano. Esta revisión sintetiza la epidemiología, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico y el tratamiento de la HPP, con énfasis en el papel del pediatra en su reconocimiento temprano y manejo integral.

Palabras clave: hipofosfatasia, fosfatasa alcalina, gen ALPL, enfermedades raras, pediatría, errores innatos del metabolismo y terapia de reemplazo enzimático.

Abstract

Hypophosphatasia (HPP) is a rare, inherited, multisystem metabolic disorder caused by loss-of-function variants in the ALPL gene, which encodes tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNSALP). Deficiency of this enzyme leads to the accumulation of substrates —chiefly inorganic pyrophosphate and pyridoxal-5'-phosphate— resulting in impaired bone mineralization and a broad spectrum of skeletal, dental, renal, respiratory and neurological manifestations. The phenotype is highly heterogeneous and shows an inverse correlation with age at onset, so that perinatal and infantile forms carry the highest morbidity and mortality. Underdiagnosis is common, largely because alkaline phosphatase is interpreted without age-

and sex-specific reference ranges. In this setting, the pediatrician holds a strategic position for clinical suspicion, early identification and coordination of interdisciplinary care. Diagnosis integrates clinical, biochemical, radiological and molecular criteria, with confirmation through ALPL gene analysis. Enzyme replacement therapy with asfotase alfa has transformed the prognosis of severe early-onset forms. This review summarizes the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic approach and treatment of HPP, emphasizing the pediatrician's role in its early recognition and comprehensive management of this disorder.

Keywords: hypophosphatasia, alkaline phosphatase, ALPL gene, rare diseases, pediatrics, inborn errors of metabolism and enzyme replacement therapy.

Introducción

La hipofosfatasia (HPP) es una enfermedad metabólica hereditaria, rara y multisistémica, caracterizada principalmente por una alteración de la arquitectura y la mineralización óseas (1). Su espectro clínico se clasifica según la edad de inicio de los síntomas; las formas de inicio temprano se asocian con una mayor morbimortalidad, derivada de múltiples complicaciones sistémicas (2-4). La entidad fue descrita por primera vez en 1948 por Rathbun, quien acuñó el término tras observar una actividad paradójicamente baja de la fosfatasa alcalina (FA) en un lactante con manifestaciones óseas similares al raquitismo y las convulsiones graves.

En la actualidad, la HPP se reconoce como un trastorno altamente heterogéneo, con manifestaciones clínicas que varían de manera notable (2). En este escenario, el pediatra desempeña un papel fundamental en la sospecha clínica, el reconocimiento temprano de la enfermedad, así como en el manejo integral del paciente.

El rol de estos profesionales constituye la pieza angular para liderar la articulación de los equipos interdisciplinarios, lo que favorece una atención oportuna, coordinada y de calidad, con un impacto positivo en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes (1).

Epidemiología

Al tratarse de una enfermedad huérfana, la epidemiología de la HPP es variable y presenta diferencias sustanciales entre regiones geográficas (1,2). A escala global, las formas más graves son las menos frecuentes: se estima que afectan a entre 1 de cada 100.000 y 1 de cada 300.000 recién nacidos en regiones como Europa y Canadá (1). Por el contrario, las variantes leves o moderadas son mucho más comunes de lo que suele considerarse, con una prevalencia estimada de 1 por cada 6.300 personas. Esta marcada diferencia sugiere la existencia de un importante subdiagnóstico en la práctica clínica actual (1,5).

La HPP no se comporta de manera lineal, sino como un espectro clínico variable que se clasifica en seis formas según la edad de inicio de los síntomas: perinatal letal, perinatal benigna, infantil, juvenil, del adulto y odontohipofosfatasa (5,6). Por lo general, la gravedad se correlaciona de manera inversa con la edad de inicio y con el patrón genético. Las formas más agresivas y letales suelen heredarse de manera autosómica recesiva y presentan un inicio temprano; en cambio, las manifestaciones leves se asocian con mayor frecuencia a un patrón autosómico dominante, con un inicio más tardío en la adolescencia o en la edad adulta (2,7).



En Colombia, la prevalencia de la HPP permanece desconocida. Ante este vacío de información y la elevada probabilidad de subdiagnóstico, resulta indispensable que los pediatras participen activamente en la sospecha clínica y en la identificación temprana de la enfermedad.

Fisiopatología

La HPP constituye un trastorno sistémico profundo del metabolismo mineral, aunque se caracteriza mejor por la alteración de la arquitectura ósea. Se origina principalmente en variantes de pérdida de función del gen *ALPL*, localizado en la región telomérica del cromosoma 1 (1p36.1) (1,7-9). Este gen codifica la fosfatasa alcalina no específica de tejido (TNSALP, por su sigla en inglés, Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase), una ectoenzima homodimérica esencial anclada a la superficie externa de la membrana plasmática mediante un grupo glucosilfosfatidilinositol (8-10). Su expresión es ubicua, con predominio en osteoblastos, condrocitos hipertróficos, hepatocitos y túbulos renales, y desempeña un papel regulador insustituible en la mineralización de la matriz ósea extracelular (9,11,12).

El mecanismo fisiopatológico está determinado por disminución de la actividad de la TNSALP para hidrolizar de manera eficiente sus principales sustratos fisiológicos: el pirofosfato inorgánico (PPi), el piridoxal-5'-fosfato (PLP) y la fosfoetanolamina (PEA). En condiciones fisiológicas, la TNSALP cataliza la hidrólisis del PPi extracelular para producir fosfato inorgánico (Pi), lo que permite la unión del Pi con el calcio indispensable para la formación de los cristales de hidroxiapatita que sustentan la matriz ósea (1,2,6,8,9). En la HPP, en cambio, el PPi se acumula en exceso y actúa como un potente inhibidor que bloquea la nucleación y el crecimiento de los cristales

de hidroxiapatita, lo que genera una arquitectura ósea defectuosa y una mayor fragilidad estructural del hueso. Los niveles extracelulares de PPi, regulados por el transportador ANKH y la ectoenzima NPPI (ENPPI), determinan así un defecto de mineralización que compromete la integridad esquelética (2,4,9,10).

Desde el punto de vista sistémico, la incapacidad del hueso para fijar minerales puede provocar hipercalcemia e hipercalciuria secundarias. El incremento de la excreción urinaria de calcio favorece, a su vez, la aparición de nefrocalcinosis y litiasis renal (1,10,12).

En el sistema nervioso central, la TNSALP participa en el metabolismo de la vitamina B6. El PLP, forma metabólicamente activa de la vitamina B6 y actúa como cofactor esencial en la síntesis de neurotransmisores, entre ellos el ácido γ -aminobutírico (GABA). Debido a su carga iónica, el PLP circulante no atraviesa libremente la barrera hematoencefálica, por lo que requiere ser desfosforilado por la TNSALP a piridoxal para ingresar al sistema nervioso central, donde vuelve a fosforilarse a PLP. En la HPP, el déficit enzimático interrumpe este paso y reduce la disponibilidad intracerebral de PLP, con la consiguiente disminución de la síntesis de GABA y de la inhibición neuronal; ello se traduce en convulsiones respondedoras a piridoxina (2,9,13).

La marcada heterogeneidad clínica se vincula con más de 400 variantes descritas en *ALPL*, en las que el efecto dominante negativo de determinados alelos condiciona la actividad enzimática residual y la gravedad del fenotipo. Esta cascada molecular orchestra una patología multisistémica de gran impacto (1,5,12).

Manifestaciones clínicas

La HPP se caracteriza por concentraciones séricas persistentemente bajas de la FA ajustadas por edad y sexo, y con una marcada heterogeneidad clínica que se traduce en un amplio espectro fenotípico (1,2,14). Los pacientes pueden ser sintomáticos o asintomáticos, y su presentación abarca desde formas letales en el período perinatal hasta manifestaciones leves limitadas al compromiso dental (4). La gravedad suele correlacionarse de manera inversa con la edad de inicio, de modo que las formas de aparición más temprana se asocian con mayor morbilidad y mortalidad. Clásicamente, la HPP se clasifica en las formas perinatal (letal y benigna), infantil, juvenil, del adulto y odontohipofosfatasa, de acuerdo con la edad de inicio y la gravedad de las manifestaciones clínicas (2,3,8).

La forma perinatal letal constituye la presentación más grave. Se caracteriza por una mineralización esquelética gravemente deficiente, hipoplasia pulmonar, fragilidad ósea extrema con fracturas costales y convulsiones respondedoras a piridoxina, lo que se asocia con una elevada mortalidad fetal o neonatal (1,3,5,12,15). En contraste, la forma perinatal benigna presenta



acortamiento y arqueamiento de los huesos largos, identificables mediante ecografía prenatal, con tendencia a la mejoría espontánea durante el último trimestre de la gestación o tras el nacimiento (3,6,11).

La HPP infantil se manifiesta habitualmente durante los primeros seis meses de vida y, en ausencia de tratamiento, la enfermedad se asocia con una elevada mortalidad durante el primer año de vida. Los pacientes pueden presentar hipomineralización ósea grave, craneosinostosis, malformación de Chiari tipo I, hidrocefalia, trastornos de la deglución, irritabilidad, convulsiones, hipotonía, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Asimismo, es frecuente la pérdida prematura de los dientes deciduos (1,3,6,16).

La forma juvenil comprende los casos con inicio entre los seis meses y los 18 años. Se caracteriza por talla baja, retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones de la marcha, dolor óseo crónico, fracturas recurrentes, hipotonía muscular y compromiso dental, incluida la pérdida prematura de piezas dentarias, la caries y la enfermedad periodontal. Estas manifestaciones pueden generar limitaciones funcionales importantes y afectar significativamente la calidad de vida durante la infancia y la adolescencia (1,3,17).

La odontohipofosfatasa representa la forma menos sistémica y se caracteriza por manifestaciones exclusivamente dentarias. Los hallazgos más frecuentes incluyen la pérdida prematura de dientes deciduos o permanentes, la caries grave, la enfermedad periodontal, la disminución del espesor de la dentina y la pérdida de hueso alveolar, sin evidencia de compromiso esquelético, muscular o neurológico (4,16).

Desde una perspectiva clínica, la HPP afecta múltiples órganos y sistemas, siendo el tejido óseo el principal órgano diana de la enfermedad. El defecto de mineralización altera la osificación endocondral y la formación normal del hueso, lo que conduce a aumento de la fragilidad ósea, deformidades esqueléticas y trastornos del crecimiento (2,16). En los pacientes pediátricos son frecuentes la talla baja, las deformidades angulares de los huesos largos como genu varo o genu valgo, y las fracturas patológicas. Los estudios radiológicos pueden mostrar radiolucencias metafisarias características en forma de «lengüeta», alteraciones craneales y espolones osteocondrales (1,4,16).

El dolor constituye una de las manifestaciones más frecuentes, con una prevalencia reportada de entre el 41 y el 64,5 % en pacientes pediátricos y adultos (4,16). Además, son comunes la rigidez articular, la debilidad muscular proximal, la fatiga, la intolerancia al ejercicio y las alteraciones de la marcha, hallazgos que contribuyen significativamente a la discapacidad física y al deterioro de la calidad de vida (8,18).

El compromiso craneofacial es particularmente relevante en las formas pediátricas. Los pacientes

pueden presentar craneosinostosis, plagiocefalia, braquicefalia y persistencia de fontanelas amplias (2,4,18). La craneosinostosis puede asociarse con hipertensión endocraneana, cefalea, alteraciones visuales y papiledema, y por lo que algunos pacientes requieren tratamiento neuroquirúrgico. Las formas graves pueden acompañarse, además, de convulsiones sensibles a la administración de piridoxina (16,18).

El sistema respiratorio constituye uno de los principales determinantes pronósticos en las formas graves de inicio temprano. La hipomineralización de la caja torácica ocasiona deformidades costales, insuficiencia respiratoria restrictiva e hipoplasia pulmonar, y constituye una de las principales causas de mortalidad neonatal. También pueden observarse deformidades vertebrales y cifoescoliosis que contribuyen al deterioro de la función respiratoria (4,16,18).

Las manifestaciones dentales son altamente características y pueden constituir el primer signo de la enfermedad. La pérdida prematura de dientes deciduos con raíces intactas, especialmente antes de los seis años, es un hallazgo sugestivo derivado de la alteración del cemento dental. También pueden presentarse pérdida temprana de la dentición permanente, caries extensas y enfermedad periodontal avanzada (1,4,8,16).

Además, el sistema renal puede verse afectado por la hipercalcemia y la hipercalciuria persistentes, que favorecen el desarrollo de nefrocalcinosis, nefrolitiasis y, en algunos casos, deterioro progresivo de la función renal. A nivel articular, la condrocalcinosis y los episodios de pseudogota son manifestaciones descritas principalmente en adultos (1,4,8).

Dada la amplitud del espectro clínico, el reconocimiento temprano de los hallazgos característicos resulta fundamental (16,19). Un número considerable de pacientes diagnosticados en la edad adulta había presentado síntomas desde la infancia que no fueron reconocidos como parte de la enfermedad. En consecuencia, el conocimiento de las manifestaciones multisistémicas por parte del pediatra resulta esencial para mantener un alto índice de sospecha clínica, establecer un diagnóstico precoz, coordinar el seguimiento multidisciplinario y mejorar el pronóstico a largo plazo (1,16,19).

Diagnóstico

El diagnóstico de la HPP constituye un proceso integrador y multidimensional que requiere la correlación de hallazgos clínicos, marcadores bioquímicos y estudios radiológicos, y la confirmación molecular mediante la identificación de variantes patogénicas en el gen ALPL (1,4,6). Debido a su marcada heterogeneidad fenotípica, el índice de sospecha clínica debe ajustarse rigurosamente a la edad del paciente (1).

El pediatra debe sospechar HPP ante la presencia de dos o más de los siguientes signos y síntomas: talla

baja; deformidades angulares o rotacionales de los huesos largos; craneosinostosis; fontanela amplia o de cierre tardío; retraso del desarrollo motor; alteraciones de la marcha; hipotonía; dolor musculoesquelético; debilidad muscular; limitación de la movilidad, y pérdida prematura de dientes deciduos antes de los seis años (Tabla 1) (1,3).

Tabla 1. Lista de chequeo para la sospecha de un trastorno del metabolismo óseo compatible con HPP.

Criterio clínico	Sí	No
Fracturas recurrentes (dos o más en el mismo hueso largo)		
Dolor musculoesquelético crónico		
Pérdida dental atraumática con raíz intacta		
Pérdida de dientes deciduos antes de los seis años		
Nefrocalcinosis o litiasis renal		
Hiper calciuria		
Hallazgos radiológicos similares a los del raquitismo		
Talla baja (-2 DE)		
Retraso del desarrollo psicomotor		
Craneosinostosis		
Convulsiones de difícil manejo respondedoras a piridoxina		

La presencia de un solo criterio positivo obliga a sospechar un trastorno del metabolismo óseo. Fuente: Adaptada de (1,3).

El principal pilar bioquímico del diagnóstico es la detección de una FA persistentemente baja para la edad y el sexo. Es fundamental que los pediatras utilicen rangos de referencia apropiados, ya que los valores normales de FA en la población pediátrica son considerablemente superiores a los del adulto debido al crecimiento óseo (Tabla 2) (1,4,6). La falta de ajuste por edad y sexo, junto con la ausencia de una adecuada estratificación de los valores de FA, favorece los diagnósticos omitidos o tardíos.

Tabla 2. Valores de referencia de fosfatasa alcalina según edad y sexo.

Edad	Masculino (UI/L)	Femenino (UI/L)
0 a 14 días	90 – 273	90 – 273
15 días a < 1 año	134 – 518	134 – 518
1 año a < 10 años	156 – 369	156 – 369
10 años a < 13 años	141 – 460	141 – 460
13 años a < 15 años	127 – 517	62 – 280

Fuente: Tomada y adaptada de (1).

Ante la presencia de hipofosfatasaemia persistente, la literatura recomienda medir los sustratos naturales que se acumulan como consecuencia de la deficiencia de FA, principalmente el PLP plasmático y la PEA urinaria (20). No obstante, en Colombia y en gran parte de Latinoamérica estas determinaciones no se encuentran disponibles de forma rutinaria. Asimismo, es indispensable excluir las causas secundarias de disminución persistente de la FA (Tabla 3) (1,10,17,21).

Tabla 3. Causas de niveles bajos de fosfatasa alcalina.

Descenso persistente	
Enfermedad ósea metabólica	
Hipofosfatasa	Displasia cleidocraneal
Enfermedad articular de Meleni	Hipofosfatasa familiar benigna
Descenso transitorio	
Afecciones endocrinas	
Síndrome de Cushing	Hipotiroidismo
Enfermedad ósea metabólica	
Osteogénesis imperfecta tipo II	Enfermedad ósea adinámica
Enfermedades hematológicas	
Transfusión masiva	Anemia perniciosa
Mieloma múltiple	Anemia grave
Relacionadas con la dieta	
Deficiencia de vitamina C	Inanición
Deficiencia de zinc o magnesio	Intoxicación por vitamina D
Otras	
Enfermedad de Wilson	Cirugía de derivación cardíaca
Enfermedad celíaca	Hemocromatosis
Intoxicación por metales pesados	Uso de rangos de referencia inapropiados
Fármacos	
Clofibrato	Denosumab
Bifosfonatos	Tamoxifeno
Glucocorticoides	Quimioterapia

Fuente: Adaptada de (1,10,21).

Desde la perspectiva radiológica, los hallazgos varían según la gravedad y el estadio de la enfermedad. En las formas infantil y juvenil son característicos los cambios similares a los del raquitismo, entre ellos el ensanchamiento de las placas de crecimiento y las radiolucencias metafisarias en forma de «lengüeta» (1,3,21).

Los criterios diagnósticos propuestos recientemente por grupos internacionales de expertos, como los

publicados por Khan et al. en 2024, han facilitado la estandarización del diagnóstico clínico (Tabla 4). En pediatría, el diagnóstico puede establecerse mediante el cumplimiento de dos criterios mayores, o de un criterio mayor y dos menores (1,6).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de HPP en la población pediátrica.

Criterios mayores
Variante patogénica o probablemente patogénica en el gen ALPL
Elevación de sustratos (PLP plasmático y PEA urinaria) *
Pérdida temprana no traumática de dientes primarios (< 6 años)
Imágenes radiológicas similares a las del raquitismo
Criterios menores
Baja estatura o retraso del crecimiento
Retraso en los hitos del desarrollo motor
Craneosinostosis
Nefrocalcinosis
Convulsiones respondedoras a la vitamina B6

*El diagnóstico se establece con dos criterios mayores, o con un criterio mayor y dos menores. * No disponible en Colombia. Fuente: Adaptada de (1,6).*

Por último, la confirmación molecular mediante el estudio del gen ALPL constituye el estándar para establecer el mecanismo de herencia y proporcionar un adecuado asesoramiento genético. Se recomienda el uso de secuenciación de nueva generación (NGS) combinada con el análisis de variación en el número de copias (CNV), estrategia que permite identificar aproximadamente el 95 % de las variantes patogénicas (1,7,22,23).

Tratamiento

El tratamiento de la HPP ha evolucionado desde un enfoque exclusivamente sintomático a una terapia dirigida al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad (9). Su principal avance ha sido la incorporación de la asfotasa alfa, una terapia de reemplazo enzimático (TRE) recombinante dirigida al hueso que restituye la actividad de la TNSALP (9,17,21,23). Esta enzima hidroliza sustratos como el PPi y mejora la mineralización esquelética. En las formas perinatales e infantiles, la TRE mejora de manera notable la supervivencia, con efectos favorables sobre la función ventilatoria y el control de las convulsiones; en adolescentes, optimiza la función motora y reduce el dolor óseo crónico, con un impacto positivo en la calidad de vida (1,4,17,23).

El esquema estándar es de 6 mg/kg por semana, administrados por vía subcutánea. El manejo de soporte incluye piridoxina para las convulsiones neonatales y soporte ventilatorio cuando se requiera (1,21).

Es importante señalar que los bifosfonatos y el denosumab están contraindicados, ya que pueden agravar el compromiso óseo y aumentar el riesgo de fracturas atípicas. La vigilancia clínica debe monitorizar las reacciones en el sitio de inyección, la lipodistrofia y la nefrocalcinosis (1). El seguimiento debe realizarse por un equipo interdisciplinario liderado por pediatría y que cuente con el apoyo de endocrinología, fisiatría, ortopedia, nefrología, genética y cuidados paliativos, entre otras especialidades (1).

Conclusiones

La HPP es una enfermedad metabólica rara, de gran impacto multisistémico y asociada con una elevada morbilidad. El pediatra desempeña un papel determinante como eje central en la detección, el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. El reconocimiento oportuno y la sospecha clínica ante niveles persistentemente bajos de FA interpretados de acuerdo con los intervalos de referencia ajustados por edad y sexo, constituyen pilares fundamentales para evitar los retrasos diagnósticos.

La carga de la enfermedad afecta de manera significativa la calidad de vida debido a su naturaleza sistémica. Entre sus manifestaciones más relevantes se encuentran el dolor óseo y muscular, el compromiso de la función motora, las alteraciones en la adquisición de hitos del desarrollo y una discapacidad funcional que interfiere con las actividades de la vida diaria. Todo ello repercute de forma importante en la salud mental de los pacientes y sus familias, con una elevada prevalencia de ansiedad, depresión y otras alteraciones psicosociales.

La disponibilidad de terapias dirigidas, como la asfotasa alfa, ha modificado el pronóstico de las formas graves de inicio temprano, lo que hace aún más relevante el reconocimiento precoz de la enfermedad.

Un abordaje integral y multidisciplinario favorece la identificación temprana y el manejo oportuno de la enfermedad. En conclusión, la educación médica continua y la adherencia a consensos clínicos actualizados son esenciales para que el pediatra garantice un diagnóstico preciso y oportuno. Este enfoque proactivo resulta fundamental para mitigar el impacto multisistémico de la HPP y mejorar, a largo plazo, la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

Financiación

Este material se desarrolló en el marco de una iniciativa de educación médica continua y contó con el apoyo de AstraZeneca Colombia S.A.S. mediante un patrocinio educativo independiente. La Sociedad Colombiana de Pediatría fue responsable de la planificación, el desarrollo, la revisión y la ejecución del contenido, incluida la contratación del autor. AstraZeneca no tuvo injerencia en la definición del contenido, el análisis de la información, ni en la redacción o la aprobación final del material.

Conflicto de intereses

Este material se desarrolló en el marco de una iniciativa de educación médica continua y contó con el apoyo de AstraZeneca Colombia S.A.S. mediante un patrocinio educativo independiente. La Sociedad Colombiana de Pediatría fue responsable de la planificación, el desarrollo, la revisión y la ejecución del contenido, incluida la contratación del autor. AstraZeneca no tuvo injerencia en la definición del contenido, el análisis de la información, ni en la redacción o la aprobación final del material.

Bibliografía

- Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine*. 2025;87(2):400–19. doi:10.1007/s12020-024-04054-1. PMID: 39663303.
- Dahir KM, Seefried L, Kishnani PS, Petryk A, Högl W, Linglart A, et al. Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):277. doi:10.1186/s13023-022-02393-8. PMID: 35854311.
- Khan AA, Josse R, Kannu P, Villeneuve J, Paul T, Van Uum S, et al. Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management. *Osteoporos Int*. 2019;30(9):1713–22. doi:10.1007/s00198-019-04921-y. PMID: 30915507.
- Högl W, Langman C, Gomes Da Silva H, Fang S, Linglart A, Ozono K, et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1): 80. doi:10.1186/s12891-019-2420-8. PMID: 30764793.
- Kishnani PS, Del Angel G, Zhou S, Rush ET. Investigation of ALPL variant states and clinical outcomes: an analysis of adults and adolescents with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2021;133(1):113–21. doi:10.1016/j.ymgme.2021.03.011. PMID: 33814268.
- Khan AA, Brandt ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int*. 2024;35(3):431–8. doi:10.1007/s00198-023-06844-1. PMID: 37982857.
- Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24(5 Suppl 2):5S51–6. doi:10.1016/S0929-693X(18)30014-9. PMID: 29405932.
- Bangura A, Wright L, Shuler T. Hypophosphatasia: current literature for pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Cureus*. 2020;12(6):e8594. doi:10.7759/cureus.8594. PMID 32676235.
- Millán JL. Hipofosfatasa: perspectiva preclínica de su fisiopatología y tratamiento. *EndoAr*. 2026;2(1):52–68. doi:10.65640/r60hqpq49.
- Tournis S, Yavropoulou MP, Polyzos SA, Doulgeraki A. Hypophosphatasia. *J Clin Med*. 2021;10(23):5676. doi:10.3390/jcm10235676. PMID:34884378.
- Scott LJ. Asfotase alfa in perinatal/infantile-onset and juvenile-onset hypophosphatasia: a guide to its use in the USA. *BioDrugs*. 2016;30(1):41–48. doi:10.1007/s40259-016-0161-x. PMID: 26832358.
- Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777–86. doi:10.2147/TCRM.S87956. PMID:27274262.
- Colazo JM, Hu JR, Dahir KM, Simmons JH. Neurological symptoms in hypophosphatasia. *Osteoporos Int*. 2019;30(2):469–80. doi:10.1007/s00198-018-4691-6. PMID: 30215116.
- Araci MB, Akgun B, Atik T, Isik E, Ak G, Barutcuoglu B, et al. Clinical and molecular findings in children and young adults with persistent low alkaline phosphatase concentrations. *Ann Clin Biochem*. 2021;58(4):335–41. doi:10.1177/00045632211000102. PMID: 33601892.
- Raimann A, Haberler C, Patsch J, Ertl DA, Sadeghi K, Freilinger M, et al. Lethal encephalopathy in an infant with hypophosphatasia despite enzyme replacement therapy. *Horm Res Paediatr*. 2021;94(9–10):390–398. doi:10.1159/000520341. PMID: 34673643.
- Semler O, Partsch CJ, Das AM, Prechtel A, Grasemann C. Cross-sectional analysis: clinical presentation of children with persistently low ALP levels. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(12):1559–66. doi:10.1515/jpem-2021-0330. PMID: 34428361.
- Whyte MP. Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–246. doi:10.1038/nrendo.2016.14. PMID: 26893260.
- Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hypophosphatasia: clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;88(6):356.e1–356.e11. doi:10.1016/j.anpede.2017.06.006. PMID: 28720214.
- Rush ET, Moseley S, Petryk A. Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study telephone interview. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):201. doi:10.1186/s13023-019-1167-5. PMID: 31419999.
- Baujat G, Michot C, Le Quan Sang KH, Cormier-Daire V. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch Pediatr*. 2017;24(5 Suppl 2):5S61–5S66. doi:10.1016/S0929-693X(18)30016-2. PMID: 29405934.
- Whyte MP. Hypophosphatasia: an overview for 2017. *Bone*. 2017;102:15–25. doi:10.1016/j.bone.2017.02.011. PMID: 28238808.
- Lefever E, Witters P, Gielen E, Vanclooster A, Meersseman W, Morava E, et al. Hypophosphatasia in adults: clinical spectrum and its association with genetics and metabolic substrates. *J Clin Densitom*. 2020;23(3):340–8. doi:10.1016/j.jocd.2018.12.006. PMID: 30655187.
- Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1–2):4–17. doi:10.1016/j.ymgme.2017.07.010. PMID: 28888853.

Imágenes licenciadas: Adobe Firefly, utilizada bajo contrato/licencia para AstraZeneca.



¿Quiere aprender más sobre hipofosfatasa y contar con más herramientas para apoyar a sus pacientes?

Complete el curso **Armaduras de Oro** y obtenga su certificación avalada por la Sociedad Colombiana de Pediatría.

Escanee el código QR o de clic en este [link](#), y comience su certificación.

