

### Trabajo Original

# RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON HIPOFOSFATEMIA LIGADA AL X EN ARGENTINA

Alconcher LF<sup>1</sup>; Ávila SA<sup>2</sup>; \*Brunetto O<sup>3</sup>; Caminiti A<sup>4</sup>; Cassinelli H<sup>5</sup>; D'elia M<sup>6</sup>; Del Pino M<sup>7</sup>; Díaz AG<sup>8</sup>; Diehl M<sup>9</sup>; Fano V<sup>7</sup>; Galeano MA<sup>10</sup>; Giacoia E<sup>11</sup>; Polonsky AC<sup>12</sup>; Ríos AV<sup>13</sup>; Stefano E<sup>14</sup>; Viterbo G<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Hospital Interzonal General Dr. José Penna, Bahía Blanca, Argentina.

<sup>2</sup>Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

<sup>3</sup>División Endocrinología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>Hospital Español, Rosario, Argentina.

<sup>5</sup>División Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

<sup>6</sup>Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario, Argentina.

<sup>7</sup>Crecimiento y Desarrollo, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

<sup>8</sup>Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

<sup>9</sup>Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

<sup>10</sup>Diagnóstico por imágenes, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

<sup>11</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Alejandro Posadas, Haedo, Argentina.

<sup>12</sup>Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

<sup>13</sup>Servicio de Odontología, Hospital Alejandro Posadas, Haedo, Argentina.

<sup>14</sup>Servicio de Ortopedia Infantil, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

<sup>15</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 19 de junio de 2026

Revisión: 23 de julio de 2026

Aceptado: 14 de septiembre de 2026

### Palabras clave:

Hipofosfatemia ligada al X

XLH

Raquitismo

Guía de Práctica Clínica

Argentina

### RESUMEN

**Introducción:** La hipofosfatemia ligada al X (XLH) es la afección hereditaria más frecuente asociada con alteraciones en el transporte tubular de fosfato en los seres humanos. Sus características y gravedad pueden variar de un paciente a otro, con gran variedad de manifestaciones clínicas. Esta particularidad desencadena retrasos diagnósticos y variabilidad en el tratamiento, con mayor riesgo de complicaciones y compromiso de la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores y sus familias. **Métodos:** Se conformó un grupo multidisciplinario con experiencia en el abordaje de los pacientes con XLH con el objetivo de generar recomendaciones aplicables en Argentina y basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de XLH. Sobre una guía de práctica clínica regional, considerada de alta calidad metodológica tras su valoración por medio de la herramienta AGREE II, se aplicó el método ADAPTE para verificar la adaptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al ámbito nacional. **Resultados:** De un total de 97 recomendaciones originales, 61 fueron adoptadas sin modificaciones o con el agregado de al menos un punto de buena práctica; otras 27 fueron adaptadas por el grupo de expertos o bien removidas o fusionadas con otras directrices. **Conclusión:** Este listado de recomendaciones puede ser de utilidad para el abordaje de los pacientes pediátricos y adultos que viven con XLH, con el consecuente impacto sobre su calidad de vida y la carga de enfermedad en Argentina.

**Key words:**

X-linked Hypophosphatemia  
XLH  
Rickets  
Clinical Practice Guidelines  
Argentina

**ABSTRACT**

**Introduction:** X-linked hypophosphatemia (XLH) is the most common hereditary condition associated with alterations in phosphate tubular transport in humans. Its characteristics and severity may vary from one patient to another, with a wide variety of clinical manifestations. This particularity leads to diagnostic delays and variability in treatment, with an increased risk of complications and compromised quality of life for patients, their caregivers, and their families. **Methods:** A multidisciplinary group with experience in managing patients with XLH was created with the aim of generating evidence-based recommendations applicable in Argentina for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with suspected or diagnosed XLH. Based on a regional clinical practice guideline, considered to be of high methodological quality after assessment using the AGREE II tool, the ADAPTE method was applied to verify the adaptability and applicability of the recommendations to the national context. **Results:** Considering the 97 original recommendations, 61 were adopted without modifications or with the addition of at least one good practice point; another 27 were adapted by the expert group or removed or merged with other guidelines. **Conclusion:** These recommendations may be useful for the management of pediatric and adult patients living with XLH and will have an impact on their quality of life and care.

## INTRODUCCIÓN

La hipofosfatemia ligada al X (XLH), también llamada raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, es la afección hereditaria más frecuente asociada con alteraciones en el transporte tubular de fosfato en los seres humanos<sup>(1)</sup>. La XLH está causada por variantes con pérdida de función del gen que codifica la endopeptidasa reguladora del fosfato (*PHEX*), que conducen a un exceso de los niveles circulantes del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF23) y pérdida renal de fosfato<sup>(2)</sup>, la cual provoca hipofosfatemia crónica, una alteración de la mineralización esquelética, y raquitismo/osteomalacia<sup>(3)</sup>. La incidencia global se estima en 3,9 a 5 casos por cada 100 mil nacidos vivos, con una prevalencia de entre 1,7 y 4,8 por cada 100 mil personas<sup>(3)</sup>. Las características y la gravedad de la XLH pueden variar de forma importante de un paciente a otro, incluyendo una gran variedad de manifestaciones clínicas que no solamente difieren entre los pacientes pediátricos y adultos, sino también entre casos dentro del mismo grupo etario o incluso dentro de una misma familia afectada. Esta particularidad desencadena retrasos en el diagnóstico y variabilidad en el tratamiento, con mayor riesgo de complicaciones y compromiso de la calidad de vida de los pacientes, sus cuidadores y sus familias. En este marco, en Argentina se creó un grupo multidisciplinario conformado por endocrinólogos pediátricos y de adultos, pediatras especialistas en enfermedades poco frecuentes, nefrólogos pediátricos y de adultos, traumatólogos pediátricos, especialistas en diagnóstico por imágenes, genetistas y odontólogos, con experiencia en el abordaje de pacientes con XLH (incluidos), con el objetivo de generar recomendaciones aplicables en Argentina y basadas en la evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de XLH. El público objetivo de estas recomendaciones son los profesionales del área de la salud.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El uso de la mejor evidencia científica disponible se considera un aspecto fundamental en el sistema de salud; la elaboración de recomendaciones validadas y las guías de práctica clínica (GPC) se definen a su vez como una adecuada estrategia para la aplicación de dicha evidencia a la práctica clínica<sup>(4)</sup>.

Si bien las GPC son muy útiles para facilitar el diagnóstico y reducir la variabilidad en el tratamiento de los pacientes, la adaptación de las directrices al contexto local de uso es un paso importante y necesario. De esta forma, las estrategias de adaptación de las GPC pueden mejorar su aceptación y cumplimiento: se ha demostrado que la participación activa de los usuarios finales en este proceso conduce a cambios significativos en la práctica<sup>(4)</sup>. El proceso de adaptación, sin embargo, debe preservar la integridad de las recomendaciones basadas en la evidencia cuando las diferencias en las circunstancias organizativas, regionales o culturales puedan requerir legítimamente variaciones importantes en las recomendaciones<sup>(4-6)</sup>.

Se consideró la valoración de seis GPC locales o internacionales basadas en la evidencia por parte del grupo de expertos, desarrolladas entre 2019 y 2024<sup>(3,7-11)</sup>. Un equipo metodológico llevó a cabo la evaluación de la calidad de dichas GPC por medio

de la herramienta *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II)<sup>(12)</sup>, que permite analizar el proceso de desarrollo y comunicación de la guía. AGREE II incluye 23 ítems que evalúan el grado de acuerdo en una escala de Likert de siete puntos (desde “muy en desacuerdo” a “muy de acuerdo”) para seis dimensiones (alcance y objetivo, participación de los implicados, rigurosidad metodológica en la elaboración, claridad en la presentación de la guía, aplicabilidad e independencia editorial), así como una evaluación global de la calidad de la GPC. Con esta herramienta, se consideró que la GPC de Cárdenas Aguilera *et al*<sup>(3)</sup> para América Latina (2024) alcanzó una puntuación global de 6 en una escala de 7 puntos (total: 141/161 puntos posibles, 87,57 %), por lo cual el grupo de expertos consideró recomendar dicha guía para la adaptación.

En esta etapa, se propuso el método ADAPTE, con el objetivo de emplear una sistemática reconocida y validada para ratificar las recomendaciones ya existentes de dicha GPC o bien modificarlas para su adaptación al ámbito nacional de aplicación e implementación. El procedimiento completo del proceso ADAPTE se detalla en la actualización de su manual oficial<sup>(13)</sup>. Todas las recomendaciones de la GPC original fueron traducidas del inglés siguiendo la misma estructura de temas de la versión original y luego distribuidas mediante un formulario *on line* (*Google Form*) a cada miembro del grupo de expertos en forma cegada, junto con la solicitud de valoración de siete dominios específicos relacionados con la adaptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones al ámbito local (ver Tabla 1). Para dichos dominios, se propuso una cuantificación mediante una escala de Likert de cuatro puntos (“muy de acuerdo”, “de acuerdo”, “en desacuerdo”, “muy en desacuerdo”) con la posibilidad de abstención para responder. Las opiniones de los expertos fueron recolectadas y procesadas por el equipo metodológico, para la identificación de aquellas recomendaciones que (a) podían adoptarse tal cual estaban formuladas, (b) requerían alguna modificación para su adaptación y, (c) podían requerir comentarios mediante el uso de puntos de buena práctica (PBP). Los resultados fueron discutidos por todos los evaluadores en teleconferencias de cierre para alcanzar un acuerdo global sobre cada una de las recomendaciones que habían requerido modificaciones o que habían sido moduladas empleando PBP. De un total de 97 recomendaciones originales, 61 fueron adoptadas sin modificaciones, mientras que otras 27 fueron adaptadas por el grupo de expertos (eventualmente con agregado de PBP) o bien removidas o fusionadas con otras directrices. La fuerza y la dirección de las recomendaciones originales, tras su reenumeración correspondiente a la adaptación pueden consultarse en la Tabla 2.

## RESULTADOS

Tras la valoración del grupo de expertos, las recomendaciones para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de la XLH se presentan en las secciones siguientes. El nivel y la dirección de la recomendación se preservaron a partir de la GPC original para aquellas directrices que fueron adoptadas sin cambios o con el agregado de PBP.

### Sección 1. Recomendaciones para el diagnóstico de XLH

**Tabla 1.** Preguntas para la valoración de la aceptabilidad y aplicabilidad de cada recomendación de la guía de práctica clínica original.

|                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • ¿La población a la que se dirige la recomendación original <b>coincide con la pensada para el contexto local</b> ?                     |
| • ¿La recomendación toma en cuenta <b>la visión y las preferencias del paciente</b> en el contexto para el cual está pensada?            |
| • ¿La intervención y/o el equipamiento necesario están disponibles?                                                                      |
| • ¿Se cuenta con la <b>experiencia necesaria (conocimientos y destrezas)</b> en el contexto local?                                       |
| • ¿Existen barreras, legislaciones, políticas o problemas de recursos <b>que pudieran impedir la implementación</b> de la recomendación? |
| • ¿La recomendación es <b>compatible con la cultura y los valores de la población</b> en la cual será implementada?                      |
| • ¿Los beneficios que se podrían obtener de la implementación de la recomendación <b>valen la pena</b> ?                                 |

**Tabla 2.** Dirección y fuerza de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica (GPC) original e identificación de las recomendaciones adaptadas.

| Recomendación en la presente adaptación | Dirección y fuerza de la recomendación en la GPC original |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1.1                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 1.2                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 1.3                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 1.4                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 1.5                                     | Recomendación débil, a favor (opinión de expertos).       |
| 1.6                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 1.7                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 2.1                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 2.2                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 3.1                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 3.2                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 3.3                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 3.4                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 3.5                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 3.6                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 3.7                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 4.1                                     | Recomendación débil, a favor.                             |
| 4.2                                     | Opinión de expertos.                                      |
| 4.3                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 4.4                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 4.5                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 4.6                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 5.1                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 5.2                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 5.3                                     | Recomendación débil, a favor.                             |
| 5.4                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 5.5                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 5.6                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |
| 6.1                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 6.2                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 6.3                                     | Recomendación adaptada (opinión de expertos).             |
| 6.4                                     | Recomendación fuerte, a favor.                            |

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| 6.5   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 6.6   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 6.7   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 6.8   | Opinión de expertos.                          |
| 6.9   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 6.10  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 7.1   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 7.2   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 7.3   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 8.1   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 8.2   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 8.3   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 8.4   | Opinión de expertos.                          |
| 8.5   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 8.6   | Recomendación fuerte, en contra.              |
| 8.7   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 8.8   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 8.9   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 8.10  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 9.1   | Recomendación débil, a favor.                 |
| 9.2   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 9.3   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 9.4   | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 9.5   | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 10.1  | Recomendación débil, a favor.                 |
| 10.2  | Recomendación débil, a favor.                 |
| 10.3  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 10.4  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 10.5  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 10.6  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.1  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.2  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.3  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.4  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 11.5  | Recomendación fuerte, en contra.              |
| 11.6  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.7  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 11.8  | Recomendación débil, a favor.                 |
| 11.9  | Recomendación débil, a favor.                 |
| 11.10 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.11 | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 11.12 | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 11.13 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.14 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.15 | Recomendación fuerte, a favor.                |

|       |                                               |
|-------|-----------------------------------------------|
| 11.16 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.17 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.18 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.19 | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 11.20 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.21 | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 11.22 | Recomendación débil, a favor.                 |
| 12.1  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 12.2  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 12.3  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 12.4  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 13.1  | Opinión de expertos.                          |
| 13.2  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 13.3  | Recomendación fuerte, a favor.                |
| 13.4  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 13.5  | Recomendación adaptada (opinión de expertos). |
| 13.6  | Recomendación fuerte, a favor.                |

[1.1] Las características clínicas del raquitismo por XLH en la población pediátrica incluyen talla baja desproporcionada, alteraciones óseas (*genu* varo, *genu* valgo o alteraciones rotacionales de miembros inferiores y mineralización deficiente), malformación de Chiari y craneosinostosis, trastornos de la marcha, alteraciones generales en todos los tejidos dentarios, dolor óseo, debilidad muscular y limitación de la movilidad, que se manifiestan a temprana edad. En los adultos, persisten las deformidades descritas en la infancia (muchas veces, asimétricas). Al dolor y la persistencia de las alteraciones generales en todos los tejidos dentarios, se agregan osteomalacia, rigidez, entesopatías, artrosis, retraso en la consolidación de fracturas e hipoacusia.

**PBP:** en los pacientes adultos las alteraciones de los tejidos dentarios se acompañan de pérdida de piezas dentales y periodontitis.

[1.2] Se recomienda realizar una historia clínica completa que incluya anamnesis, antecedentes familiares de XLH o signos sugestivos, y examen físico completo de todos los aparatos y sistemas, con evaluación del estado general, antropometría, medición de segmentos corporales y deformidades esqueléticas.

[1.3] Se recomienda individualizar el abordaje clínico, teniendo en cuenta las distintas presentaciones de la enfermedad, tanto en la población pediátrica como adulta.

[1.4] Se recomienda realizar una evaluación antropométrica que incluya mediciones de peso, talla, perímetro cefálico y estatura sentada con cálculo del índice estatura sentada/estatura (ES/E) para objetivar la desproporción corporal. En pacientes pediátricos, graficar los datos haciendo referencia a tablas específicas para la población general, categorizadas por edad y género (consultar las tablas de referencia para la población argentina)<sup>(14,15)</sup>.

[1.5] En casos de *genu* varo después de los 2 años de edad o *genu* valgo después de los 6 años, se recomienda derivar al especialista en ortopedia.

[1.6] Se recomienda que la evaluación de las extremidades inferiores

incluya la medición de la distancia intercondílea en busca del *genu* varo y la distancia intermaleolar para el *genu* valgo.

**PBP:** el escanograma de los miembros inferiores es un recurso útil para efectuar este diagnóstico.

[1.7] En la población adulta, cuando se sospecha un cambio en la alineación, se recomienda remitir al paciente a ortopedia con imágenes de los miembros inferiores.

**PBP:** la imagen radiológica o escanograma debe incluir la cadera, las rodillas y los tobillos.

## Sección 2. Estudios bioquímicos útiles para el diagnóstico de XLH

[2.1] Se recomienda realizar pruebas bioquímicas como niveles séricos y urinarios de fósforo y creatinina para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular (TFG), reabsorción tubular de fósforo (RTP) y reabsorción tubular máxima de fosfato para la TFG (TmP/TFG); además de calcio, fosfatasa alcalina, parathormona (PTH) y 25OHD.

**PBP:** en caso de estar disponible, puede realizarse la determinación de 1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>.

[2.2] Se sugiere calcular la TmP/TFG mediante la ecuación basada en el nomograma de Walton-Bijvoet (P<sub>p</sub>: concentración plasmática de fosfato, U<sub>p</sub>: fosfato urinario, P<sub>cr</sub>: creatinina plasmática, U<sub>cr</sub>: creatinina urinaria). El valor normal en adultos oscila entre 2,8 y 4,0. Una reabsorción por debajo de 2,8 se considera baja. Los valores de referencia para la población pediátrica<sup>(16)</sup> se describen en la Tabla 3.

$$TmP/TFG = P_p - (U_p \times [P_{cr} / U_{cr}])$$

**PBP:** se dispone de aplicaciones y calculadoras *online* para estimar este parámetro.

## Sección 3. Estudios radiológicos iniciales recomendados en pacientes con XLH

[3.1] Se recomiendan radiografías comparativas de frente de

**Tabla 3.** Valores de referencia de la TmP/TFG\* para la población pediátrica.

| Grupo etario | Rango (mmol/L) |
|--------------|----------------|
| Nacimiento   | 1,43 – 3,43    |
| 3 meses      | 1,48 – 3,30    |
| 6 meses      | 1,15 – 2,60    |
| 2 a 15 años  | 1,15 – 2,44    |

\*TmP/TFG: reabsorción tubular máxima de fosfato para la tasa de filtrado glomerular.

Fuente de elaboración: Adaptada a partir de Payne, 1998<sup>16</sup>.

muñecas y rodillas para el diagnóstico de XLH, para buscar signos de alteraciones compatibles con trastornos del metabolismo fosfocálcico, como irregularidades metafisarias que forman la imagen de una copa con concavidad hacia el lado epifisario, aumento del tamaño de la fisis y presencia de líneas de detención del crecimiento (Harris) en sitios de rápido crecimiento, como el fémur, el radio y el cúbito distales.

[3.2] En adultos, se sugiere realizar una radiografía de pelvis de frente y una radiografía lateral de ambas caderas, así como radiografías de frente y perfil de ambos fémures al momento del diagnóstico, para evaluar signos de pseudofractura. También se propone un escanograma de miembros inferiores con carga, para evaluar la calcificación de los ligamentos paravertebrales.

Se recomiendan radiografías adicionales en casos con antecedente de fractura, para evaluar el estado de consolidación e identificar sitios de pseudofractura. De igual forma, se recomiendan en caso de deformidades angulares o rotacionales de las extremidades.

**PBP:** cuando no sea posible efectuar la radiografía panorámica de miembros inferiores, pueden realizarse radiografías localizadas de dichos miembros (radiografía de fémur o tibia, de frente y perfil, en chasis de 43 x 70 cm, considerando la articulación proximal y distal).

[3.3] Para monitorear la respuesta al tratamiento médico en pacientes pediátricos, se recomienda emplear el puntaje RSS (*Rickets Severity Score*)<sup>(17)</sup>, que se basa en los hallazgos radiográficos de la muñeca y rodilla del lado más afectado (ver Tabla 4).

[3.4] Si el paciente presenta clínicamente *genu varo* o *genu valgo*, se sugiere realizar una radiografía panorámica de miembros inferiores con carga o de pie, para el diagnóstico y localización de la deformidad.

**PBP:** de no contar con disponibilidad, puede recurrirse a lo señalado en el PBP de la recomendación 3.2.

[3.5] En pacientes con cefalea persistente, sospecha de hipertensión intracraneal o deformidad craneal, se sugiere realizar una resonancia magnética nuclear de cráneo y columna cervical, en búsqueda de craneosinostosis, malformación de Chiari y siringomielia.

[3.6] Se sugiere realizar una radiografía de cráneo en proyección frente y perfil en la primera evaluación para el diagnóstico de craneosinostosis. Si la primera consulta se realiza antes del año de edad y se descarta craneosinostosis en ese momento, se sugiere repetirla según evolución clínica.

[3.7] En casos de incertidumbre diagnóstica en relación con los hallazgos radiográficos (cierre de suturas, impresiones digitiformes, asimetría craneal) o de sospecha de hipertensión

endocraneana, es recomendable solicitar una tomografía computada (TC) multicorte con ventana ósea y reconstrucción 3D del cráneo.

**PBP:** la imagen podría solicitarse incluso antes de las evaluaciones previas por neurocirugía y neuropediatría.

#### Sección 4. Frecuencia para la realización de imágenes y utilidad de la densitometría ósea (DMO)

[4.1] Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad mediante radiografías de muñecas y rodillas al menos una vez al año en niños con respuesta inadecuada al manejo o en aquellos que presentan progresión de las deformidades óseas a pesar del tratamiento médico.

[4.2] En adultos, se sugiere realizar una evaluación anual o bianual con radiografía de pelvis de frente y lateral de ambas caderas, particularmente tras el inicio del tratamiento. Este estudio está siempre indicado en caso de aumento del dolor.

[4.3] Se sugiere realizar una radiografía panorámica anual de las extremidades inferiores para realizar un seguimiento de las deformidades óseas, verificar la alineación de las extremidades o cuando sea necesaria una intervención quirúrgica.

**PBP:** de no contar con disponibilidad, puede recurrirse a lo señalado en el PBP de la recomendación 3.2.

[4.4] En pacientes que reciben terapia convencional o que reciben burosumab, se recomienda realizar una ecografía renal anual o bianual en individuos sin nefrocalcinosis ni hipercalcemia; en aquellos con nefrocalcinosis, hipercalcemia persistente o litiasis diagnosticada, se propone el seguimiento al menos anual con ecografía o TC.

[4.5] Es recomendable la consulta precoz para evaluación odontológica a partir de los 5 años y en adultos, con imágenes diagnósticas a consideración del especialista, con seguimiento recurrente de acuerdo con cada caso individual.

**PBP:** es recomendable repetir las normas de salud e higiene bucal en cada consulta.

[4.6] No se recomienda la medición rutinaria de la DMO para evaluación de la salud ósea en pacientes con XLH.

**PBP:** la eventual determinación de la DMO podrá definirse para cada paciente adulto en forma individual, según el criterio del profesional tratante.

#### Sección 5. Indicaciones de estudio genético para confirmar XLH

[5.1] En todo paciente con hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos compatibles con XLH, y con antecedentes familiares

**Tabla 4.** Puntaje RSS (*Rickets Severity Score*).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Muñeca:</b> puntaje del radio + puntaje del cúbito (se elige el lado más afectado) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 puntos: placa de crecimiento normal.</li> <li>• 0,5 puntos: radiotransparencia metafisaria sin deshilachado o irregularidad.</li> <li>• 1 punto: placa de crecimiento ensanchada, irregularidad metafisaria, pero sin deformidad cóncava.</li> <li>• 1,5 puntos: concavidad metafisaria parcial o deshilachado incompleto del margen metafisario.</li> <li>• 2 puntos: concavidad metafisaria con deshilachado de márgenes.</li> </ul>                                                                                                                                                                           |
| <b>Rodilla:</b> puntaje del fémur x multiplicador + puntaje de la tibia x multiplicador (se elige el lado más afectado) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 puntos: placa de crecimiento normal.</li> <li>• 1 punto: metáfisis lisa, radiotransparencia parcial (algunas zonas de la metáfisis aparecen oscuras).</li> <li>• 2 puntos: radiotransparencia parcial, la apariencia de la metáfisis no es lisa o no es visible.</li> <li>• 3 puntos: radiotransparencia completa, la epífisis aparece muy separada de la metáfisis.</li> <li>• Multiplicador x 0,5 (unilateral): cuando solo está afectado un cóndilo o meseta.</li> <li>• Multiplicador x 1 (bilateral): cuando están afectados los dos cóndilos o ambas mesetas.</li> </ul> |
| <b>Puntaje total:</b> muñeca (0 a 4 puntos) + rodilla (0 a 6 puntos)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

que sigan un patrón de herencia ligado al cromosoma X, se recomienda realizar la secuenciación del gen *PHEX* y el análisis de duplicación/delección.

[5.2] En casos atípicos o con antecedentes familiares negativos de XLH, se recomienda realizar el análisis genético mediante el panel de secuenciación de nueva generación para genes específicos y con un análisis de variación del número de copias (CNV).

[5.3] Para ampliar el estudio familiar en el caso índice con una mutación ya definida, se recomienda el análisis puntual de la variante patogénica.

[5.4] En pacientes en los que se inició el estudio genético con un panel con o sin estudio de CNV, un resultado negativo no descarta el diagnóstico de XLH. Se sugiere complementarlo con el estudio de delección/duplicación para el gen *PHEX*.

[5.5] Los estudios bioquímicos para el diagnóstico de recién nacidos con antecedentes familiares de XLH pueden ser aparentemente anormales o no concluyentes, como el caso del fósforo. Por lo tanto, se sugiere realizar un estudio molecular disponible utilizando una muestra de sangre periférica, cordón umbilical, muestra oral o papel de filtro.

**PBP:** los neonatos con estudios no concluyentes deben estudiarse como casos particulares.

[5.6] Se sugiere apegarse al algoritmo propuesto por el grupo desarrollador para la confirmación genética del diagnóstico de raquitismo por XLH (ver Figura 1).

## Sección 6. Tratamiento convencional en pacientes con diagnóstico de XLH

[6.1] Los niños deben recibir terapia convencional (vitamina D activa, combinada con sales de fosfato) en lugar de no administrar ningún tratamiento. Dicha terapia convencional se indica cuando no está disponible burosumab.

[6.2] En caso de estar disponibles, se recomiendan las formas magistrales preparadas por farmacéuticos en vez de las no magistrales.

[6.3] En casos que involucren tratamiento convencional, se recomienda iniciar terapia con sales de fosfato a una dosis de 20 mg/kg/día y titular gradualmente para evitar exceder la dosis máxima diaria de 80 mg/kg/día. Los ajustes de dosis deben basarse en la respuesta clínica, bioquímica y radiológica del paciente.

**PBP:** se considera respuesta bioquímica a la normalización de la fosfatasa alcalina; no es posible lograr la normalización de la fosfatemia en ayunas.

[6.4] Administrar el fosfato en varias dosis (4 a 6 veces/día) durante el inicio de la terapia y disminuir la frecuencia (3 a 4 veces/día) cuando se alcancen los objetivos bioquímicos, clínicos y radiológicos.

[6.5] Además del fosfato, añadir análogos activos de la vitamina D (calcitriol 1 µg/día o alfalcidol 3 µg/día), en caso de estar disponibles en el país, ajustando según la edad y necesidades del paciente.

[6.6] Se sugiere suspender o, preferentemente, disminuir la administración de análogos activos de la vitamina D durante periodos de inmovilización prolongada, como en cirugías ortopédicas y fracturas, de acuerdo con los resultados de los biomarcadores y en forma adecuada a la situación de cada paciente.

**PBP:** se sugiere monitorear con los valores de calcio en sangre y orina.

[6.7] Se recomienda asociar análogos no activos de la vitamina D al tratamiento cuando se haya documentado deficiencia de vitamina D.

[6.8] Aunque no existe suficiente evidencia para el tratamiento convencional en adultos, se puede considerar en pacientes sintomáticos y/o con evidencia bioquímica y/o radiológica de osteomalacia activa, vigilando la presencia de eventos adversos como nefrocalcinosis, hipercalcemia e hiperparatiroidismo.

[6.9] En condiciones especiales, como el embarazo y la lactancia, se recomienda la terapia convencional con fosfatos. La dosis sugerida es entre 0 y 2000 mg/día, administrada en 3 o 4 tomas, más una ingesta de calcitriol de 0,5 a 2 mg.

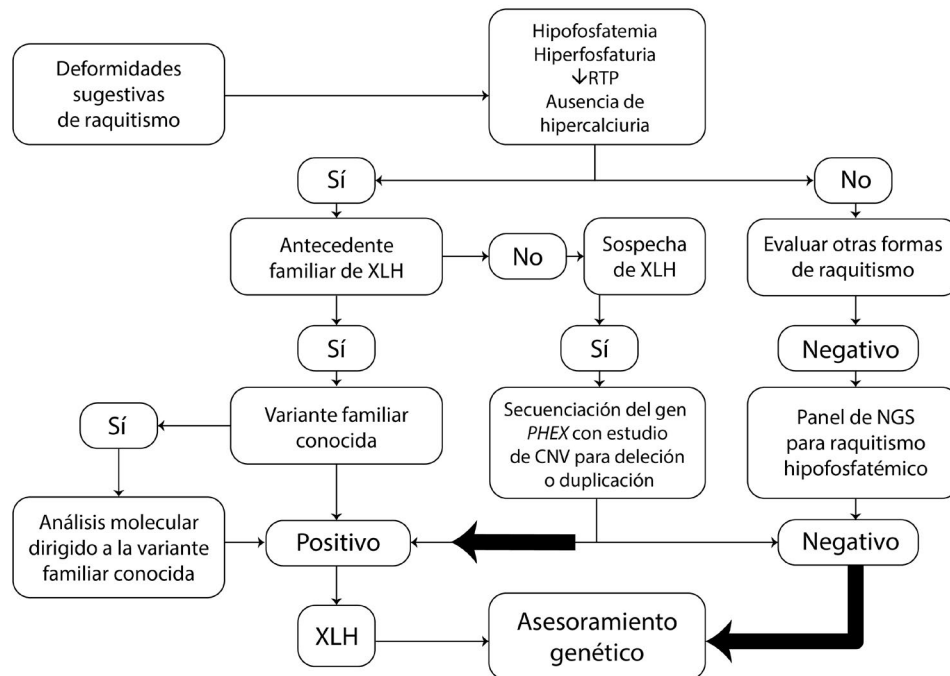
**PBP:** la dosis puede variar en cada trimestre.

**PBP:** el nivel plasmático de 25OHD debe ser >30 ng/dL (12 nmol/L) durante el embarazo. Es importante también la vigilancia del eje paratiroideo neonatal.

[6.10] Se recomienda considerar las preferencias de los pacientes y familiares en la elección del tratamiento.

## Sección 7. Objetivos del tratamiento convencional

[7.1] En los pacientes pediátricos con diagnóstico, pero sin manifestaciones clínicas, el objetivo del tratamiento es prevenir el compromiso óseo.

**Figura 1.** Algoritmo recomendado para la confirmación genética del diagnóstico de raquitismo por XLH.

Las flechas gruesas indican énfasis en la recomendación. CNV: variación del número de copias; NGS: secuenciación de nueva generación; RTP: reabsorción tubular de fosfato. XLH: hipofosfatemia ligada al X.

Fuente de elaboración: Cárdenas Aguilera et al, 2024<sup>(3)</sup>

[7.2] Los objetivos del tratamiento convencional en pacientes pediátricos con XLH son: (a) mejorar la funcionalidad y la calidad de vida, (b) disminuir el dolor óseo, (c) mejorar la velocidad de crecimiento y la talla final del paciente, (d) mejorar las alteraciones radiográficas y la mineralización ósea, así como los abscesos periodontales espontáneos, (e) normalizar los niveles de biomarcadores como la fosfatasa alcalina y la PTH (debido a las potenciales complicaciones y limitaciones del tratamiento convencional, no se busca normalizar la fosfatemia) y (f) evitar las recurrencias de las deformidades de los miembros inferiores tras el manejo quirúrgico.

[7.3] Los objetivos del tratamiento convencional en pacientes adultos con XLH son: (a) reducir el dolor musculoesquelético, (b) prevenir el desarrollo de osteomalacia y pseudofracturas, (c) mejorar la salud bucal (periodontitis, abscesos dentales), (d) mejorar la movilidad y funcionalidad, (e) evitar la rigidez articular y (f) mejorar la consolidación de las fracturas.

## Sección 8. Inicio del tratamiento con burosumab en pacientes con diagnóstico de XLH

[8.1] En niños y adolescentes (1 a 17 años) con XLH y signos de raquitismo (incluyendo deformidades en miembros inferiores, elevación de la fosfatasa alcalina total y/o evidencia radiológica de raquitismo), se recomienda iniciar el tratamiento con burosumab tan pronto como se establezca el diagnóstico.

[8.2] Se recomienda el uso de burosumab en pacientes adultos con diagnóstico confirmado de XLH (apoyado por evidencia radiográfica de enfermedad ósea, dolor óseo y articular persistente, osteomalacia que afecte la funcionalidad y actividades de la vida diaria, pseudofracturas y/o fracturas, respuesta insuficiente o

refractaria a la terapia convencional o con necesidad de cirugía ortopédica, como osteotomías para alineación de extremidades, manejo de consolidaciones tardías o reemplazos articulares).

[8.3] Se recomienda iniciar tratamiento con burosumab en pacientes pediátricos con XLH a dosis de 0,8 a 2 mg/kg cada 2 semanas y en pacientes adultos de 1 mg/kg cada 4 semanas, con una dosis máxima de 90 mg por dosis.

[8.4] En pacientes en transición de la niñez a la adultez, es recomendable la evaluación por un equipo multidisciplinario. Esta evaluación tiene como objetivo redefinir los objetivos terapéuticos y considerar posibles ajustes a la dosis de burosumab, considerando la opinión tanto del paciente como de su familia.

[8.5] Se recomienda suspender el tratamiento con burosumab cuando los niveles séricos de fósforo sobrepasen los valores normales para la edad. Se sugiere un seguimiento posterior en un plazo de 2 a 4 semanas para definir la reanudación de la terapia. En estos casos, se recomienda reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis prescrita antes de la suspensión.

[8.6] No se recomienda ajustar la dosis de burosumab en periodos menores a 4 semanas.

[8.7] No se recomienda el uso de burosumab concomitantemente con el tratamiento convencional, ni en caso de evidencia de valores séricos de fósforo superiores a los niveles mínimos normales para la edad, ni en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5.

[8.8] Se recomienda el seguimiento individualizado y el ajuste de la ingesta de fósforo en la dieta en pacientes que reciben burosumab, especialmente en aquellos con ERC, aun desde sus etapas iniciales.

**PBP:** burosumab no está indicado en la ERC en estadios avanzados.

**PBP:** en los pacientes pediátricos con ERC, es importante el ajuste de la ingesta de proteínas y fósforo siempre desde los estadios iniciales.

[8.9] En mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con burosumab, se recomienda la educación y prescripción de métodos anticonceptivos.

[8.10] Dada la falta de evidencia del uso de burosumab en casos de embarazo o lactancia, se recomienda suspender el tratamiento y considerar iniciar terapia convencional en estos periodos, al menos hasta disponer de nueva información sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes.

### Sección 9. Evaluación de la respuesta al tratamiento con burosumab

[9.1] Se recomienda el seguimiento clínico en pacientes con XLH que reciben tratamiento con burosumab en cada visita médica, mediante la medición del perímetro cefálico, altura de pie y sentado, evaluación de deformidades en miembros inferiores, aparición de abscesos o pérdida de piezas dentales, requerimiento de procedimientos odontológicos, estimación de la fuerza muscular, presencia y gravedad de dolor, rigidez, y motilidad.

[9.2] En pacientes con XLH que reciben tratamiento con burosumab, se sugiere realizar la prueba de caminata de 6 minutos una vez al año.

[9.3] Una vez iniciado el tratamiento con burosumab, se recomienda realizar una evaluación de los niveles de fósforo sérico cada 2 o 4 semanas hasta alcanzar el límite inferior de los valores esperados para la edad. También se sugiere la medición de creatinina sérica, calcio y fósforo (en sangre y orina aislada), fosfatasa alcalina, PTH, albúmina (para cálculo de calcio corregido) y TmP/TFG cada 3 o 4 meses.

**PBP:** la determinación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D-3 entre los 6 y 12 meses se realizará en caso de estar disponible; no se considera una prueba de rutina.

[9.4] En pacientes pediátricos con XLH en etapa de crecimiento y en tratamiento con burosumab, se sugiere realizar radiografías de muñeca y rodilla cada seis meses hasta los 2 años de edad, a fin de evaluar la mejoría de los signos de la enfermedad y determinar la estabilidad del tratamiento.

**PBP:** en función de la evolución, podrá requerir luego controles radiológicos en forma anual.

[9.5] Se recomienda el seguimiento, vigilancia y notificación de posibles efectos adversos asociados a la terapia con burosumab descritos previamente en la bibliografía, como dolor en el sitio de administración, cefalea, dolor en las extremidades, exantema cutáneo, dolor dental, mialgias y mareos.

### Sección 10. Tratamiento quirúrgico de los pacientes con XLH

[10.1] Para abordar de forma correcta las deformidades, se recomienda que la enfermedad esté bajo control metabólico al menos durante un año, por el alto riesgo de recurrencia.

[10.2] El seguimiento y evaluación de las deformidades angulares debe realizarse con radiografías panorámicas de frente y perfil de los miembros inferiores, idealmente cada año, a menos que

el paciente no presente cambios durante 3 años consecutivos, en cuyo caso se sugiere hacerlo cada 2 años.

[10.3] Se recomienda emplear técnicas de crecimiento guiado para la corrección de las angulaciones, particularmente en pacientes con fisis abiertas, donde el vértice de la deformidad se localiza cercano a las epífisis.

[10.4] Se recomienda realizar la corrección de las angulaciones con uno o varios vértices en la diáfisis mediante osteotomías y fijación endomedular.

[10.5] En la población adulta, la corrección de las deformidades dependerá de la edad del paciente, las comorbilidades, la localización de la deformidad y el compromiso articular.

[10.6] Se sugiere que el seguimiento de las deformidades y la realización del procedimiento quirúrgico sean realizados por un equipo interdisciplinario con experiencia en enfermedades óseas metabólicas.

### Sección 11. Seguimiento y controles clínicos y de laboratorio

[11.1] Se recomienda que el seguimiento de todos los pacientes sea realizado por un equipo multidisciplinario, con énfasis en el manejo de las necesidades del paciente y la optimización de su calidad de vida. El objetivo es anticipar, detectar y tratar de manera temprana y adecuada las complicaciones asociadas a la enfermedad y su tratamiento.

[11.2] Se recomienda enfocarse en el tratamiento psicológico del paciente y su familia, tanto por el impacto de la enfermedad en sí como por los sentimientos de culpa que pueden surgir en algunos padres de niños afectados.

[11.3] En cada control se recomienda elaborar una historia clínica completa, considerando la enfermedad actual, revisión por aparatos y sistemas, presentación de síntomas, dolor musculoesquelético, medicamentos utilizados, dosis y tolerancia. Además, la evaluación y anticipación de las complicaciones potenciales debe ser un punto esencial.

[11.4] Se recomienda realizar la prueba de caminata de 6 minutos y evaluación de calidad de vida (para adultos, la escala WOMAC [*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*]; para niños, la escala PROMIS [*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*]) en pacientes mayores de 5 años, con una frecuencia adaptada a la disponibilidad de tiempos y de profesionales entrenados.

[11.5] No se recomienda la biopsia ósea de rutina.

[11.6] Se recomienda la evaluación y el manejo por un odontólogo al menos cada 6 meses o con mayor frecuencia, dependiendo de la presentación de complicaciones y la necesidad de tratamiento.

[11.7] Se recomienda realizar en cada control: calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina total, creatinina sérica, evaluación de calciuria (calciuria/creatininuria o calcio en orina de 24 horas) y fosfaturia (RTP y TmP).

**PBP:** los controles de rutina se realizarán cada 3 a 4 meses, según la evolución y el tratamiento de cada paciente.

[11.8] Se sugiere realizar una prueba de fosfatasa alcalina ósea específica en adultos cuando esté disponible en el contexto, considerando que no es un biomarcador esencial para el diagnóstico ni el seguimiento y que puede ser reemplazada por la fosfatasa alcalina total en ausencia de enfermedad hepática o renal, u obesidad.

[11.9] Se recomienda la evaluación semestral de la PTH y la 1,25(OH)2D-3 (si está disponible); esta última es de especial interés en pacientes que reciben terapia específica.

[11.10] En pacientes que reciben tratamiento convencional, se sugiere un seguimiento estricto de laboratorio para detectar hipercalcemia, nefrocalcinosis, ERC y/o la posibilidad de hiperparatiroidismo terciario.

[11.11] En pacientes en tratamiento con burosumab, siempre que sea posible se recomienda:

- evaluación del fósforo sérico cada 2 a 4 semanas durante 2 meses y, tras su estabilización, en cada control de rutina.
- evaluación de TmP/TFG y RTP% en función de la edad del paciente
- ajustes periódicos de dosis en función de los cambios en el peso corporal, la velocidad de crecimiento y la mineralización esquelética. El fósforo sérico se medirá 4 semanas después de cada ajuste de dosis.

[11.12] No se recomienda la cuantificación rutinaria de los niveles de FGF23.

**PBP:** cuando se realice la cuantificación, se determinará la molécula intacta.

[11.13] Se recomienda sugerir una evaluación tanto por ortopedia pediátrica como por ortopedia de adultos para todos los pacientes, en particular para aquellos con deformidades significativas en las extremidades. Esto tiene como objetivo facilitar la evaluación por imágenes y un tratamiento integral.

[11.14] Se recomienda un seguimiento individualizado para cada paciente pediátrico, inicialmente al menos cada 3 meses. En pacientes que están en fase de ajuste del tratamiento farmacológico, se sugieren controles cada 2 a 4 semanas.

[11.15] En pacientes pediátricos en tratamiento con burosumab, con estabilidad clínica y de la dosis del fármaco, se sugiere tener controles cada 3 a 6 meses.

[11.16] En los pacientes pediátricos, se recomienda realizar examen físico completo, registrando los datos antropométricos de peso, talla, estatura sentada, índice de masa corporal, velocidad de crecimiento y perímetro cefálico para la detección o seguimiento de craneosinostosis. Se sugiere examen de fondo de ojo cada 6 meses hasta los 3 años de edad, y luego anualmente en búsqueda de signos de hipertensión intracraneal.

[11.17] En los pacientes pediátricos, se sugiere en cada consulta la evaluación de distancia intermaleolar e intercondílea, desarrollo psicomotor, función muscular, dolor óseo y articular, examen completo de columna (lordosis, cifosis o escoliosis) y registro de presión arterial.

[11.18] En los pacientes pediátricos, se recomienda la evaluación auditiva por un otorrinolaringólogo, según presentación de síntomas al respecto.

[11.19] Se sugiere el seguimiento de los pacientes adultos al menos cada 6 meses, dependiendo de sus necesidades individuales.

[11.20] Se recomiendan controles más estrictos si el paciente adulto está en fase de ajuste de medicación.

[11.21] En los pacientes adultos, se recomienda realizar examen físico completo; registro de datos antropométricos de peso, talla, índice de masa corporal; evaluación de distancias intermaleolares e intercondíleas; función muscular; dolor óseo y articular; examen

completo de columna (lordosis, cifosis o escoliosis); consumo de alcohol y registro de presión arterial en cada visita, así como una evaluación del fondo de ojo anualmente.

[11.22] En el paciente adulto, se recomienda la evaluación auditiva por un otorrinolaringólogo al menos una vez al año.

## Sección 12. Atención integral de los pacientes con XLH

[12.1] Se recomienda que los pacientes con XLH reciban atención integral, siendo necesaria la conformación de un equipo interdisciplinario liderado por nefrología y endocrinología pediátrica o de adultos, según la edad del paciente. Este equipo debería incluir especialistas en medicina interna, pediatría, reumatología, genética, neurocirugía, ortopedia, oftalmología, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial, fisioterapia y rehabilitación, además del apoyo de fisioterapia, trabajo social, psicología, odontología, nutrición y diagnóstico por imágenes.

[12.2] Se sugiere la creación de equipos interdisciplinarios con expertos en la atención integral de pacientes con trastornos del metabolismo óseo, así como en el manejo de comorbilidades y complicaciones.

[12.3] Se recomienda que el paciente y su grupo familiar reciban asesoría genética adecuada desde la confirmación de la enfermedad.

[12.4] Se sugiere la creación de programas de transición con protocolos definidos y adecuados para la atención integral de los pacientes pediátricos con XLH que llegan a la edad adulta.

## Sección 13. Complicaciones derivadas del tratamiento de los pacientes con XLH

[13.1] Las complicaciones asociadas al tratamiento convencional para XLH son: hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperparatiroidismo secundario o terciario, nefrolitiasis, calcificación ectópica y alteraciones de la función renal. En cuanto al tratamiento con burosumab, se han descrito como complicaciones: hiperfosfatemia, abscesos dentales y calcificaciones heterotópicas. Se requieren más estudios para esclarecer las complicaciones a largo plazo de la terapia con burosumab.

[13.2] Las dosis altas de soluciones de fosfato pueden ocasionar efectos secundarios como emesis, dolor abdominal y diarrea. Por ello, se recomienda distribuir la dosis a lo largo del día, por ejemplo, diluida en una botella de agua para tomarla durante varias horas.

**PBP:** en pacientes pediátricos, pueden acompañarse de un alimento en conjunto o en forma posterior a la administración, para mejorar la adherencia.

[13.3] Para optimizar el tratamiento, reducir los eventos adversos de la solución de fosfato y mejorar la adherencia en adultos y adolescentes, se recomienda distribuir la dosis diaria en 3 a 4 tomas durante el día.

Si la hipercalcemia se presenta como complicación del tratamiento (dosis altas de calcitriol y/o dosis bajas de fosfatos, o falta de adherencia al tratamiento dietético), se recomienda reducir la dosis de calcitriol y reforzar la dieta.

Si la hipercalcemia persiste o se detecta nefrocalcinosis durante el seguimiento, se debe considerar la suspensión del tratamiento, además de una reevaluación con el equipo tratante para su ajuste.

[13.4] Se recomienda tratar la hipercalcemia con medidas higiénico-dietéticas (dieta hiposódica, regulación de la dosis de calcitriol, verificación del contenido proteico de la dieta) y eventualmente hidroclorotiazida (a dosis de 1 mg/kg en niños y dosis máxima de 50 mg en adultos), con vigilancia estricta de efectos secundarios como hipotensión, hipopotasemia, hiponatremia o hipomagnesemia.

**PBP:** es recomendable reasegurar el diagnóstico de hipercalcemia en función de los valores acordes a la edad del paciente.

[13.5] En caso de que aparezca hiperparatiroidismo secundario en pacientes que están bajo tratamiento convencional, se recomienda aumentar la dosis de calcitriol o reducir la dosis de sales de fosfato. Si el cuadro persiste a pesar de estos ajustes, se sugiere considerar suspender la solución de fosfato y calcitriol, y evaluar el ajuste del tratamiento con el equipo interdisciplinario.

**PBP:** es posible considerar otras eventuales opciones de tratamiento médico o quirúrgico, según disponibilidad y características del paciente.

[13.6] En caso de que se presente hiperparatiroidismo secundario en pacientes que están bajo tratamiento convencional, se recomienda aumentar la dosis de calcitriol y/o reducir la dosis de sales de fosfato. Si el cuadro persiste a pesar de estos ajustes, se sugiere descartar hiperparatiroidismo terciario y considerar su manejo individualizado con el equipo interdisciplinario.

## CONCLUSIÓN

Este listado de recomendaciones podrá ser actualizado en forma periódica en función de la nueva evidencia disponible y de la creciente experiencia de los especialistas en XLH. El grupo de expertos considera que el presente documento será de utilidad para el abordaje de los pacientes pediátricos y adultos que viven con XLH, e impactará sobre su calidad de vida y la carga de enfermedad en Argentina.

## Conflictos de intereses

Laura Fernanda Alconcher ha recibido honorarios como disertante o conferencista de AstraZeneca y Ultragenyx; ha recibido honorarios como investigadora de IP Inmunova. Silvia Adela Ávila recibió honorarios de Biomarín y Ultragenyx. Oscar Brunetto recibió honorarios como investigador principal del XLH Disease Monitoring Program, patrocinado por Ultragenyx y forma parte del Foro de Expertos XLH Argentina. Hamilton Casinelli ha recibido honorarios como consultor, investigador, conferencista y participante de advisory boards de AstraZeneca, NovoNordisk y Ultragenyx; recibe honorarios por reclutamiento de pacientes del Programa Internacional de Monitoreo de Pacientes con XLH. Adriana Graciela Díaz recibió financiación para traslados y hospedajes de Adium, Biosidus y Ultragenyx; recibió honorarios por reclutamiento de pacientes o como investigadora de Ultragenyx; recibió honorarios como disertante de Adium y Ultragenyx. Mariana del Pino y Mónica Alicia Galeano recibieron honorarios como presentadoras en simposios de raquitismo hereditario por parte de Ultragenyx. Ana Cecilia Polonsky recibe honorarios de la Universidad Nacional de Rosario y ha recibido financiación por su participación en el protocolo

Alpha. Evangelina Giacoia recibió financiación para participar en jornadas de capacitación para profesionales (mayo, junio, octubre de 2025) de Ultragenyx. María Diehl recibió research grants de Amgen y Ultragenyx; recibió financiación para viaje y disertación en el Congreso ASMR IOF 2025 por parte de Adium; recibió honorarios como disertante de Amgen y Ultragenyx. Virginia Fano ha recibido honorarios por participación de advisory boards y disertaciones por parte de AstraZeneca y Ultragenyx. Gisela Viterbo recibió honorarios como disertante de AstraZeneca; recibió pagos para traslados y hospedajes de Omnitrope y NovoNordisk. Alejandra Caminiti, Eduardo Stefano, Martín D'Elia y Andrea Verónica Ríos niegan conflictos de intereses.

## Fuente de financiamiento:

Ultragenyx Argentina financió los aspectos metodológicos y la redacción del documento, sin participación en su contenido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Giacoia E, Schiró LM, Martínez T, Balonga MC, Plantalech L.** Characterization of adult patients with X-linked hypophosphatemia at a specialized center in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2024;68:e240023. doi:10.20945/2359-4292-2024-0023. Disponible en: <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0023> [consultado el 6 de octubre de 2026].
2. **Alconcher L, Lucarelli L, Bronfen S.** Hipofosfatemia ligada al cromosoma X: resultado a largo plazo con diferentes modalidades de tratamiento. *Nefrología.* 2023;43:e070X. doi:10.1016/j.nefro.2023.05.001. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.05.001> [consultado el 6 de octubre de 2026].
3. **Cárdenas-Aguilera JG, Medina-Orjuela A, Meza-Martínez AI, Prieto JC, Zarante-Bahamón AM, Cáceres-Mosquera JA, et al.** Expert consensus on evidence-based recommendations for the diagnosis, treatment, and follow-up of X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *Rev Colomb Nefrol.* 2024;11(1):e754. doi:10.22265/acnef.11.1.754. Disponible en: <https://doi.org/10.22265/acnef.11.1.754> [consultado el 6 de octubre de 2026].
4. **Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B.** Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ.* 2010;182(2):E78-E84. doi:10.1503/cmaj.081232. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.081232> [consultado el 6 de octubre de 2026].
5. **Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al.** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7454.1490> [consultado el 6 de octubre de 2026].
6. **AGREE Collaboration.** Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality

- of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(1):18-23. doi:10.1136/qhc.12.1.18. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/qhc.12.1.18> [consultado el 6 de octubre de 2026].
7. **Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Biosse Duplan M, Bacchetta J, Schnabel D, et al.** Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(7):435-455. doi:10.1038/s41581-019-0152-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  8. **Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, et al.** Consensus recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:641543. doi:10.3389/fendo.2021.641543. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.641543> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  9. **Al Juraibah F, Al Amiri E, Al Dubayee M, Al Jubeh J, Al Kandari H, Al Sagheir A, et al.** Diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia in children and adolescent in the Gulf Cooperation Council countries. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):52. doi:10.1007/s11657-021-00879-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00879-9> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  10. **Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasanwala R, Chandran M, Rhee Y, et al.** Asia-Pacific consensus recommendations on X-linked hypophosphatemia: diagnosis, multidisciplinary management, and transition from pediatric to adult care. *JBMR Plus*. 2023;7(6):e10744. doi:10.1002/jbm4.10744. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10744> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  11. **Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, et al.** Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a consensus statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):366-384. doi:10.1038/s41574-022-00662-x. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00662-x> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  12. **Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.** AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-E842. doi:10.1503/cmaj.090449. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  13. **The ADAPTE Collaboration.** The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. [Internet]. 2009. Disponible en: <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/05/ADAPTE-Resource-toolkit-V2.1-March-2010-updated-disclaimer.pdf> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  14. **Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V.** Argentine references for the assessment of body proportions from birth to 17 years of age. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(3):234-240. doi:10.5546/aap.2017.eng.234. Disponible en: <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.234> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  15. **Lejarraga H, del Pino M, Fano V, Caino S, Cole TJ.** Referencias de peso y estatura desde el nacimiento hasta la madurez para niñas y niños argentinos. Incorporación de datos de la OMS de 0 a 2 años, recálculo de percentilos para obtención de valores LMS. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(2):126-133. doi:10.1590/S0325-00752009000200006. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0325-00752009000200006> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  16. **Payne RB.** Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(2):201-206. doi:10.1177/000456329803500203. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/000456329803500203> [consultado el 6 de octubre de 2026].
  17. **Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC.** Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000;46(3):132-139. doi:10.1093/tropej/46.3.132. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/tropej/46.3.132> [consultado el 6 de octubre de 2026].

**Archivo Suplementario 1.****Instrumento AGREE II**

| <b>Dominio 1. Alcance y objetivo</b>                                                                                       |                |                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                            | <b>Puntaje</b> | <b>Comentarios</b>                                                                                |
| (1) El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).                                        | 7              | Párrafo final de la sección "Introducción"                                                        |
| (2) El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).                               | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (3) La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.           | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| <b>Dominio 2. Participación de los implicados en la elaboración del documento</b>                                          |                |                                                                                                   |
| (4) El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.                       | 7              | Equipo multidisciplinario, médicos pediatras y de adultos                                         |
| (5) Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.).           | 5              | Se limitó al tratamiento convencional                                                             |
| (6) Los usuarios destinatarios de la guía están claramente definidos.                                                      | 4              | Se encuentra implícito, no en forma explícita                                                     |
| <b>Dominio 3. Rigurosidad metodológica en la elaboración</b>                                                               |                |                                                                                                   |
| (7) Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.                                                | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (8) Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.                                                 | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (9) Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas.                                 | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (10) Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.                                  | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (11) Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos. | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (12) Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.                | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (13) La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.                                               | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (14) Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.                                                                  | 1              | No se describe                                                                                    |
| <b>Dominio 4. Claridad en la presentación de los contenidos</b>                                                            |                |                                                                                                   |
| (15) Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.                                                                | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (16) Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.                  | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (17) Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.                                                              | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| <b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>                                                                                            |                |                                                                                                   |
| (18) La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación.                                                | 4              | No se profundiza en las barreras                                                                  |
| (19) La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.        | 2              | Solo se describen en forma esporádica                                                             |
| (20) Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones, sobre los recursos.            | 6              | Se mencionan sugerencias en caso de falta de disponibilidad de determinados recursos o marcadores |
| (21) La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría.                                                           | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| <b>Dominio 6. Independencia editorial</b>                                                                                  |                |                                                                                                   |
| (22) Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.                            | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| (23) Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía.             | 7              | Sin comentarios adicionales                                                                       |
| <b>Evaluación global de la guía.</b>                                                                                       | <b>6</b>       | <b>Se recomienda el uso de la guía</b>                                                            |