

ISBN 978-958-8431-06-2



9 789588 431062

HISTORIA DE LA VITAMINA D

ANTONIO IGLESIAS GAMARRA

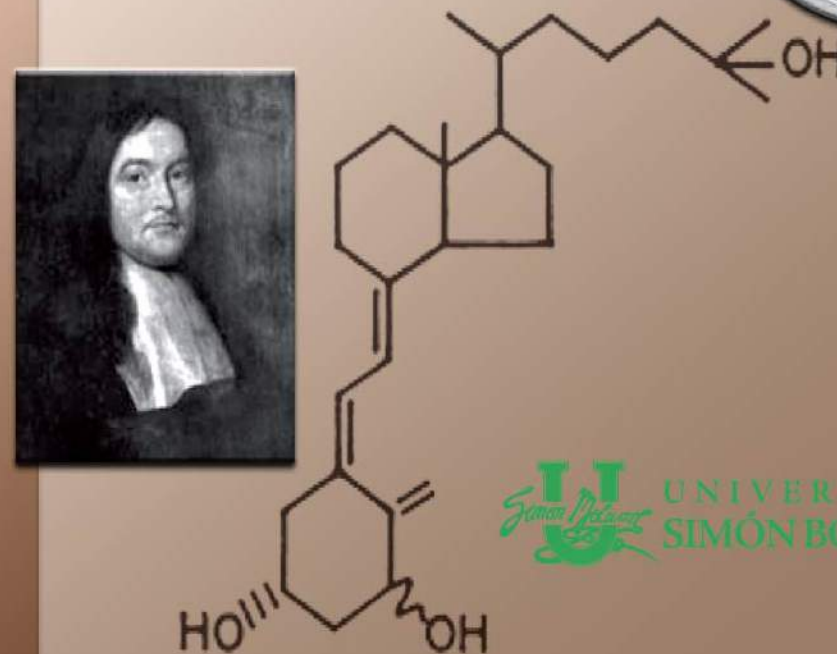
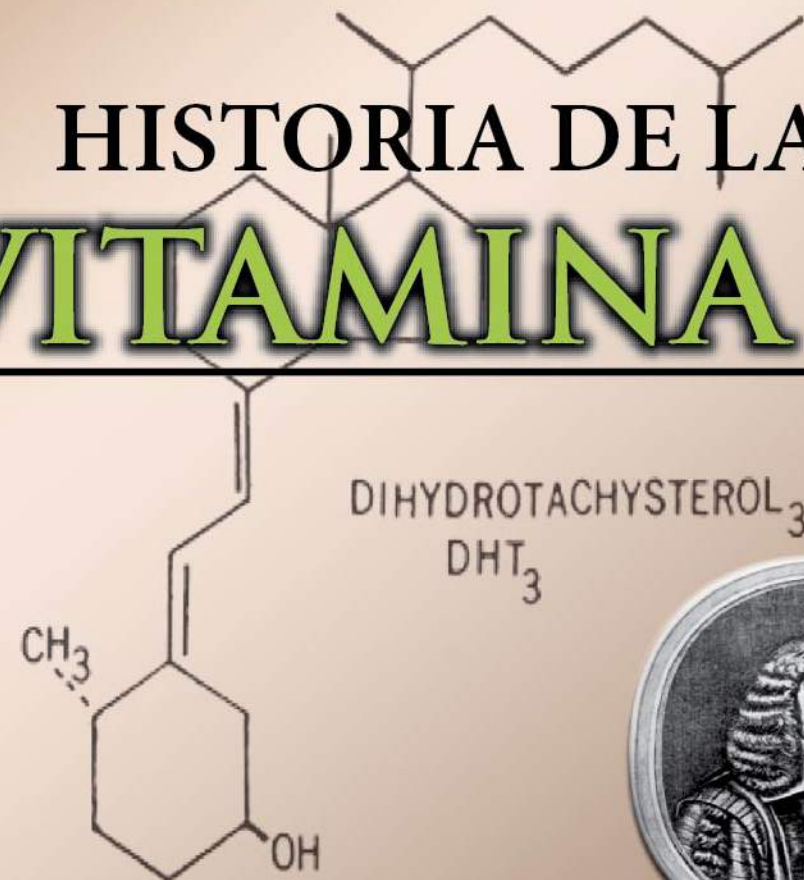
José Félix Restrepo Suárez
Carlos Enrique Toro Gutiérrez



ANTONIO IGLESIAS GAMARRA

José Félix Restrepo Suárez • Carlos Enrique Toro Gutiérrez

HISTORIA DE LA VITAMINA D



ANTONIO IGLESIAS GAMARRA
José Félix Restrepo Suárez • Carlos Enrique Toro Gutiérrez

HISTORIA DE LA VITAMINA D

ANTONIO IGLESIAS GAMARRA
José Félix Restrepo Suárez • Carlos Enrique Toro Gutiérrez

HISTORIA DE LA VITAMINA D

HISTORIA DE LA VITAMINA D

Antonio Iglesias Gamarra
Profesor Titular
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

CO-AUTORES

José Félix Restrepo Suárez
Profesor Titular
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Carlos Enrique Toro Gutiérrez
Residente II de Reumatología
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Ediciones
Universidad Simón Bolívar
Carrera 54 No. 59-102
www.unisimonbolivar.edu.co
Barranquilla

500 ejemplares

Impresión
Artes Gráficas Industriales Ltda.
Calle 58 No. 70-30
editorial_mejoras@yahoo.com
Barranquilla

Junio 2008

Printed and made in Colombia

DEDICATORIA

*A la memoria de mi padre Antonio Iglesias Barranco
(Q.E.P.D.).*

*A mi esposa Jannett Manuela Rodríguez de Iglesias,
por su gran generosidad y apoyo incondicional
para emprender estos proyectos históricos,
como el de la Historia de la vitamina D.*

*A mis hijos Melissa Iglesias Rodríguez,
Tania Jannett Iglesias Rodríguez,
Antonio Hernando Iglesias Rodríguez
y a mis nietos Galena Del Risco Iglesias
e Isaac Iglesias Tascón,
que son mi fuente de inspiración y la alegría de vivir.*

CONTENIDO

Prólogo I	
Dr. Alfredo Jácome Roca.....	xiii
Prólogo II	
Dr. José Félix Patiño Restrepo.....	xxvii
Prólogo III	
Dr. Efraín Otero Ruiz.....	xxxii
Presentación I	
Dr. Zoilo Cuéllar Montoya.....	xxxv
Presentación II	
Soc. Dino Manco Bermúdez.....	xliii
Capítulo I	
Del Raquitismo a la vitamina D	
Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez.....	1

Capítulo II		Capítulo VIII	
Historia Moderna sobre los Mecanismos Fisiológicos y Bioquímicos de la vitamina D		Deficiencia de vitamina D en Latinoamérica	
Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez, Carlos Enrique Toro Gutiérrez	89	Mario Quintana Duque, Carlos Toro, Antonio Iglesias Gamarra.....	305
Capítulo III		Capítulo IX	
Polimorfismo del Gen del Receptor de la vitamina D y sus Implicaciones Patológicas		Osteomalacia y Raquitismo	
Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez.....	183	John Jairo Media Siuffi, Antonio Iglesias Gamarra, Carlos Enrique Toro Gutiérrez	325
Capítulo IV		Capítulo X	
Aspectos Moleculares del Sistema Endocrino de la vitamina D		Osteodistrofia Renal	
Germán Díaz, María Claudia Díaz Jiménez	227	Carlos Enrique Toro Gutiérrez	345
Capítulo V		Capítulo XI	
Alfacalcidol y Calcitriol		Raquitismo Hipofosfatémico Ligado al X (XLH)	
Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez.....	239	Gerardo Quintana López, Antonio Iglesias Gamarra.....	375
Capítulo VI		Capítulo XII	
Vitamina D, Autoinmunidad y Cáncer		Análogos de la vitamina D en la enfermedad Renal Crónica	
Mario Quintana Duque, Alejandro Motta Cortés.....	275	Jorge Cantillo.....	391
Capítulo VII		Capítulo XIII	
Localización geográfica y Síntesis de vitamina D		El Descubrimiento de la Síntesis Extrarrenal de la vitamina D	
María Claudia Díaz.....	289	Juan Carlos Díaz Martínez, Carlos Alberto Cañas Dávila.....	411
		Capítulo XIV	
		Osteoporosis	
		Nutrición y Tejido Óseo Calcio Elemental	
		Renato Guzmán	425

Capítulo XV	
Biopsia Ósea en el diagnóstico de Osteodistrofia Renal	
Carlos Enrique Toro Gutiérrez, Federico Rondón Herrera	441
Capítulo XVI	
Osteomalacia inducida por Tumor	
Mario Quintana Duque, Alejandro Motta Cortés.....	451
Capítulo XVII	
Iconografía de la vitamina D	
Antonio Iglesias Gamarra.....	461
Capítulo XVIII	
La Emulsión de Scott en la cultura hispanoamericana (1880-1910)	
Alfredo Jácome Roca	495

COLABORADORES

Dra. María Claudia Díaz Jiménez

Internista, Reumatóloga Hospital San Ignacio.
Universidad Javeriana

Dr. John Jairo Medina Siuffi

Internista, Reumatólogo Cayre Ciudad de Bogotá

Dr. Mario Quintana Duque

R. Medicina Interna. Facultad de Medicina.
Universidad Nacional de Colombia

Dr. Alejandro Motta Cortés

Médico.
Universidad Nacional de Colombia

Dr. Alfredo Jácome Roca

Internista, Endocrinólogo.
Miembro de Número Academia Nacional de Medicina

Dr. Federico Rondón Herrera

Profesor Asociado, Facultad de Medicina.
Universidad Nacional de Colombia

Dr. Juan Pablo Camargo Mendoza

Residente III, Medicina Interna Facultad de Medicina.

Universidad Nacional de Colombia

Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay

Internista, Nefrólogo, Hospital Universitario, Clínica San Rafael, Hospital El

Tunal, E.S.E. Bogotá

Dr. Gerardo Quintana López

Internista, Reumatólogo, Hospital Militar y Facultad de Medicina.

Universidad Nacional de Colombia

Dr. Juan Carlos Díaz Martínez

Residente Medicina Interna C.E.S. de Medellín y Fundación Valle de Lilli,

Cali

Dr. Carlos Cañas Dávila

Internista, Reumatólogo, Profesor Medicina Interna, C.E.S. de Medellín y

Fundación Valle de Lilli, Cali

Dr. Renato Guzmán Moreno

Internista, Reumatólogo, Clínica Salucoop No. 104.

Dr. Germán Díaz

Doctor en Inmunología, Bristol Inglaterra, Rz Medicina Interna.

Universidad Pontificia Bolivariana

PRÓLOGO I CALCIFEROLES: LAS HORMONAS DEL MOMENTO

Los calciferoles y los agonistas de sus receptores –agrupados bajo el nombre vitamérico de “Vitamina D”– son protagonistas principales en el metabolismo del calcio y del fósforo, en particular por su capacidad de intervenir en la absorción intestinal del mineral calcio. Cuando se tocan temas relacionados con la vitamina D es necesario referirse al metabolismo óseo, pues los calciferoles son indispensables tanto para una buena salud esquelética como para el manejo de ciertas patologías del hueso y para la homeostasis del calcio. En el metabolismo del calcio y del fósforo intervienen tres hormonas (parathormona o PTH, vitamina D y calcitonina), además de factores de crecimiento, citoquinas y moléculas de adhesión, necesarias en el desarrollo y remodelación de la masa ósea. En el balance de todos estos factores participan las células productoras de las hormonas calciotrópicas (células de las glándulas paratiroides, células C de la tiroides y del parénquima renal). El sistema esquelético es el principal destino de los minerales calcio, fósforo y magnesio, aunque la homeostasis depende de los niveles de calcio ionizado y de fosfato, de su absorción y de su excreción (renal y digestiva). En los días soleados de nuestras ciudades y playas

estamos probablemente más preocupados con el cáncer de piel, o con el *bochorno* coyuntural; se nos olvida que una adecuada dosis de exposición al astro rey es buena para nuestra salud ósea. Escribir la historia detallada de uno de los principales actores en este escenario, es pues una contribución excelsa a su conocimiento.

UN LIBRO PARA LA DÉCADA DEL HUESO

La obra *Historia de la vitamina D* –con la autoría del académico Antonio Iglesias Gamarra y de algunos colaboradores– es una monumental revisión del tema desde sus primeros orígenes en la historia humana (también de mamíferos y vertebrados), hasta la finalización de la **década del hueso y las articulaciones** (2000-2010). Este primer decenio del tercer milenio fue así consagrado con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud, del Vaticano, de cuarenta y cuatro gobiernos y setecientos cincuenta organizaciones no gubernamentales. El gran avance en el conocimiento de la biología molecular y de la genética –además de la mayor expectativa de vida de la humanidad– ha puesto sobre el tapete la importancia de patologías del envejecimiento como la osteoporosis, el papel de la buena nutrición en la salud pública, el resurgir del raquitismo y de la osteomalacia en poblaciones vulnerables, las patologías genéticas y adquiridas de las glándulas productoras de hormonas calciotrópicas, de los órganos que absorben y excretan calcio y fósforo, y de los receptores relacionados.

Aunque este libro toca todos los aspectos de la participación de los calciferoles (raquitismo y osteomalacia, medicamentos a base de vitamina D, controversias sobre el tema, vitamina D y cáncer, fisiología y mecanismos bioquímicos) no hay duda de que su aporte más destacado es el histórico. Aficionado como soy a coleccionar datos sobre diferentes historias médicas, conozco la enjundiosa labor que representa consultar fuentes originales,

particularmente si esto se trata de realizar en forma exhaustiva. Debo decir que Iglesias –perito en el tema que revisa– es un experimentado historiador médico, como lo demuestra su laureada *opera máxima Historia del Lupus*. No se contenta el autor con dar a conocer el estado del arte de la vitamina D: quiere saber paso por paso, cómo se construyó esta base de datos, qué funcionó o se mejoró, qué se descartó, cómo influyó este conocimiento nuevo en la salud humana. Y –como es obvio– quiénes fueron los pensadores del adelanto científico, cómo se les fueron ocurriendo cosas dentro del relativo nivel de tecnología y de conocimientos, y cómo fueron poniendo los ladrillos de la edificación. Por razones didácticas o de espacio, es frecuente que los datos históricos los anotemos de manera muy sucinta, dando la impresión de que cuando se realizó un hallazgo, el conocimiento científico relacionado hubiese quedado claro. Esto casi nunca era así, tomaba bastante tiempo y debates; hubo incluso investigadores que –habiendo hecho observaciones fundamentales– no creyeron ellos mismos en la solidez de sus hallazgos.

EL RESURGIR ACTUAL DEL RAQUITISMO

En países desarrollados y en regiones de inviernos largos con días muy cortos, numerosos alimentos fortificados como los lácteos y otros –además de los naturalmente ricos en calcio y vitamina D como los pescados y sus aceites– garantizan el suministro de requerimientos mínimos; pero esto no ocurre entre nosotros porque a menudo sobra el Sol, aunque los cambios climáticos están haciendo variar el panorama. Las poblaciones emigrantes son vulnerables al desarrollo del raquitismo (La figura 1 muestra a tres niños raquíuticos, www.talkorigins.org); están también a riesgo de ser deficitarios en calciferoles los ancianos poco expuestos a los rayos ultravioleta, los bebés por largo tiempo alimentados con leche materna –deficiente en vitamina D– a quienes además se mantienen recluidos en alcobas cerradas. Las mujeres



Figura 1

musulmanas que cubren todo su cuerpo con ropajes como el *chador* y otros grupos sociales a los que hay que poner especial atención. Asiáticos con características dérmicas que tienen alguna diferencia en relación con los caucásicos y afrodescendientes –que por su melanina abundante requieren rayos ultravioleta en exceso para la irradiación de su 7-dehidrocolesterol– en su lugar de origen tienen Sol en abundancia, pero su dieta es

escasa en contenido de vitamina D, rica en ácido fítico de semillas (que almacenan fosfatos) y fibra. El primero da lugar a sales de fitato de calcio, de pobre absorción; sus lactantes en países del norte, son amamantados por largos períodos y de manera casi exclusiva, con poca exposición al Sol. En ambos casos –pero por diferentes mecanismos– se favorece la aparición del raquitismo.

DE SORANO A MELLAMBY

El raquitismo es tal vez la enfermedad por deficiencia vitamínica más antigua que se conoce. En las momias egipcias se observan enanos –algunos posiblemente raquícticos– pero es Sorano (78-117) quien se refirió a esta patología cuando afirmó que el aprendizaje (de caminar) no debe empezarse demasiado pronto, pues los huesos (del niño) pueden torcerse,

ya que todavía no son firmes. **Francis Glisson** (el de la cápsula hepática), uno de los grandes clínicos del siglo XVII, hizo una completa descripción del raquitismo infantil (deformación de la cabeza, tórax y raquis) en un libro sobre el tema donde dice que los pequeños pacientes no mueven las articulaciones y tienden más bien a estarse quietos. Le llamó la atención el tórax del raquíctico, al que comparó con la quilla de un barco volteado (el centro sale en punta y los costados están deprimidos). Al informar la epidemia de Sommerset y Dorset en Inglaterra, este médico describió la clínica de la enfermedad. Daniel Whistler –un estudiante de medicina– en su libro *Morbo Puerili Anglorum* realizó las primeras descripciones del raquitismo que posiblemente fueron utilizadas por Glisson. Médicos e investigadores conocidos en la historia de la medicina –y otros menos nombrados– hicieron sus aportes en este tema. Paré observó casos de desviación de la columna y del esqueleto, Trousseau escribió un trabajo sobre raquitismo y describió un signo de tetania latente; además –según lo dice Iglesias en este libro– planteó la posibilidad de que el raquitismo era causado por una carencia de la exposición solar asociada a una dieta defectuosa y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo. También hicieron contribuciones personajes de la talla de Virchow, Boerhaave, von Bibra y Marfán, entre otros. Según Ruy Pérez Tamayo “La naturaleza endocrina de las paratiroides fue demostrada en 1909 por William G. MacCallum y Carl Voetglin por medio de sus estudios de raquitismo renal, una situación patológica pediátrica en la que los niños desarrollan lesiones óseas secundarias a la insuficiencia renal. Estos autores observaron hipertrofia de las paratiroides y concluyeron que la reabsorción del calcio de los huesos se debía a que las paratiroides regulan el metabolismo del calcio. Su conclusión se vio reforzada cuando lograron, por medio de la administración de calcio, evitar la tetania que se presenta después de la extirpación de las paratiroides”. Collip aisló la PTH en 1915 y demostró su acción sobre los huesos. Erdheim describió la hiperplasia

de las paratiroides en pacientes con raquitismo y osteomalacia. Aunque se empezaban a vislumbrar las complejas relaciones entre calcio, riñón, hueso, paratiroides y vitamina D, todavía distaban mucho de comprender que la avitaminosis D y/o la falta de 1-alfa-25-(OH)₂-vitamina D renal (que es PTH-dependiente), causaba tanto la lesión raquítica u osteomalásica como la hiperplasia secundaria de paratiroides, en un esfuerzo por mantener niveles normales de calcio ionizado.

Los niños de zonas urbanas y clima templado frecuentemente desarrollaban raquitismo, por lo que se atribuía esta enfermedad a la falta de Sol, mientras otros creían que era por deficiencia de un factor de la dieta. Hasta finales de la segunda década del siglo XX, Edward Mellanby afirmó que tanto la administración de aceite de hígado de bacalao como la exposición al Sol curaban el raquitismo.

LAS VITAMINAS DE EIKJMAN, FUNK Y HOPKINS

La historia de las vitaminas es densa y empezó con la curación de algunas enfermedades con dietas que contenían ciertos alimentos: tal fue el caso de Lind, al curar con cítricos el escorbuto de los marinos ingleses. Desde finales del siglo XIX se venía estudiando la causa del beriberi y se encontró que había un factor alimenticio que no se injería si la base de la dieta era arroz sin cáscara. El hallazgo (1895) fue de Christian Eijkman cuando observó que gallinas de su laboratorio desarrollaron polineuritis (que se presenta en el beriberi) al ser alimentados por error con arroz pulido. Al darles la cáscara de arroz se curaron del mal. El holandés (que hacía estos estudios en la isla de Java) enfermó, y debió regresar a su país de origen. Después de este hallazgo –confirmado por otros– varios bioquímicos quisieron realizar el sueño de aislar el factor antineurítico. El polaco Casimiro Funk fue quien conceptuó en 1910 que si faltaban en la dieta ciertas

sustancias, se producían determinadas enfermedades carenciales. Este bioquímico estudió el beriberi y encontró un producto experimental que en cantidades pequeñísimas evitaba la aparición de la enfermedad. En realidad fue un resultado erróneo pues se trataba del ácido nicotínico (que previene la pelagra), pero propuso entonces el nombre de vitaminas (aminas vitales) como genérico para las sustancias carentes, porque consideró que contenían nitrógeno, hidrógeno y radicales aminados, asumiendo que eran como los aminoácidos. Cuando años más tarde se encontró que la vitamina C no era una amina, ya el término era demasiado popular para cambiarlo. Frederick Hopkins postuló en 1912 que algunos alimentos contenían (además de proteínas, carbohidratos y grasas) unos “factores accesorios”. Logró sus resultados en dietas suministradas a ratas, cuando la adición de pequeñas cantidades de leche a su dieta previa les permitía crecer. Hopkins también había vislumbrado que una dieta pobre en calcio y fósforo debía producir una calcificación ósea defectuosa. Como pasó con Banting –después del descubrimiento de la insulina– Hopkins se dedicó a investigar otros asuntos. Eijkman y Hopkins se encontraron en Estocolmo en 1929 –para recibir el



Figura 2
Christian Eijkman

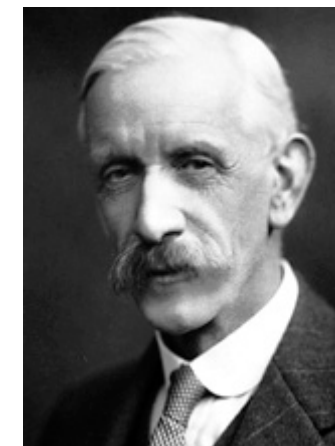


Figura 3
Frederick Hopkins



Figura 4
Kasmier Funk

premio Nobel de Medicina— por el descubrimiento de la vitamina antineurítica y de las vitaminas estimulantes del crecimiento, respectivamente (Figuras 2-4).

DEL FACTOR ANTIRRAQUÍTICO O LIPOSOLUBLE A LA HORMONA D

La lectura cuidadosa del libro *Historia de la Vitamina D* nos lleva a observar los cambios que ocurrieron desde los tiempos más tempranos de la evolución hasta los momentos actuales, introduciendo los nuevos conceptos que se van implementando en el siglo XX. Esto en medio de una epidemia de raquitismo en el norte de América y en Europa, con dos guerras mundiales que hacían de los investigadores verdaderos héroes en medio de aquellos desastres humanitarios. Antes del hombre actual ya se prevee la existencia de la vitamina D, aunque el *Homo sapiens* —originario del África— es de piel negra, para defenderse del Sol que recibe en abundancia. Al migrar a regiones nórdicas se vuelve blanco por adaptación, para ser más sensible a los rayos ultravioletas y de esta manera defenderse del raquitismo. Enfermedad que hasta el siglo XVIII y la revolución industrial es de prevalencia más bien anecdótica. Se identifican entonces el raquitismo (y la osteomalacia), el beriberi, el escorbuto, la xeroftalmía y la pelagra, como problemas de salud pública. Empiezan a investigarse los factores alimenticios y se descubren las diferentes vitaminas. De manera casi imperceptible —por la llegada de nuevas tecnologías y de los isótopos radiactivos— la versión nutricional de la vitamina D —y los trastornos carenciales— se va convirtiendo en la endocrinología de la vitamina D, como se titulaba la documentada revisión que a finales de la década de los sesenta escribió DeLuca. Entra entonces el libro de Iglesias en tanto detalle de biología molecular que tiende a perder el olor mohoso de la pátina histórica para convertirse en una versión muy

completa del estado del arte, que si bien es también histórica, podemos aceptarlo solo porque “lo que hoy es noticia, mañana es historia”. Y ese es el recorrido de la hormona D —el 1,alfa, 25, dihidroxicolecalciferol— de su receptor, de los agonistas y de las enfermedades de la longevidad como la osteoporosis y la misma osteopatía renal.

EL DUO MELLANBY- McCOLLUM Y LA EMULSIÓN DE SCOTT

El descubrimiento de las vitaminas liposolubles A y D están inevitablemente ligadas. Bioquímicos y nutricionistas, patólogos y pediatras (solos o en grupo) empiezan a escudriñar patologías como las oculares de los marinos y las xeroftalmías de ratas alimentadas con dietas que puedan apuntar a alguna carencia nutricional. Y quiero detenerme aquí en dos personajes centrales en los inicios del descubrimiento de las vitaminas —el inglés Mellanby y el americano Elmer V. McCollum— quienes serían sucedidos por una pléyade de extraordinarios investigadores cuyos hallazgos anota en detalle el reumatólogo Iglesias.

Comencemos por McCollum. Nació él en una granja de Kansas, donde su curiosidad natural le permitió ver nacer y crecer los terneros, los cerdos y otros animales. Su padre se interesó en el estudio de sus hijos, siendo Elmer quien después de mucho “quemarse las pestañas” terminó en la escuela de agricultura de la Universidad de Wisconsin. A McCollum le intrigaba el hecho de que las vacas alimentadas con trigo no tenían un buen desarrollo, quedaban ciegas y parían terneros mortinatos; las alimentadas con maíz en cambio no presentaban problemas de salud. Para el año 1907 la bioquímica y la nutrición habían avanzado lo suficiente como para poder determinar el contenido de los nutrientes básicos y también de los minerales en los alimentos. En sus experimentos con trigo y maíz, ambos contenían igual cantidad de macronutrientes ¿en qué radicaba la diferencia? Tal vez había

algún tóxico en el trigo. O ¿tal vez carecía de algo? Reflexionando, McCollum pensó que era mejor idea trabajar con animales pequeños en vez de vacas. Pensó entonces en ratas y ratones, roedores que comían menos, ocupaban menos espacio, se reproducían rápidamente y podían ser alimentados con dietas controladas. ¿Cómo puede una escuela de agricultura trabajar con semejante peste para los granjeros como son las ratas? cuestionó el decano. El joven investigador terminó trabajando con sus pequeños roedores en un sótano, y en forma secreta. Entre 1912 y 1914, McCollum y (Marguerite) Davis trataron las ratas con las dietas purificadas de Hopkins (a base de proteína pura, o de leche descremada, azúcar, minerales o aceite de oliva) obteniendo una pérdida de peso que se recuperaba si diez semanas más tarde los roedores recibían grasa de mantequilla (obtenible de la leche, también llamada grasa butírica) o yema de huevo, pero esto no ocurría si recibían aceite de oliva. La actividad se mantenía en la fracción de grasa soluble en éter, después de saponificar la mantequilla. A este factor liposoluble lo llamó factor A, y al de las cáscaras de arroz (anti-beriberi) lo llamó factor B. De ahí nacieron las letras de las vitaminas. Osbourne y Mendel cinco meses después publicaron que si se usaba aceite de hígado de bacalao ocurrían los mismos resultados benéficos. La vitamina A (o retinol) había sido descubierta y se encuentra en el hígado de animales y en la leche entera pero era incolora, así estuviera con frecuencia asociada con betacaroteno (su precursor), este sí de color amarillo y abundante en zanahoria, melón y hortalizas de hoja verde. A pesar del fácil acceso a las vitaminas, actualmente existen en países subdesarrollados más que todo, unos doscientos cincuenta millones de pre-escolares con deficiencia subclínica y tres millones con xeroftalmia. La avitaminosis A es responsable de un 10% de niños ciegos, muchos de los cuales mueren en el primer año de padecerla, pues se hacen especialmente susceptibles a infección, y su crecimiento y desarrollo son defectuosos.



Figura 5

Poco después (1918) Mellanby se dedicó a estudiar el raquitismo alimentando perros exclusivamente con una avena escocesa. Inadvertidamente mantuvo los cachorros en cuartos oscuros en donde no recibían luz solar (es decir, rayos ultravioleta), observando entonces en ellos un cuadro de raquitismo. Se propuso curarlos usando varias dietas grasas, hasta que logró una remisión de las alteraciones observadas en los canes, particularmente con aceite de hígado de bacalao. Como se encuentra en el libro de Antonio Iglesias, Mellanby consideró que “factor soluble en grasa” (o vitamina A de McCollum) era probablemente su “factor antirraquítico A” y recomendó el aceite de hígado de bacalao como preventivo del raquitismo. Mellanby y McCollum ponían recíproca atención a sus experimentos. En 1917, McCollum (ya en Johns Hopkins) –con la ayuda del patólogo Park– logró identificar en animales lesiones similares al raquitismo, con dietas no balanceadas en sus proporciones de calcio y fósforo, además carentes de ciertas grasas animales. De su trabajo inicial en el que aisló la vitamina A, McCollum había encontrado que ciertos alimentos podían contener más de una sustancia alimenticia accesoria. Para continuar experimentando con el hallazgo de Mellanby, tomó el aceite de hígado de bacalao y lo calentó y aireó para destruir su vitamina A; este aceite así tratado perdió la capacidad de curar la ceguera crepuscular, pero ¡continuó sanando el raquitismo! Al publicar sus hallazgos en 1922, McCollum –siguiendo el orden alfabético de

las vitaminas, y habiendo ya sido asignadas las letras para las vitaminas B y C, llamó al nuevo milagro, la vitamina D. En el entretanto, al interior de la compañía *Scott & Bowne* en Nueva York, se frotaban las manos: ¡la Emulsión de Scott era un preparado rico en fuentes naturales de vitaminas A y D! (Figura 5. Aviso de la Emulsión de Scott, año 1890. El hombre con el bacalao a cuestas se convirtió en su marca registrada. http://americanhistory.si.edu/anatomy/history/nma03_history_what.html)

DESPUÉS VINO LO DEMÁS

En 1923 Goldblatt y Soames identificaron que cuando el 7-dehidrocolesterol de la piel recibía luz solar o rayos ultravioleta, se producía una sustancia equivalente a la vitamina liposoluble. Hess y Weinstock encontraron que si se le daban pedazos de piel irradiada a la rata, se podía prevenir o curar ese raquitismo; Steenbock y Black observaron que la comida irradiada con luz ultravioleta adquiría la propiedad antirraquítica.



Figura 6
Adolf Windaus

Koltz en 1933 usó el AT-10 (dihidrotaquisterol) para tratar la tetania y Collip –en 1934– mostró el efecto histológico directo de los extractos paratiroides sobre los huesos en los animales nefrectomizados. Patt en 1942 demostraría que los niveles de calcio regulan la secreción de PTH. El bioquímico estructural alemán Adolph **Windaus** (Figura 6, quien ganó luego el Nobel de Química) investigó la estructura de las vitaminas D2 y D3 (ergocalciferol y colecalciferol respectivamente). De las cinco vitaminas D estudiadas, estas dos últimas fueron las que resultaron de utilidad práctica.

LA HORMONA D

En la década de los sesenta, el grupo de Héctor F. DeLuca (Fig.7) esclareció el metabolismo de estas sustancias en el organismo, bien por vía de la irradiación solar de la piel y activación de una pro-vitamina D o por absorción intestinal de calciferoles, hidroxilándose estos precursores en el hígado y luego en el riñón para dar lugar al calcitriol, hormona final con actividad metabólica. Ha sido DeLuca un extraordinario investigador en este campo, y a él se debe la historia reciente de estos compuestos. Estas últimas cinco décadas son las del crecimiento exponencial de la literatura sobre vitamina D –en la que ya aparecen como jugadores importantes los laboratorios farmacéuticos– y donde la historia que acostumbramos leer se nos convierte en una verdadera revisión bibliográfica de un problema complejo. El mismo DeLuca es autor de alrededor de novecientos artículos indexados; ha tenido famosos discípulos como Anthony Norman, que actualmente investiga en la Universidad de California, en Riverside. Pero como cuando pensamos en científicos nos acordamos de un Pasteur –o del mismo Mellanby– poco financiados, es bueno saber que este experto en vitamina D –además de profesor de la Universidad de Wisconsin y antiguo jefe de su Departamento de Bioquímica, de su investigación en calciferoles ha obtenido al menos ocho medicamentos– es dueño de más de mil quinientas patentes y tiene cientos más de ellas pendientes. Pero su tecnología la ha licenciado a través de la Fundación de Investigación de los Alumnos de Wisconsin, lo que le ha generado millones de dólares en ingresos a la universidad. Con la tecnología por él desarrollada se fundó la compañía Deltanoid Pharmaceuticals, de la cual es presidente. Su departamento está dedicado a la función molecular



Figura 7
Hector F. DeLuca

de las vitaminas y hormonas, y al metabolismo de las vitaminas A y D.

La importancia de las vitaminas D y los agonistas de sus receptores como medicamentos de impacto en la prevención y tratamiento de enfermedades de gran importancia epidemiológica como la osteoporosis, está ahora fuera de cualquier duda. Al considerar la tercera parte del libro –y una buena porción de la segunda– como estado del arte de la biología molecular de la hormona D y de su fisiología endocrina, hago un flaco favor histórico a investigadores modernos importantes que dejo de nombrar. Pero ¡qué importa! si Antonio Iglesias se encarga de ello.

ALFREDO JÁCOME ROCA

Académico

REFERENCIAS

- Hopkins FG. The earlier history in vitamin research. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam , 1965
- Carpenter KJ. The Nobel Prize and the Discovery of Vitamins. 2004. www.nobelprize.org
- Windaus A. Constitution of Sterols and Their Connection with Other Substances Occurring in Nature. Nobel Lectures, Chemistry 1922-1941, Elsevier Publishing Company, Amsterdam , 1966
- Holt LE. A tribute to Elmer V. McCollum. Am J Clin Nutr 1968; 21: 1136-1137.
- U.Calif.Riverside. History of vitamin D. <http://vitamind.ucr.edu/about.html>
- National Academy of Sciences. Unraveling the enigma of vitamin D. <http://beyonddiscovery.org/content/view.page.asp?l=430>
- DeLuca HF. Vitamin D endocrinology. Ann Intern Med. 1976; 85: 367-77
- Sommer A. Vitamin A, new imperatives for an old vitamin. J Nutr 1989;119: 96-100 Fallon S, Enig MG. Vitamin A saga. <http://www.westonaprice.org/basicnutrition/vitaminasaga.html>
- Jácome A. La Emulsión de Scott en la cultura hispanoamericana. Medicina 2005; 28 (2).
- Jácome A. Historia de las Hormonas. 2008. Academia Nacional de Medicina.
- Jácome A. Historia de los Medicamentos. 2ª. Edición. Editorial Lemoine (en prensa).
- Jácome A. Fisiología Endocrina, tercera edición. 2005. Academia Nacional de Medicina.

PRÓLOGO II

Un hallazgo reciente muy provocativo es el de las hasta hace muy poco tiempo desconocidas funciones de la vitamina D. En efecto, como lo han planteado Arnson y asociados de la Universidad de Tel-Aviv,¹ la vitamina D ha salido del confinamiento del metabolismo del calcio para ser reconocida como factor significativo en una variedad de funciones fisiológicas, específicamente como un inhibidor biológico de la hiperactividad inflamatoria. Esto se traduce en que la vitamina D pasa a ser reconocida como agente terapéutico en la supresión de procesos proinflamatorios y en las enfermedades autoinmunes. Motivo de estudio es el futuro de la vitamina D y su importancia en entidades como la esclerosis múltiple y la diabetes mellitus tipo 1.

Se ha encontrado relación entre el polimorfismo del receptor de vitamina D y enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico. Estas enfermedades han sido motivo principal de investigación y estudio por parte de Antonio Iglesias Gamarra, autor de una grandiosa obra de la medicina colombiana: *Historia del Lupus*, un

1. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007; 66:1137-42.

recuento enciclopédico y exhaustivo, bellamente ilustrado y elegantemente editado, que apareció hace dos años.

Por otra parte, diversas investigaciones han demostrado que ciertos metabolitos activos de las vitaminas A y D poseen la capacidad de inhibir el crecimiento de cánceres de próstata y de seno hormonodependientes, y el receptor de la vitamina D y la vitamina D aparecen como reguladores de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis en modelos experimentales de carcinogénesis inducida químicamente.

Aunque motivo de continuada controversia, se ha planteado que un alto aporte de vitamina D, como el que usualmente se prescribe en mujeres postmenopáusicas, resulta en menor incidencia de pólipos y de cáncer colorrectal. La premisa ha sido la correlación inversa que aparece en algunos estudios entre la ingesta de calcio y la vitamina D con la incidencia de adenomas y de cáncer colorrectal. Los resultados son difíciles de interpretar, por cuanto estas mujeres, al tiempo que recibían suplemento de calcio y vitamina D, también recibían suplencia hormonal estrogénica, cuya interacción puede ser significativa.

Antonio Iglesias, científico, académico, investigador, historiador, maestro, es una de las más distinguidas figuras médicas de Colombia y de América. Es, en esencia, un humanista en el sentido renacentista del vocablo. Autor de varios textos y de numerosas publicaciones indexadas, su inquietud intelectual desbordante y contagiosa, lo ha llevado a reconocimiento internacional.

El enfoque desde la perspectiva de la historia de la medicina es muy original de Antonio Iglesias. Ahora nos presenta, con un distinguido grupo de colaboradores de la Universidad Nacional, otra obra magnífica, la **Historia de la vitamina D**, en la cual se revisan las enfermedades del metabolismo del calcio y abre ese nuevo horizonte en el contexto del vasto espectro de interacciones de la vitamina D con el sistema inmune y con otras entidades relacionadas, autoinmunes y neoplásicas, todo lo cual significa una amplia

perspectiva de terapéutica y prevención.

Antonio Iglesias Gamarra es médico y especialista en medicina interna y en reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y del Instituto Nacional de la Nutrición de México bajo la dirección del legendario profesor Donato Alarcón Segovia; fue Investigador Asociado en Inmunogenética e Inmunología en el Dana Faber Cancer Center de Boston. Su vinculación docente con la Universidad Nacional de Colombia se inició en 1990 como Profesor Asistente de Medicina Interna, para ascender a Profesor Titular en el año 2000; ha mantenido una fructífera relación docente, en calidad de Profesor Visitante, con el Instituto Nacional de la Nutrición de México y con el Dana Faber Cancer Institute de la Universidad de Harvard.

Ha colaborado con Iglesias Gamarra en la elaboración de los artículos que constituyen este magnífico libro, José Félix Restrepo Suárez, distinguido Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología y Coordinador de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional, a quien se debe la autoría o coautoría de los principales capítulos. Fructífero ha sido el trabajo conjunto de estas dos preclaras figuras de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

También son colaboradores, ambos de la Universidad Nacional, Claudia Lucía Cala y Carlos Enrique Toro Gutiérrez, este autor del capítulo sobre Osteodistrofia renal y coautor de otros capítulos.

Es muy vasta y altamente sofisticada la producción científica de Antonio Iglesias. Sus libros *Células APUD*, *Apudomas*, *Ofidiotoxicosis* y *Enfermedades Metabólicas Óseas* obtuvieron los premios Salvat en Colombia y el Salvat Award en México, y en 2004 obtuvo el Premio Academia Nacional de Medicina-Aventis entre 350 obras, con su monumental libro *Historia del Lupus*.

Iglesias cumplió brillante labor como Director del Instituto Nacional de Salud, y fue durante esta época que publicó la obra *Hiperparatiroidismo en Colombia* del desaparecido Rafael Casas Morales, como justo homenaje a

xxx

quien fuera su admirado maestro en el Hospital San Juan de Dios.

La vitamina D juega un papel esencial en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto, así como en el recientemente descubierto control inmunológico y adaptativo.

En esta obra, seguramente la más completa hasta ahora publicada sobre el novel tema de la vitamina D y la patología asociada, se recorren los hitos históricos de las contribuciones de los diferentes autores que aportaron al conocimiento de la vitamina D y sus efectos sobre el desarrollo y mantenimiento de la estructura ósea; se analizan, en forma por demás detallada, los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos del raquitismo, la osteomalacia, la osteoporosis, la osteodistrofia renal y lo que hoy se denomina enfermedad mineral y ósea asociada a falla renal crónica, sus definiciones y sus primeras descripciones, el concepto de enfermedad nutricional, la importancia del hígado de bacalao (el *oleum morrhuae*, la Emulsión de Scott, tan favorita de las madres de antaño para horror y tormento de los niños) como suplemento nutricional, y el comienzo de la comprensión y el conocimiento sobre el polimorfismo del gen de la vitamina D y el control inmunológico y adaptativo y su papel en otras enfermedades relacionadas.

Para mí es un privilegio escribir este Prólogo para otra de las magnas contribuciones científicas de un colombiano paradigmático, Antonio Iglesias Gamarra, y del brillante profesor José Félix Restrepo Suárez, con la colaboración de Claudia Lucía Cala y Carlos Enrique Toro Gutiérrez. Superando dificultades injustas, la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional continúa acrecentando y enriqueciendo el conocimiento biomédico.

JOSÉ FÉLIX PATIÑO RESTREPO, MD, FACS (Hon)
Profesor Honorario, Universidad Nacional de Colombia
Profesor Titular, Universidad de los Andes

PRÓLOGO III

Nadie esperaría que uno de los más destacados internistas de Colombia, nacido donde el Caribe recibe casi verticalmente los rayos del Sol, viniera a ocuparse del raquitismo y de la vitamina D al alborear el siglo XXI. Cuando a los de mi generación –tres o cuatro lustros anterior a la suya– se nos enseñaba sobre las malformaciones óseas, se nos decía que el raquitismo era problema de las naciones nórdicas, las de las noches prolongadas y los veranos transitorios. Que ya hacía varias décadas se sabía que la provitamina se transformaba en vitamina D gracias a los rayos de ese caliginoso astro que hacía ampollar las pieles de quienes conocimos el mar ya de adolescentes o de adultos, pero que vibraba en las canciones recogidas dos y tres siglos antes por quienes se atrevieron a hollar las calcinadas arenas precisamente en busca de El Dorado, el metal que imitaba al Sol desde los albores de la civilización.

En el trayecto de su meritoria vida, Antonio Iglesias Gamarra ha ido de la periferia al centro en su búsqueda de los desórdenes en el metabolismo osteoarticular. Quizás a ello lo indujo su profesor y amigo Donato Alarcón Segovia, el ilustre maestro mexicano que en la Mayo Clinic se codeaba con Raymond Keating en su búsqueda del por qué se forma y se deforma el hue-

xxxii

so. Los reumatólogos, como Alarcón y ahora Iglesias, habían partido desde el cartilago hacia adentro, mientras que los osteólogos lo venían haciendo desde la médula hacia afuera. Era una oleada que había cundido desde finales de los 40 de la anterior centuria, cuando Fuller Albright en el Massachusetts General Hospital, ya agitado por una progresiva y letal enfermedad de Parkinson, había sentado las bases de ese metabolismo y definido con clínica claridad meridiana los mecanismos del hiper y el hipoparatiroidismo. Todos en alguna etapa de nuestra formación de postgrado tuvimos que ver con esos mecanismos, ya fuera –como en mi caso– desde el ángulo de la endocrinología o en el de otros, que con observaciones clínicas y experimentales sencillamente grandiosas, llegaron a ayudar a demostrar la existencia de la tirocalcitonina producida en las circundantes células parafoliculares del tiroides. Yo hice viajes desde Columbia a conocer y oír a Albright –ya casi vegetativo– y desde Berkeley a conocer a los Neuman, para que me inspiraran estos últimos en mis experimentos sobre la producción de citrato como mecanismo de acción de la parathormona. Y, como lo he narrado en uno de mis libros, tener el placer de sentarme al lado de Keating y de Collip, el co-descubridor de esta última y de la insulina, cuando en una reunión del Rice Institute de Houston se revelaba la existencia de la calcitonina.

Volviendo al autor de este libro, Antonio Iglesias, graduado y profesor de reconocidísima trayectoria en la Universidad Nacional, se necesitó tal vez que una supuesta “epidemia” de raquitismo vitamina-D-dependiente, acaecida en una de nuestras regiones andinas del Cauca cuando él, aún muy joven, ocupaba la Dirección del Instituto Nacional de Salud. Con un selecto grupo de colaboradores se puso a trabajar en el problema y de él salieron no uno, sino dos volúmenes sobre las *Enfermedades Metabólicas del Hueso* que yo mismo tuve el honor de presentar en la sede del mismo Instituto. Esta hazaña la viene a repetir 16 años después, (en el ínterin habiendo publicado

la más monumental *Historia del Lupus* de que se tenga noticia) trayéndonos a colación todo lo que se ha avanzado desde los volúmenes anteriores y repitiéndonos la apasionante historia del descubrimiento de las vitaminas que las nuevas generaciones, aficionadas al Internet y al Centrum, parecen haber olvidado.

Quienes revisen las patéticas fotografías de Simms en Nueva York a la vuelta del siglo XX y vean esos niños del Lower East Side tirados en la calle con sus esqueletos deformados por la desnutrición y el abandono (casi todos eran hijos de inmigrantes recién llegados a la Gran Manzana) se darán cuenta de lo angustiosamente necesario que era llegar a descubrir sustancias que lograran prevenirlo o tratarlo. Por eso brilla más la figura de McCollum, el norteamericano que descubrió en 1913 la vitamina A y en 1922 la D, pero que solo llegaron al alcance del público hacia los años treinta. ¿Por qué se demoraron casi medio siglo –desde el aceite de hígado de bacalao, que todos recordamos con infantil repulsión– en incorporarse al uso preventivo? ¿Por qué una deficiencia vitamínica llegó a causar en Cuba una epidemia de ceguera ya en los 90, como magistralmente nos lo ha narrado nuestro neurólogo Gustavo Román? Porque, como ha dicho Rattray Taylor, los químicos tuvieron primero que aprender a pensar como fisiólogos y los fisiólogos como químicos. Y los clínicos como lo uno y lo otro. Y darse cuenta que la incipiente bioquímica de la nutrición se había originado en Inglaterra en los desmirriados laboratorios que la Universidad de Cambridge le había dado a Gowland Hopkins, futuro presidente de la Royal Society, que vivió 83 años para poder contarlos. Todo ello está admirablemente narrado por Iglesias, que le dedica una pesquisa casi detectivesca a cada uno de los sucesivos episodios, como lo hizo Fuller Albright en su persecución de más de 10 años al capitán Martell, de la marina mercante, hasta lograr que Oliver Cope (profesor de nuestro siempre recordado Rafael Casas) le sacara un

adenoma paratiroideo del mediastino.

Su acucioso trabajo lo convierte en uno de los máximos historiadores de nuestra ciencia médica contemporánea. Que paralelamente a los grandes descubrimientos universales trata con cariño y dedicación los modestos avances de la ciencia colombiana. Llor a él y a su grupo de alumnos y colaboradores que con los años ha ido creciendo como las multitudes en las escalinatas de Jorge Zalamea. Y que tratan de mantener siempre firme aquello que William Osler, el padre de la moderna medicina interna, dictaba a sus alumnos y lo registraba en sus *Consejos, Ideales y Aforismos* de 1905: “El estudio de las enfermedades forma parte tan estrecha de la formación universitaria como lo sería el estudio de las matemáticas; la más estrecha afiliación entre las dos es garantía de que la combinación de la ciencia con la práctica dará a los pacientes lo que mejor se espera de nosotros, los médicos”.

EFRAIM OTERO RUIZ, MD

Ex Ministro de Salud

Ex Presidente de la Academia Nacional de Medicina

Presidente de la Sociedad Colombiana de Historia de la Medicina

PRESENTACIÓN I

Cuando el Señor profesor Antonio Iglesias Gamarra, Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, eminente científico y brillante historiador de la nosología reumatológica, autor de obras tan importantes como la *Historia del Lupus*, cuyo lanzamiento tuvo lugar en el Auditorio “César Augusto Pantoja” de la Academia Nacional de Medicina, durante la Presidencia de esta del Señor Académico profesor Juan Mendoza-Vega, época en la cual yo ocupaba la Vicepresidencia de la Corporación, y de multitud de artículos, publicados por revistas nacionales e internacionales, gran parte de ellas indexadas, me solicitó le colaborase con la presentación de este interesantísimo libro sobre la historia, la acción y la importancia de la Vitamina D y del alfacalcidol y el calcitriol, de tan alto valor en el equilibrio cálcico del organismo y, por lo tanto, tan relacionados con la osteomalacia y el raquitismo, poco faltó para que me negara a escribir y saliera despavorido. Al fin y al cabo, no soy más que un oftalmólogo que ha dedicado su vida entera a la neuro-oftalmología, la estrabología y la electrofisiología ocular, así como, en los últimos veinticinco años, al ejercicio privado de la oftalmología general y, por lo tanto, mis conocimientos en estos temas no solo están lejos de tenerse en consideración: simplemente, no

existen, de tal manera que mi presentación se referirá, fundamentalmente, a algunas anotaciones sobre la historia de las enfermedades anotadas y de las sustancias mencionadas, implícita en la mayoría de los 18 capítulos en los que se divide la obra, y a un resumen de estos, que puede resultar interesante como abre bocas para el lector desprevenido de la obra.

El primero de ellos versa sobre la historia de la Vitamina D: para la investigación histórica respectiva y su elaboración contó, el académico Iglesias Gamarra, con la importante colaboración del doctor José Félix Restrepo Suárez. En dicho capítulo, los autores se enfocan, en primer lugar, en la historia del raquitismo y, fundamentalmente, en la evolución de dicho término y reseñan las primeras descripciones en la literatura relacionadas con la calidad ósea y la composición química de estas estructuras anatómicas, historia en la cual incluyen la ingerencia dietética en la estructura de los huesos, así como la primera reseña encontrada por ellos sobre el crecimiento óseo y sobre el raquitismo. Igualmente, resumen las primeras anotaciones encontradas sobre osteomalacia, sus primeros tratamientos, el descubrimiento de las vitaminas y su desarrollo. Es muy interesante la proyección prehistórica realizada por los autores, quienes ubican el posible origen de la Vitamina D entre los comienzos de la era Siniana y, en esta, del período Esturtiano (hace 750 millones de años) y la iniciación de la era Paleozóica, entre el período Cámbrico y el Ordovícico (hace 500 millones de años). Muchísimo tiempo después, entre el período Terciario y el Cuaternario de la era Cenozóica, aparecen los primeros homínidos (3,5 millones de años). En esas épocas tuvo lugar, en las llanuras africanas, en virtud de que el clima se tornó más frío y seco, la transformación de los bosques en pastizales, que habitaron y deambularon los primeros homínidos, los australopitecos, que ya se mantenían erguidos sobre sus extremidades inferiores. Es en ellos en quienes ocurre el fenómeno descrito por los autores, ocasionado

por una excesiva exposición a la luz solar, originada en la notoria reducción de la sombra: la fotoisomerización de la vitamina D. Un millón de años después, hace 2,5 millones de años, se inició el período glacial: los glaciares descendieron entonces de los Andes, las Rocallosas, los Alpes y el Himalaya: es entonces cuando los cambios cromáticos de la piel –su blanqueamiento– favorece la adaptación del hombre a la producción de vitamina D. Parten entonces los autores de esta base para, a continuación, referirse al origen de la palabra “raquitismo” y luego extenderse sobre diferentes aspectos de la historia y evolución de la enfermedad.

En el segundo capítulo, en el que también colaboró con el académico Iglesias el doctor Restrepo Suárez, los autores abordan el tema de la historia de la investigación y los descubrimientos en el campo de los mecanismos fisiológicos por los cuales se dan a conocer los efectos y la acción de la Vitamina D en los diferentes animales, mecanismos que explican la captación del calcio. Dicha historia tiene su iniciación en la Península Escandinava, en Noruega y en Suecia, en la década de 1940, que incluye los trabajos de un Premio Nobel de este último país. Algo más tarde, en la década de 1950, se sumaron a la investigación –y a los hallazgos–, científicos de los Estados Unidos de Norteamérica. Todos estos trabajos confluyeron en el concepto de que la Vitamina D se comporta como una hormona, tanto que Iglesias y Restrepo la llaman, con mucha frecuencia, Hormona D.

En el tercer capítulo, Iglesias y Restrepo abordan la historia y evolución del conocimiento del polimorfismo del gen de la Vitamina D. Toman los diversos aspectos históricos relacionados con los diferentes autores que fueron responsables del avance del conocimiento en este aspecto de dicha vitamina. Destacan el concepto de enfermedad nutricional dentro de los aspectos epidemiológicos del raquitismo, incluida su historia, la de sus primeras definiciones y la justificación de aquel aceite tan conocido por todos

con el lema publicitario de “el hombre con el bacalao a cuestas”, inolvidable imagen de la etiqueta que distinguía a los frascos del famoso “Aceite de hígado de bacalao”, del cual tanto nos dieron a todas nuestras sabias madres en los años dorados de nuestra infancia y de nuestra preadolescencia. En este capítulo, los autores nos plantean la iniciación y evolución, en el curso del devenir histórico, del conocimiento de las enfermedades relacionadas con la deficiencia o carencia de Vitamina D. El análisis histórico lo proyectan a la misma iniciación de la vida y de la ontogenia, escenario evolutivo dentro del que ubican la aparición de la familia de los receptores, dentro de la cual se encuentra la Hormona D.

En el quinto capítulo, los autores, en virtud de que los metabolitos activos de la vitamina D demuestran un efecto especial sobre el metabolismo esquelético, realizan una revisión de la historia, hasta nuestros días, del 5-alfalcidol y calcitriol, en la cual incluyen sus efectos a nivel óseo, cartilaginosa y de masa ósea, incluyendo lo que tiene que ver con fracturas. Analizan, además, su importancia en el tratamiento de la osteoporosis, incluidas la inducida por el uso de esteroides, el síndrome lácteo alcalino y las evidencias clínicas en las que se basa el tratamiento de la enfermedad. Aparecen en este capítulo las controversias existentes en relación con la utilización de los compuestos de calcio y los preparados de alfacidol y calcitriol.

El capítulo sexto es un corto escrito enfocado por sus autores hacia la ingerencia esencial de la Vitamina D en la regulación del metabolismo mineral óseo, en virtud de acciones genómicas y no genómicas y muestran cómo su deficiencia, independientemente de la causa, puede precipitar el desarrollo de alteraciones tales como hipocalcemia, hipofosfatemia, osteoporosis, raquitismo u osteomalacia. Inclusive, anotan que su papel biológico puede llegar a convertirse en un factor etiológico de cáncer y, en investigaciones aún más recientes, en ser causal de enfermedades

autoinmunes. Estos hallazgos se derivan de estudios experimentales y aún de trabajos en humanos.

En el capítulo séptimo, la doctora María Claudia Díaz, con la colaboración del académico Iglesias, explica cómo la exposición solar y la ubicación geográfica modifican los niveles de vitamina D y son factores que demuestran tener una gran importancia epidemiológica en diversos espectros de la salud humana, tanto en su desarrollo como en el de la prevención de enfermedades de alto impacto en la población general. Igualmente, los autores demuestran cómo su concentración en piel es inversamente proporcional a la edad y cómo la reducción de la concentración de Vitamina D por debajo de los 50 nm/L hace que los macrófagos se vean incapacitados para activar su respuesta inmune, lo cual explica la relativa labilidad de los individuos de raza negra a las infecciones. Igualmente, mencionan los efectos anticarcinogénicos de la vitamina D, anotados por diversos autores en importantes publicaciones, que incluyen su efecto facilitador de los agentes quimioterápicos en casos de cáncer del seno.

El noveno capítulo, colaboración del doctor John Jairo Medina Siuffi, Médico Internista, Residente de Reumatología de segundo año de la Universidad Nacional, trata de la osteomalacia y el raquitismo, tema que inicia su autor con la definición de estas como enfermedades metabólicas óseas y del cartílago epifisiario. A continuación, analiza los factores epidemiológicos y aquellos de riesgo en dichas enfermedades. El siguiente paso que incluye es el análisis de la fisiopatología de las dos afecciones. Hace, a continuación, una clasificación de las causas de ellas y, posteriormente, se detiene en un interesante análisis de sus manifestaciones clínicas, de los cambios bioquímicos encontrados en los pacientes y una puntualización sobre el diagnóstico, con énfasis sobre el diagnóstico diferencial de las dos enfermedades. Complementa el autor su explicación con un resumen de

los hallazgos radiográficos y de aquellos encontrados en la biopsia ósea. A continuación, se refiere a diferentes tipos de manifestaciones, tales como el raquitismo hipofosfatémico y la osteomalacia oncogénica, a la cual agrega una clasificación de las causas de la primera afección mencionada, de su manifestación clínica, su diagnóstico y su tratamiento, incluido el monitoreo correspondiente. Finaliza el autor con una serie de conclusiones muy interesantes.

En el décimo capítulo los autores se refieren a la osteodistrofia renal, en la cual destacan el desarrollo de hipotiroidismo, asociado a estadios tempranos de falla renal crónica, en los cuales se ha demostrado la presencia de hiperplasia de las glándulas paratiroides. Hacen los autores, a continuación, un completo análisis de la falla bioquímica encontrada en la enfermedad y luego realizan un análisis de la osteitis fibrosa, presentación histológica clásica de la osteodistrofia renal. En un tercer aparte, se detienen en consideraciones de importancia sobre la osteomalacia relacionada con la enfermedad, una de las formas frecuentes de presentación de la osteodistrofia renal, después de lo cual analizan su incidencia, mayor en los últimos años, la poco conocida patogénesis de la enfermedad y el alto riesgo de fracturas y de mortalidad. El siguiente aparte lo dedican a la imagenología de la enfermedad y a los diferentes exámenes de ayuda diagnóstica disponibles, incluida la biopsia de hueso. Complementan el análisis con el planteamiento terapéutico, fundamentalmente a base de sales de calcio, quelantes de fósforo, análogos de la vitamina D y sensibilizadores de calcio. Concluye el capítulo con una extensa bibliografía.

El décimo séptimo capítulo reúne una interesantísima iconografía del raquitismo, toda con base en casuística del académico Iglesias Gamarra y sus colaboradores, complemento gráfico de altísima importancia para la más clara ilustración de los interesados en el tema.

Es, en resumen, una muy valiosa publicación la que tengo el honor de presentar a la opinión del mundo científico que, al igual que su obra sobre el Lupus, representa un aporte importantísimo del profesor Iglesias a la literatura médica universal y al mayor conocimiento de las afecciones a las que dedica el estudio que acabamos de presentar. No se reduce exclusivamente al componente histórico de la patología tratada sino, en forma muy importante, se extiende a la clínica, a su impacto inmunológico y epidemiológico y a la terapéutica general de las dos afecciones. Para mi, como Presidente de la Academia Nacional de Medicina de Colombia representa, no solamente el gran honor al que me he referido arriba el que el académico Antonio Iglesias Gamarra me haya solicitado esta presentación sino, fundamentalmente, un claro motivo de orgullo y satisfacción el hacer la presentación de una valiosa obra de uno de los más prestantes Miembros de Número de esta Academia a la comunidad científica: un verdadero aporte al bienestar y a la calidad de la atención de quienes padecen las enfermedades mencionadas. Es, en conclusión, un impulso al profesionalismo de nuestra medicina al propender por un incremento en uno de los componentes básicos de este, el conocimiento, así se trate, en este caso, de un hecho nosológico puntual el cual, como ya lo hemos mencionado, tiene proyecciones de importancia en una amplia gama de patologías, en el ámbito de la medicina interna.

ZOILO CUÉLLAR MONTOYA

Académico

Presidente Academia Nacional de Medicina de Colombia

PRESENTACIÓN II

Talcott Parsons, quizá el sociólogo norteamericano de mayor trascendencia en el siglo XX, reafirma en su libro sobre la *Acción Social* que el estatus lo determina el rol y por consiguiente, es el papel que se desempeña en la sociedad lo que establece cualitativamente la posición que tienen los actores dentro de determinado contexto social.

Señala el científico social estadinense que, en cierto sentido, la estructura social no es cosa distinta a una categórica complementariedad de roles y por tanto, el entrelazo social y la correspondiente “acción social” entre los actores, se basan en ello, pues se trata de un fenómeno de doble vía cuyos efectos psicológicos, económicos y sociales están íntimamente ligados el uno con el otro, no habiendo una disociación posible.

En consecuencia, el rol permite en cierto sentido precisar con alguna certeza la orientación conductual de las personas siendo allí, precisamente, donde su teoría neopositivista encaja directamente sobre la complementariedad de los roles de médico y enfermo, su conducta y la interdependencia en la relación entre ambos.

Fue el rol, quizá, uno de los puntos más significativos dentro del pensamiento parsoniano que influyó en lo que denominamos actualmente la

Sociología Médica, de la Medicina o en la Medicina, tal como en su momento la denominó Strauss.

El rol de Médico en Antonio Iglesias Gamarra, tiene todas las características, si así pudiéramos expresarlo, de lo que planteaba Parsons en el sentido de que ejerce uno de los papeles más sensibles que existen en la división del trabajo social y por tanto, de mayor responsabilidad profesional.

No solamente es su relación con el paciente, que acude al científico de la medicina buscando recuperar la salud, una de las obligaciones sociales de quien la ha perdido o al menos ha desmejorado su calidad de vida, sino que encontramos en él a un estudioso y persistente investigador, siempre dispuesto a profundizar en el discernimiento de las patologías conexas a sus especialidades, lo cual redundará no solo en beneficio de ellos, sino en una excelente gestión al servicio de la producción de conocimientos, cuya importancia ha sido reconocida por la respetable Academia Nacional de Medicina y muchas otras instituciones del exterior, entre estas la afamada Universidad de Harvard.

Y, realmente, Antonio Iglesias Gamarra es ante todo eso. Un hábil e impenitente estudioso que escudriña en profundidad y sapiencia aquello que es parte de sus inquietudes intelectuales, tratando de incrementar los saberes inherentes a la medicina, en beneficio de la comunidad médica y de todos los asociados.

Para nosotros, en el Caribe colombiano, es un inmenso honor y orgullo contar entre nuestros coterráneos con un ejemplar humano de la talla de Antonio Iglesias Gamarra, porque no solamente se trata del erudito e ilustrado internista, reumatólogo, e inmunólogo y docto profesor en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, su Alma Mater, sino de una personalidad deslumbrante, serena, amigo incondicional, humanista y

humanitario, cuya sensibilidad social lo ha llevado a sacrificar buena parte de su tiempo en contribuir a la salud de muchos compatriotas en instituciones hospitalarias del Estado.

Este volumen es una nueva prueba de lo que la historiografía médica colombiana le debe a su autor. *La Historia del Lupus*, le mereció el Premio Nacional de Medicina en el 2005. Ahora la crónica de una enfermedad conocida desde hace muchos años pero casi ignorada en nuestro país, lo llevó a investigar sobre los efectos del raquitismo, enfermedad señalada como productora de anomalías óseas, debido a la poca o ninguna ingesta de alimentos constitutivos de la vitamina D, la cual es básica para apoyar el mantenimiento de niveles normales de fósforo y calcio, produciendo la desmineralización de cartílagos y huesos.

Con la crónica de la Vitamina D, se sitúa Antonio Iglesias Gamarra en un sitio de preponderancia entre sus contemporáneos e indefectiblemente la historia de la medicina colombiana lo señalará como uno de sus forjadores más esclarecidos.

Para este modesto sociólogo, la autenticidad Caribe de Antonio Iglesias, las cualidades sociales, intelectuales, éticas, morales y profesionales de su talante y personalidad, lo ameritan de una manera contundente para presentarlo como un paradigma noble y justo de ser imitado por todos aquellos que deseen descollar en nuestra estructura social y el saber científico.

DINO MANCO BERMÚDEZ

Sociólogo, Escritor, Periodista

CAPÍTULO I
DEL RAQUITISMO A LA VITAMINA D

“Pensar claro, ser sincero y actuar con calma”

Adolf Kussmaul

Muchos de nosotros tomamos diariamente vitaminas y minerales, pero nunca nos ponemos a pensar cómo actúan estos compuestos, y menos, la importancia que tienen en la salud humana. Sus descubrimientos son una mezcla fascinante de búsqueda de diferentes pistas a través del tiempo en las que se une la historia y la investigación básica para lograr entender el estudio de las vitaminas. Pero lo que me llama la atención es el desconocimiento que tenemos de estos “ilustres desconocidos”, que a pesar de ser tan grandes sus aportes, la historia médica actual no los reconoce; por ello este recuento está dedicado a todos ellos.

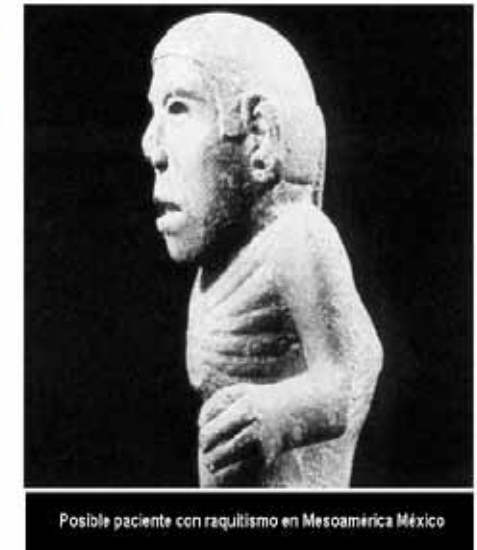
Antonio Iglesias Gamarra, MD

PREHISTORIA

El origen de la vitamina D se remonta aproximadamente hace 500 a 750 millones de años; posiblemente se generó del plancton de las plantas y posiblemente fue transferida a lo largo de la cadena de los alimentos de origen animal a los peces marinos, donde se almacenó y concentró, y por ello la relevancia de los peces ricos en aceite, como el aceite del hígado de bacalao como fuente de la vitamina D. El impacto fisiológico en muchos de estos pescados no es conocida; solo cuando el hombre adquiere la bipedestación, y se inicia la génesis del desarrollo esquelético y es menos importante en los huevos calcificados... Al parecer durante la evolución en el humano, el hombre de origen africano requería menor cantidad de luz solar para su homeostasis y mínimos sustratos en los ambientes tropicales. Durante una exposición excesiva a la luz solar y a las radiaciones ultravioletas, la previtamina D es fotoisomerizada a isómeros inertes biológicamente inertes. Durante la edad del hielo, en este ambiente la piel blanca se adaptó mejor a la producción de la vitamina D, que la diferencia en los climas fríos como en el polo norte y sur, con días de menos sol, días cortos y con luz de día, la piel oscura o negra tiene cierta propensión a sintetizar menos o almacenar más vitamina D. Estas condiciones climáticas a través de la ontogenia y filogenia del concepto y evolución de la vitamina D, condicionó a ciertas razas con una capacidad de producir y almacenar vitamina D, o en su defecto, en las diferentes evoluciones genésicas fue originando el raquitismo y la osteomalacia. A pesar de la descripción anecdótica de casos de raquitismo en Grecia y Roma y otras descripciones que enumeramos a continuación, la enfermedad empezó a aparecer y a describirse solo hasta el siglo XVII (1,2,3).



La représentation précolombienne
des affections rhumatismales en Méso-Amérique
D. ALARCON-SEGOVIA et J. RAMON DE LA FUENTE
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran
et Instituto Mexicano de Psiquiatría de México (Mexico)



Antes de la descripción de Whistler y Glisson en el siglo XVII, Alarcón-Segovia describe la posibilidad de la presencia del raquitismo en el período clásico de la cultura mesoamericana. Alarcón-Segovia D., Ramón de la Fuente. La representación précolombienne affections rhumatismales en Méso-Amérique: In les affections rhumatismales dans e'art et dans l'Histoire. Edite by thierry Appel boom. Rene Malherbe, Editeur. Bruxelles, 1988, pp. 27-30.

ORIGEN DE LA PALABRA RAQUITISMO

La historia de la vitamina D es paralela a la historia del raquitismo y de la osteomalacia. En 1650 Francis Glisson (4), (1597-1677) Regius profesor de la Universidad de Cambridge escribió un tratado sobre el raquitismo. Fue el primero en realizar la primera descripción de la enfermedad. El nombre tiene varias explicaciones, una de ellas es que la palabra se deriva del inglés antiguo y por ello utilizó *Wrikken to twist* que significa "encorvado, torcido". Glisson pensaba que era una enfermedad nueva pues en esa época era común en varias regiones de Inglaterra. Glisson era seguidor de la patología

humoral de Galeno, por ello describió lo siguiente sobre el raquitismo, “*Cold distemper; moist, and consisting in penury or paucity of the spirits*”.

La etimología de la palabra raquitismo, nombre que le dio Glisson, no nos da una idea clara de la enfermedad que ella designa; se deriva de una voz griega (*rhajis ραχίς*) que significa espina del dorso y nos recuerda que la enfermedad puede tener relación con el raquis, aun cuando esta relación es rara.

PRIMERAS DESCRIPCIONES DEL RAQUITISMO Y DEL TÉRMINO RAQUITISMO

Calidad Ósea

Las primeras observaciones sobre la calidad de los huesos, al parecer fueron planteadas por los historiadores griegos como Heródoto (5), (484 ó 485? - 425 a 426?) quien escribe 9 libros de “Historia” y analiza en forma anecdótica pero con un gran espíritu de investigador las guerras Médicas; fue un excelente etnógrafo. Él visitaba los campos de batalla e inspeccionaba los cráneos de los muertos persas, y egipcios y acotaba que los cráneos de los persas eran más frágiles y porosos, comparado con los cráneos de los egipcios que eran más fuertes. Heródoto atribuía esta diferencia a que los cráneos de los egipcios siempre estaban al descubierto y se exponían a las radiaciones solares, a diferencia de los cráneos persas que estaban cubiertos con turbantes (5). Esta es al parecer la primera referencia del efecto de las radiaciones solares en el esqueleto.

Posteriormente Soranus de Éfeso (98-138 d.C.) (6) escribió en la primera centuria de nuestra era un tratado sobre las “enfermedades de las mujeres” y en uno de sus capítulos realiza el siguiente cuestionamiento “*Why the majority of Roman children are distorted*”. Al parecer la causa de esta alteración es la exposición de los niños en los pisos de sus habitaciones frías con poca exposición solar.

No hay referencias en los textos hipocráticos, pero eso no quiere decir que no existiera en la antigüedad. Hasta comienzos del siglo XX se asoció a pobreza, falta de higiene y deficiencias dietéticas. Beylard es el primer investigador en llamar la atención sobre la primera descripción de un caso de raquitismo al mencionar que J.B. Théodosius cita el caso de un niño de 17 meses, de origen humilde que tenía deformación en los miembros inferiores (7,8). En 1637, Zacutus Lusitanus (9) describe un niño que tenía dificultad para caminar, que tenía una marcha tambaleante.

Algunos años más tarde, Ambrosie Paré observa algunos casos de desviación de la columna y del esqueleto y cita algunos autores como Farnel, Saviard, Mery, Jacops y Spon (9) que describieron casos con deformación de columna. Pero la primera descripción adecuada del raquitismo la realizó Glisson (4), quien informa acerca de la deformación de la cabeza, del tórax y del raquis; prácticamente este autor describe el cuadro clínico del raquitismo al informar la epidemia de Sommerset y Dorset (4,8,9). El raquitismo aparece bruscamente entre 1612 a 1620 en las comarcas de Sommerset y Dorset, y después de varios años se extendió a toda Inglaterra, lo que llamó la atención en el año de 1645, al Colegio Médico de Londres, quienes nombraron a una comisión de ocho miembros para realizar el estudio de esta enfermedad. Uno de ellos fue Glisson (4) acompañado de Bate y Regemorter, quienes después de cinco años, en 1650, describieron su trabajo sobre raquitismo, que denominaron “*De Rachitide sive Morbo puerili qui vulgo the rickets dicitur, tractatus*”.

En este extraordinario documento se informa que el Colegio Médico de Londres, nombró una comisión de investigación para que informase sobre las características de esta nueva enfermedad que ellos denominan rachitis (*d’oùrachitisme*). La palabra *rachitis* (primitivamente *rakitis*) proviene de la palabra griega (*ραχίς*) (*épine du dos*). Antes de la descripción de Glisson (4),



Daniel Whistler

existe la tesis de un médico alemán en Nördlingen llamado Reussner, quien en 1582 describe los síntomas básicos del raquitismo y la publicación de Whistler (10) en 1645 (*De morbo puerili Anglorum*) como las únicas publicaciones previas a la de Glisson que son conocidas.

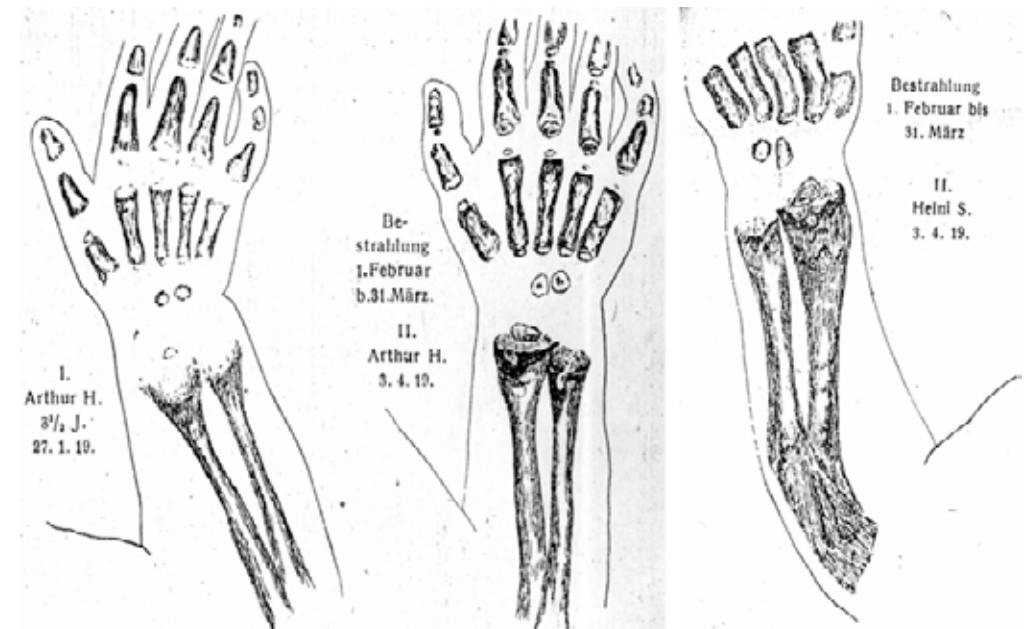
Rudolph Virchow (11), en su artículo clásico de raquitismo menciona al igual que Canstatt citado por Virchow la descripción de las observaciones de Whistler en 1645. Daniel Whistler, un estudiante de medicina, en su libro *Morbo puerili Anglorum* realiza las primeras descripciones del raquitismo que posiblemente fueron utilizadas por Glisson y sus colaboradores. Los estudios de Cappel (9) y especialmente de Virchow (11) en 1853, muestran en las pinturas de sus casos, que el compromiso a nivel de los huesos se encuentra en la epífisis de los huesos largos y a nivel de la sutura de los huesos del cráneo; ¡qué excelentes observaciones para una época tan oscura de conocimientos! Después de la información de Glisson (4) sobre la descripción clínica del raquitismo, otros investigadores del siglo XVII empezaron a cuestionar cómo era el origen de la enfermedad y surgen varias hipótesis como la de Mayow (12) en 1671, sobre el concepto primitivo del remodelamiento de los huesos.

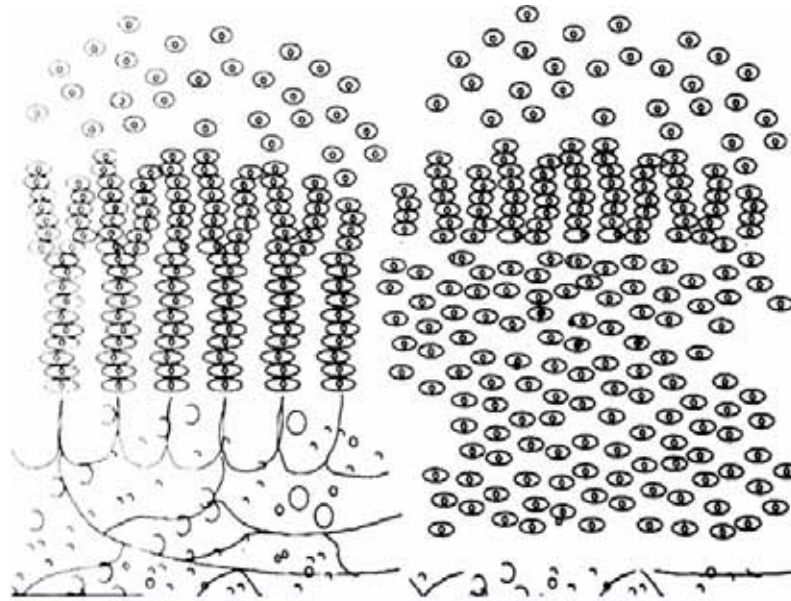
XIX. Das normale Knochenwachsthum und die rachi- tische Störung desselben.

Von Rud. Virchow.

(Hierzu Taf. IV.)

Facsimil del artículo de Virchow, donde menciona el primer artículo de Daniel Whistler sobre raquitismo y a la vez describe que el compromiso primario se encuentra a nivel de las epífisis de los huesos largos (Ver vide infra).





Placas de crecimiento cartilaginosa en un niño con raquitismo



Rosario costal en una autopsia de un niño con raquitismo



Gerard Van Swieten

Van Den Velde (9) en 1700 nota la desviación del canal medular y Van Swieten (9), el famoso internista de la primera escuela de Viena, relaciona por primera vez, una etiología alimenticia como el origen del raquitismo y plantea que las causas del raquitismo es la “acidez de los alimentos”; posteriormente Levacher de la Feutrie (13) en 1772 insiste en el papel patogénico de una “alimentación deficiente” concepto que es ampliado por Bouvier (9) en 1837.

Durante el siglo XVIII surgen otros informes clínicos de la enfermedad realizados por Duverney (9) en 1751, Büchner (9) en 1754 y los primeros estudios monográficos por J. Comby (*Traité des maladies de l'enfance*), de Hutinel el Tixier (*Maladies des enfants*), de Marfan (*Le rachitisme et sa pathogénie: actualités médicales et traité de médecine et de thérapeutique*) y el trabajo de Babonneix (*Manual des maladies de la nutrition*) quienes reali-

zan una descripción sobre los aspectos clínicos de la enfermedad como la deformación de los miembros inferiores, del cráneo y de la columna vertebral. Toda esta información se pudo recuperar gracias a la tesis del profesor de la Facultad de Medicina de Nancy, L. Spillman en 1900 (9).

Antes de la descripción de Duverney, Petit (9) en 1741 insistía sobre la etiología del raquitismo, especialmente sobre la influencia del destete prematuro. En 1772 Thomas Levacher de la Feutrie plantea la distinción entre el raquitismo de los niños y la osteomalacia del adulto. Cappel en 1787 describe las características de los huesos de los niños con raquitismo. Rufz (9) en 1834 en la *Gazette Medicale de París* realiza la primera descripción del tejido osteoide como un tejido rojizo, elástico y reticular. En 1849 Trousseau (9,14) y Laségue (6), publicaron un magnífico artículo sobre raquitismo y Trousseau (9) empezó a utilizar el aceite de bacalao en el tratamiento de la enfermedad y amplió el conocimiento del raquitismo en su clínica de L'hotel Dieu de París.

De 1837 a 1839 aparecieron los importantes trabajos de Guérin (9), quien le dio el nombre de esponjoide al tejido medular de los huesos, por la semejanza que presenta con una esponja –el mismo tejido rojizo que mencionaba Rufz– estableció este tipo de lesión como característica del raquitismo. Broca, tomó como punto de partida el estudio de los huesos, el análisis de la osteogenesis y mostró que el raquitismo no es sino una desviación, una detención en el proceso de la osificación normal (9). Rudolph Virchow (11) en 1853 realizó uno de los primeros estudios histológicos del raquitismo y llega a asimilar el proceso, a una osteítis parenquimatosa. Desde los XVII y XVIII, Littré en su diccionario de medicina, Laverán y Teissier en su tratado de patología interna, Trousseau, Dugés, Parrot (9), todos médicos franceses, planteaban la posibilidad de la herencia como causal del raquitismo.

Guérin (9), Trousseau (9,14), Chossat (15) y Rodolf (9) son partidarios de la etiología alimenticia en el siglo XVIII y afirman que el raquitismo es producido por una alimentación viciosa, por una insuficiencia en la digestión, o por lo menos, en la asimilación de las sales calcáreas. También en esta época Fourcroy, Lehmann y Marchand (9), plantearon la teoría “Tóxica” al encontrar en las orinas de los raquítics una cantidad de fosfato de cal mayor que la correspondiente al estado normal; posiblemente esta sería la primera descripción de la fosfaturia en los uroanálisis.

Las primeras descripciones de la anatomía patológica, la realiza Rufz de Lavison (9) en 1834, quien describe el tejido esponjoso de los huesos raquítics; J. Guérin (9), entre 1837-1839 al estudiar los huesos de los niños con raquitismo describe las alteraciones óseas en el inicio de la enfermedad y las fases de formación, de remodelamiento y de eburneación.

Con el adventimiento del microscopio de luz creado por Antón J. Van Leeuwenhoek (16), se inician las primeras descripciones histológicas del raquitismo por Broca en 1852, Ritter Von Rittershain (9) en 1863 y Kassowitz (9) en 1882. Pommer (17) describió la histología de la osteomalacia del adulto en 1885, antes de que se señalaran en forma adecuada los aspectos clínicos. A continuación, quiero precisar cómo se fue estructurando el estudio de los huesos asociados al raquitismo y a la osteomalacia.

LOS PRIMEROS ANÁLISIS QUÍMICOS DEL HUESO

El siglo XVII aportó nuevos conocimientos en el campo de la fisiología y de la anatomía; en este siglo surge la figura de Hermann Boerhaave (18), quien tenía una concepción amplia del conjunto de la medicina. Boerhaave (1668-1738) en su libro *Elemental Chemial* (1732), publica una respuesta al libro espurio titulado *the New Chemistry*. En él describe que al empapar o remojar los huesos con ácido muriático, las sales terrosas se disuelven,

pero la matriz orgánica no cambia su forma. Por muchos años, los químicos creían que el “material mineral de los huesos” era una especie de tierra, pero ya en 1768 J.G. Gahn (19) en Suecia, un famoso metalúrgico, quien desarrolló un sistema rudimentario para el análisis de los minerales, descubrió que el mayor componente de los huesos era el fosfato cálcico. Sin embargo, el primer investigador en utilizar un método no científico para el análisis químico de los huesos, fue Merat-Guillot (20) en 1795.

En 1801, Berzelius (21) sugirió que el contenido de fósforo y calcio se encontraba en igual proporción a través de un esbozo de una fórmula química. En el mismo año Fourcroy y Vauquelin (22), descubrieron la presencia del magnesio en los huesos.

En 1806, Gay-Lussac (19,23) verificó las observaciones de Morichini (19), usando ácido sulfúrico para el estudio químico de los huesos y la detección con el ácido hidrofúrico.

Von Bibra (24) en 1844, publicó un libro de 430 páginas sobre el análisis de los huesos de los mamíferos, al estudiar 143 especímenes, que incluían 135 huesos de pájaros, 35 de reptiles y 23 de pescado. Determina la presencia del fosfato, magnesio, carbonato, sulfato, las sales de sodio, de potasio y la cal; analiza los huesos de los niños con raquitismo y los adultos con osteomalacia y plantea que estos huesos difieren de los normales por la mayor proporción de sales orgánicas de las inorgánicas. Casi todos estos descubrimientos que mencionaba Bibra, lo habían realizado otros investigadores, pero diferencia los huesos de alta resistencia por otros de baja resistencia, como lo que se observa en los pacientes con raquitismo.

EFFECTO DE LA DIETA SOBRE LA ESTRUCTURA DE LOS HUESOS

Los primeros estudios sobre los efectos del alimento sobre el esquele-

to fueron realizados por Chossat (15) en 1842, al restringir y someter a los pichones de paloma a una dieta de trigo y observó que sus huesos empezaban a enrarecerse. Cuando se le agregaba un suplemento de carbonato de calcio, sus huesos no se deterioraban. En 1860, cuando la agricultura se empieza a modernizar y se analiza el papel de las estaciones, se realizan varios experimentos al utilizar sales de calcio para el crecimiento de los huesos en animales y humanos (19).

LAS PRIMERAS OBSERVACIONES HISTOLÓGICAS SOBRE LOS HUESOS NORMALES Y ANORMALES

Los estudios químicos de Von Bibra (24), en los cuales las sales minerales son disueltas por ácidos minerales, señalan que en la osteomalacia, la matriz orgánica se encuentra intacta y que en esta enfermedad existe una deficiencia de las sales de calcio y no del tejido osteoide. La misma técnica se aplicó al estudio de los huesos osteoporóticos, donde se demostró una amplitud de los canales haversianos.

El conocimiento de la estructura y el crecimiento óseo se empezaron a dilucidar con los estudios histológicos de Heinrich Müller (25), quien en 83 páginas describe el crecimiento de los huesos y las curaciones de la lesión raquíctica. Las técnicas de las coloraciones en los tejidos eran rudimentarios durante la publicación del trabajo de Müller (25), pero sobre la “curación raquíctica” decía que era muy arbitrario hacer este tipo de afirmaciones en su época sin conocerse de la lesión nada de la etiología y menos sobre el tratamiento.

Continuando con las observaciones de Müller (25), Schmorl (26) analiza las estructuras óseas en las curaciones de los huesos raquícticos. Schmorl, describe que cuando ocurre la “curación de los huesos raquícticos”, el depósito inicial de las sales de calcio no analiza simultáneamente a través

del extremo diafisiario, sino en la epífisis de los huesos, generándose un centro de osificación, distinto al que utiliza el cartílago; cuando se utilizan las sales de plata, esta se concentra en las epífisis de los huesos, en forma longitudinal generando una línea negra que tiene la apariencia como panal de abejas. Estas descripciones de los procesos de "curación del raquitismo", fueron utilizadas por otros investigadores en el estudio de la etiología del raquitismo, en animales de experimentación. En 1909 Schmorl les practicó autopsia a 221 niños menores de 18 meses, encontró en 214 evidencia histopatológica de raquitismo, pero aun la etiología al raquitismo era un misterio.

IX. Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese*).

Von
G. Schmorl-Dresden.

Fascimil

**LAS PRIMERAS OBSERVACIONES
SOBRE EL CRECIMIENTO ÓSEO**

Las observaciones sobre el crecimiento óseo se realizaron por botánicos o zoólogos como Duhamel du Monceau (27) (1700-1781), por Lemnius, Sir Hans Sloane (19) un médico británico y por Belichier (28), las cuales corresponden casi todas al siglo XVII.

**LAS PRIMERAS OBSERVACIONES SOBRE
LA ETIOLOGÍA DEL RAQUITISMO**

Condiciones inadecuadas de la higiene

Glisson (4) fue el primero en describir que las condiciones inadecuadas de la higiene en la comunidad de Somersetshire en Inglaterra, un pueblo dedicado al pastoreo y a la agricultura, donde esta última actividad era su medio de subsistencia y trabajo; además los niños disfrutaban de suficiente leche, mantequilla, huevos y vegetales, por lo tanto los alimentos no eran la causa de esta anomalía ni la mala higiene del ambiente de la casa, era la causa del raquitismo. Es posible que esta sea la primera descripción de un defecto molecular y genético sobre la causa del raquitismo (19).

En 1917 Leonard Findlay (29), también plantea que la causa al raquitismo estaba relacionada con las condiciones higiénicas inadecuadas con la industrialización. Dick (30) en 1922 plantea que la ausencia de las radiaciones solares, la privación del aire fresco y la ausencia de ejercicio eran los factores relacionados con la etiología del raquitismo.



Francis Glisson



Armand Trousseau

PRIMERAS EVIDENCIAS DEL ORIGEN DIETARIO DEL RAQUITISMO

El aceite de bacalao era considerado de gran utilidad por su valor medicinal, y fue utilizado para el tratamiento de la tuberculosis, la cual se empezó a difundir en el *Manchester Infirmary* por Darbey en 1789 (19), quien lo utilizaba para tratar el reumatismo. Al parecer el primero en reconocer la utilidad del aceite de hígado de bacalao para el raquitismo fue Scheutte (32) en la literatura médica alemana en 1824. Desde esta época se amplió su utilidad para esta enfermedad, especialmente en la literatura médica alemana. En 1861 Trousseau de Francia planteó la posibilidad que el raquitismo era causado por una carencia de la exposición solar asociado a una dieta deficiente y que el aceite de hígado de bacalao podía curarlo. En 1844, Gobley (33), famoso por el descubrimiento de la lecitina, y el primero en detectar la presencia del fósforo en el hígado de la raya, utilizó el aceite de hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo.



Elmer V. McCollum

Este compuesto se continuó utilizando hasta el siglo XX, a pesar de la duda de algunos, pero los grandes investigadores del raquitismo, a comienzos del siglo XX, como Mellanby, Von Pirquet, McCollum y muchos otros lo utilizaron, como lo afirma J. Howland (34) en 1920, quien anotaba lo siguiente “*Cod oil liver has been used therapeutically for a long time. It is regarded by many physicians as a specific in the treatment of this disease*” (Rickets) (19, 31).

EL ESTUDIO DEL RAQUITISMO EN ANIMALES EN CAUTIVERIO

Las primeras observaciones de dietas sin huesos y raquitismo fueron mencionadas en 1860 por Röhl (35) en leopardos jóvenes alimentados sin huesos. Posteriormente Sir John Bland-Sutton (36, 37) en 1889, informó la presencia del raquitismo en animales en cautiverio del zoológico de Lon-

dres. Él notó defectos en los huesos de los animales, roedores, marsupiales, pájaros y cachorros leones. Recomendó al igual que Röhl (29), huesos molidos con aceite de hígado de bacalao a los leoncillos. El resultado fue excelente para estos animales en cautiverio. Pero la conclusión de Sir John Bland-Sutton (36,37) fue que el raquitismo era causado por una deficiencia de grasa en la dieta (19, 36, 37). Treinta años después, Mellanby empezó a clarificar el papel de la dieta en el raquitismo.

OTRAS ETIOLOGÍAS A FINALES DEL SIGLO XIX

Se realizaron varios planteamientos acerca de la etiología del raquitismo, como carencia de calcio, deficiencia en la absorción del calcio, intoxicación ácida y deficiencia de la acidez gástrica que se discutieron en diversos registros y libros de finales del siglo XIX, pero que no tuvieron ninguna acogida (19).

EL FÓSFORO COMO TRATAMIENTO PARA EL RAQUITISMO

Wegner (39), en 1872, al estudiar varias autopsias de individuos que se habían suicidado al ingerir fósforo blanco (totes en Colombia) observó en la epífisis de los huesos largos un aumento de la amplitud de esta área, en vez de la necrosis que se observaba en estos casos. Al realizar experimentos con conejos y pollos al alimentarlos con 0,00015 gramos de fósforo blanco, él demostró lo que él denominó *Phosphorus Layer* y la formación de "hueso nuevo". Las observaciones de Wegner (39), fueron acogidas por Kassowitz (40) en 1884 para el tratamiento del raquitismo infantil, y concluye que el fósforo blanco es un remedio para esta enfermedad. Además, el aceite de hígado de bacalao como portador de fósforo, se utilizó en Europa, a finales del siglo XIX y comienzos del XX; y se recomendó en textos que fueron llevados de Europa a América. Las opiniones médicas se dividieron



Edward Mellanby

con el uso del fósforo blanco para el tratamiento del raquitismo; hasta que por fin Hess y Weinstock (41) en 1926 demostraron en una forma fehaciente en los estudios histológicos que las "calcificaciones y la formación de hueso nuevo" eran más patológicas al utilizar fósforo blanco, pero no se discutió, ni se analizó el número de muertos por esa iatrogenia.

OSTEOMALACIA

La historia de la osteomalacia no comienza en el siglo XVIII. Su devenir histórico se realiza a través de las etapas clásicas de la evolución de la enfermedad, es decir, una fase clínica, una fase anatomo-patológica y una fase patogénica. De todas maneras se empezó a asociar con unos huesos frágiles, y las primeras observaciones escritas se encuentran relacionadas con la medicina árabe por Reiske quien describió a un paciente llamado Salith quien vivió en el año 560 d.C.; lo informó como *les os étaient si mous qu'il était obligé de rester continuellement couché*. Después de esta leyenda, los primeros informes médicos se empezaron a describir en el año 1700 por Lambert (41) quien transcribe una observación de Morand en el *Journal des*

Savants en 1752. Posiblemente esta revista es la primera que se realizó en Francia y describe que los huesos de los pacientes son frágiles y deformados.

Hacia 1783 Duncan y Stein (41) asocian la osteomalacia con el *puerperalité* (puerperio). En 1796 la considera Conradi como una enfermedad del sexo femenino del adulto. Los estudios desarrollados por Lobstein (41) en 1833, pretendieron diferenciar el raquitismo con la osteomalacia, con el examen de los huesos y afirmó lo siguiente de acuerdo al francés antiguo de su época "*Quel que soit le desgréé de ramollissement que l'on rencontre sur les os des enfants rachitiques, il ne peut être confondu avec celui caractérisé L'osteomacie*". Cuatro años más tarde Jules Guérin compartía la misma opinión que Lobstein, al igual que otros de los grandes médicos franceses de la época como Beylard, Trousseau, Laségue (41) y otros investigadores como Stanski y Gübler (41).

Weidmann (41) en 1835 y Collineau (41) en 1835 sostenían la afirmación de Lobstein en 1833 sobre el origen en el puerperio de la osteomalacia. Posteriormente a este concepto y con los argumentos de Rehn (41), de las formas infantiles de la osteomalacia, los estudios de Charcot (41) sobre las formas seniles de la enfermedad, las formas frustras de Bouchard y de Bouley (41), en 1874, se empezaron a realizar los primeros estudios de la patología de la osteomalacia y a entretener las teorías de Brown-Séguard y Bouchard sobre el origen de la patogenia de la osteomalacia, al que se le atribuyó un problema trófico, glandular, alimenticio y ambiental, y la teoría del origen en el puerperio, se fue diluyendo. Todos estos conocimientos de la historia de la osteomalacia, no la conoceríamos, si no se hubiese recopilado en la tesis de Meslay (41) en 1896, y que le sirvió a Spillmann y a Vence para obtener la información que ha venido transcribiendo.

De acuerdo a la tesis de Meslay y la descripción de L. Spillmann y

J. Benech los síntomas de la osteomalacia se le atribuyen a Collineau y a Dauplais (41) quienes describen la reducción de la estatura, la deformación de la columna vertebral, especialmente por la cifosis, la escoliosis y la lordosis. Collineau (41) describe además la deformación del sacro, las ramas del pubis (los huesos ilíacos, la deformación y el encurvamiento en los huesos largos y el compromiso de los huesos del cráneo), como infiere Leon Bernard (41) sobre el nombre de cráneo-tabes.

En el raquitismo los dolores óseos (osteotopos) descritos por Collineau (41) comprometen el área sacro-lumbar, en las áreas proximales de los miembros y en las articulaciones. La debilidad muscular, la impotencia funcional y las dificultades en las marchas descritas por Leon Bernard (41), Babonneix (41) y la dificultad para descender por una escalera observado por Latzko Koppen y Reutz (41), insistían de esa época, sobre el carácter miasténico del fenómeno; Koppen y Danplais describían una discreta hiperflexia. A finales del siglo XIX, se empezaron a implementar las pruebas de laboratorio; estudió el cuadro hemático y Bensaude describe una disminución de los hematíes y un incremento de los leucocitos a expensas de los eosinófilos y de los neutrófilos. Estas observaciones fueron corroboradas por Stefanelli y Levi (41) quienes confirman la eosinofilia discreta, Tchistowich (41) describe una disminución de los mononucleares; pero una observación importante es la de León Bernard (41) que describe que el incremento de los mielocitos se debe a una alteración de la malla de la médula ósea.

El pH sanguíneo se esbozó como el origen de la osteomalacia; en esta teoría hubo discrepancia entre los que encontraron un pH ácido como Novack y Porges (41), y los que argumentaban que el pH era alcalino, como Van Sakseh, Fehling y Tschistowitch (41). En nuestro criterio los estudios en la orina de los pacientes con osteomalacia fueron observaciones muy interesantes, como el hecho de describir la presencia de sales calcáreas

como oxalatos, carbonatos y especialmente los fosfatos, descritos por Langendorff y Mommsen (41). Fehling (41) afirmaba que la eliminación del ácido fosfórico, marcaba el debut de la enfermedad; Bonnamour y Badolle (41) describen el incremento de la eliminación de magnesio y especialmente de fósforo. Pero las observaciones de L. Spillmann y de M. Perrin (41) fueron bastante interesantes, al notar una disminución masiva de sales urinarias. Raschtke (41) describió la presencia de proteínas de Bence-Jones. Otras descripciones sobre etiología, fueron realizadas por Bouchard y Lependre (41) sobre la dilatación gástrica y la hiperacidez como una de las hipótesis patogénicas.

Los primeros hallazgos radiológicos narrados por L. Spillmann (41) y por M. Perrin (41), describen los estudios realizados por De Sarvonat, Rebattu, Cluzet (41) sobre la reducción del hueso cortical, con incremento de la médula ósea, la deformación de los huesos largos y el compromiso de la epífisis de los huesos son clásicos; además Léry (41) describe la presencia de las líneas opacas y gruesas a nivel de la epífisis de los huesos.

OBSERVACIONES A FINALES DEL SIGLO XIX

Las principales observaciones sobre osteomalacia realizadas a finales del siglo XIX, fueron las de León Bernard, Babonneix (41) y la tesis de Meslay (41) en 1896 quienes planteaban una clasificación de la osteomalacia: en infantil, senil, masculina, femenina y las formas frustras. Kümmel describió la osteítis traumática (hoy día se conoce como síndrome de Kümmel (41) a la fractura vertebral osteopénica, al ser ocasionada por un trauma leve).

A finales del siglo XIX, se habían descrito las lagunas de Howship y los canales de Havers, por ello Rindfleisch (41) notaba que las lesiones de la osteomalacia se inician en los canales de Havers del canal medular del centro de los huesos, y constituía la teoría de la “descalcificación

química” de Rindfleisch, Cornil, Ranvier, Ziegler y Zuntz (41); ¡que extraordinaria observación! Son valiosos y extraordinarios los aportes de Pommer (41) y de Ebner (41) quienes planteaban que la constitución de los huesos en el adulto, era el resultado del equilibrio de los fenómenos de resorción y de aposición, que se preserva durante toda la vida. ¡Que fantásticos estos aportes, desconocidos por todos, y pensar que solo se admiran los nuevos descubrimientos! al plantear estas observaciones, estos autores generaron los conceptos modernos y revolucionarios de la dinámica del hueso y del mecanostato.

Mommsen (41), Conheim (41), Pommer (41), Hanau (41) plantearon que la explicación de la osteomalacia era consecuencia de una resorción más activa, más que un defecto sobre la aposición. Pommer (41) afirmaba que el proceso de resorción ósea ocurre a nivel de la formación de las lagunas de Howship, que los canales de Havers (41), Pillet (41), Meslay y Meck (41) señalaban que en las láminas óseas del tejido osteoide se observaban más células “*myéloplaxes*” posiblemente osteoclastos que de osteoblastos. Posteriormente Meck, L. Spillmann y M. Perrin (41) estudiaron la médula ósea de una paciente de 77 años. De ella describen que existían abundantes leucocitos mononucleares con un protoplasma granuloso; posiblemente estaban hablando de los osteoclastos.

LAS PRIMERAS HIPÓTESIS SOBRE PATOGENIA DE LA OSTEOMALACIA

Colinneau (41) en 1859, creía que el origen de la osteomalacia se debía al aumento de la excreción de sales de calcio, esta observación la apoyaron Roloff, Berne, Hennihg, Bouley, Hanot, Langendorff y Relin (41). En 1894 Neumann (41) empezó a plantear la necesidad de establecer la diferencia que existe entre la ingesta y la excreción de calcio a través de la

excreta. Posteriormente Marquis, de Caporali, Dauplais (41) establecieron que en la osteomalacia existía un balance negativo de las sales de calcio.

A finales del siglo XX, Conheim, Mommsen, Kanovitz, Pommer, Recklinghausen, Repert, Hanot (41) sostienen que la ausencia en las sales de calcio, se debe a un defecto de la recalcificación, en contraste con la teoría trófica que sugería Bouchard (41) como una enfermedad de la nutrición y que se consideraba como una discrasia ácida debido a la presencia del ácido láctico. Comby (41) en 1885, incrimina al ácido acético que se encuentra en las dilataciones del estómago. Zuntz (41) incrimina al ácido oxálico y Rindfleisch (41) al ácido carbónico. La teoría nerviosa la realiza W. Ogleo en 1871, al considerar a la osteomalacia como un defecto trófico del tejido nervioso. Zumm en 1886 y otros investigadores como Furstenberg, Henning, Birsch, Hirschfeld, Hoerssner, Fehling, Pêtrone plantearon la teoría infecciosa, es decir, que la osteomalacia se originaba por la presencia de un microorganismo en la médula ósea.

Hanot (41) consideraba a la osteomalacia como un síndrome de *ramollissement* óseo (remodelamiento óseo). Esta teoría le sirvió a León Bernard (41), para sugerir que la osteomalacia era una osteopatía. En esa época Bernard creía que el defecto de la calcificación y de la aposición se encontraba a nivel de los osteoblastos.

LAS PRIMERAS DESCRIPCIONES RACIONALES SOBRE EL TRATAMIENTO

Los primeros tratamientos que se esbozaron para el raquitismo, los realizó Marfan, ya que este autor insistía en que el raquitismo era consecuencia de todas las infecciones e intoxicaciones que ocurrían en el infante en los primeros meses de su vida; por lo tanto la alimentación adecuada era lo prioritario. Otras opciones eran utilizar la alimentación artificial (leche

de vaca), esterilización de la leche y de los biberones especialmente en el primer año de vida (41).

Marfan también impulsó la utilización de sales de calcio y para ello utilizó el fosfato tricálcico, los jarabes de lacto-fosfato de calcio, clorhidrofosfato de calcio, glicerofosfato de calcio y formiato de calcio. Kassowitz (41) consideró al fósforo como un medicamento específico, a razón de 0.5 mg a 1 mg en 24 horas en una solución de una parte por 10.000 pero el investigador que más se acercó al tratamiento en el inicio del siglo XX fue Mellanby (38), quien consideró al raquitismo como una enfermedad producida por carencia y dentro de la hipótesis que él planteó, la carencia de los alimentos ricos en vitaminas liposolubles (como leche, *beurre, huile, de foie de morue, huile de coton*). En esta observación Mellanby se acercaba a la vitamina D. Sobre la osteomalacia utilizó Trousseau *e'huile de foie de morue* o fósforo de calcio, debido a la teoría que plantearon Huynen y Lienaux sobre un defecto que existía en la formación de ácido fosfórico y la descalcificación se producía precisamente por la formación de complejos solubles (41).

En 1907 Bossi y otros investigadores como L. Bernard, Tantuni, Reinhardt, Mangrugulli, Merletti, Angeli, Novack utilizaron la adrenalina a razón de 1 mg a nivel subcutáneo; otros autores al inicio del siglo XX como Bob, Biedl y Pol utilizaron extractos de hipófisis (41).

PRIMEROS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es posible de que existiera una "epidemia" de raquitismo, antes de la descripción de Glisson (1) en las comarcas de Sommerset y de Darset, sin embargo, no parece haber informes; pero a raíz de esta descripción en los comienzos de los siglos XVII y XVIII, la frecuencia del raquitismo surge en las grandes villas y aglomeraciones de los villarios en las diferentes ciudades europeas (4, 8,42-44).

En Colombia desde finales del siglo XIX (1899), ya se había documentado el raquitismo asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D por Francisco Sorzano (8) en los hospicios o guarderías en la ciudad de Bogotá; posiblemente sea la primera descripción de esta patología en América. Un año después John Lovett Morse (45), médico consultante del Massachusetts Charitable Eye and Ear Infirmary y asistente clínico del Harvard Medical School, describe 400 niños menores de 2 años en el Hospital Infantil, durante los meses de invierno que procedían de Boston, Cambridge, Somerville y otros alrededores.

A finales del siglo XIX, y comienzos del siglo XX, las áreas geográficas



Facsimil de la tesis de Francisco Sorzano en los hospicios de Bogotá a finales del siglo XIX; se considera el primer informe de esta enfermedad en América, ya que el artículo de John Lovett Morse de Bostón (facsimil debajo), se realizó en 1900. Figura de uno de los pacientes de Bogotá.

THE FREQUENCY OF RICKETS IN INFANCY IN BOSTON AND VICINITY.*

BY JOHN LOVETT MORSE, A.M., M.D.

Consulting Physician at the Massachusetts Charitable Eye and Ear
Infirmary; Assistant Physician at the City Hospital, and
Physician to Out-Patients at the Infants' Hospital;
Assistant in Clinical Medicine, Harvard
Medical School.

BOSTON.

Jour. A.M.A.

con raquitismo y osteomalacia se encontraban en Europa, posiblemente por la desnutrición infantil, el clima, la Primera Guerra Mundial y la ignorancia hasta esa época sobre la causa de la enfermedad. Pero a la vez en Europa se estaban desarrollando una serie de conocimientos médicos, que a la postre establecieron las bases para un mejor entendimiento. Se explicaba que en la gente humilde de la Alsacia, Inglaterra, Baviera, Bohemia, Suiza, Hungría y el norte de Italia especialmente en el Valle de Olona, el raquitismo era frecuente debido a que las sales de sus aguas eran pobres en sales calizas. Charcot, en el hospital San Louis de París, es uno de los primeros en observar las deficiencias alimenticias. Así, con este panorama entramos al siglo XX. Después resurgieron nuevamente las "epidemias de raquitismo" por la hambruna que se generó a raíz de la Primera Guerra Mundial. Se presentaron brotes epidémicos de raquitismo, y el profesor Clement Pirquet director de la Kinderklinik de la Universidad de Viena y Harriette Chick empezaron a dilucidar la etiología del raquitismo (46,47).

SIGLO XX

A finales del siglo XIX se analizó el conocimiento de la clínica del raquitismo y de la osteomalacia; se empezaron a dilucidar los hallazgos de



Clement Pirquet

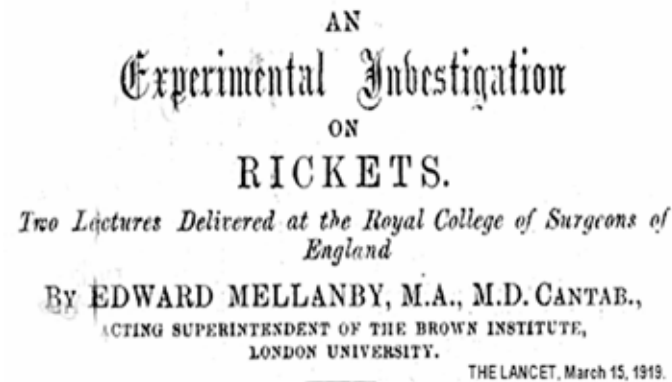
laboratorios y de radiología, y algunos esbozos de la etiología, la patogenia, la anatomía-patológica y del tratamiento. Pero el inicio del siglo XX y al finalizar este milenio el conocimiento del raquitismo y de la osteomalacia avanzó desde la descripción de la clínica hasta la fase molecular en el conocimiento y control de estas enfermedades, es decir el siglo XX es mágico, ya que nos permite comprender la verdad de estas dos patologías. La historia del factor antirraquítico o vitamina D en sus primeras fases, la podemos organizar por los estudios históricos del gran investigador de Cambridge, al recibir el tercer premio de la British Nutrition Foundation del Royal College of Physicians of London en noviembre 27 de 1973 (48,49). Kodicek en su artículo "Lancet" y en su libro *Cambridge and Its Contribution to Medicine* describe que Hopkins (50) en 1906 incluía a los pacientes con raquitismo en las enfermedades con problemas de la dieta por la carencia de un factor en los alimentos.



Egon Kodicek

En 1919 Huldshinsky (51) en Berlín, analiza los posibles "efectos curativos" de las radiaciones solares, la luz ultravioleta artificial y el aceite de hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo en su artículo "*Heilung Von Rachitis durch Künstliche Höhensonne*". Este autor realizó un experimento innovador, ya que logró mejorar el raquitismo en niños utilizando la luz ultravioleta producida artificialmente. Casi simultáneamente Edward Mellanby (38) superintendente del Brown Institute de la Universidad de Londres, utilizando cachorritos de perro (*puppies*) estableció 4 tipos de dietas y utilizando el método experimental basado en el estudio de rayos X de los huesos, estimó el contenido de calcio en los alimentos después de muertos los cachorritos y revisaron la histología de los huesos. Para ello, basaron la histología en las observaciones de Schmorl (26) en 1909 y de Lawson Dick (52) de la escuela de London Country Council y así de esta manera, Mellanby a nivel experimental demuestra que en el raquitismo experimental existe un factor dietético que parece estar asociado con un factor soluble en grasas. Chick y sus colaboradores (47) en Viena en 1922, también documentan en un estudio epidemiológico en el Medical Research Council, de-

sarrollado entre 1919-1922 que la exposición de los rayos solares y el aceite de hígado de bacalao son importantes en el tratamiento del raquitismo. Este trabajo es reconocido por el famoso profesor Clement Pirquet (46), quien le atribuía al raquitismo una etiología infecciosa. Este es un trabajo epidemiológico clásico porque confirma las observaciones de Huldshinsky (51) y Mellanby (38).



Estudios de Edward Mellanby Sobre raquitismo experimental

TABLE I.—Rachitic Diets.

Diet I.	Diet II.	Diet III.	Diet IV.
Whole milk, 175 c.cm.	Whole milk, 175 c.cm.	Separated milk, 175 c.cm.	Separated milk, 250-350 c.cm.
Oatmeal, rice, 1-2 g. NaCl:	Bread ad lib.	Bread (70 per cent. wheaten) ad lib.	Bread (70 per cent. wheaten) ad lib.
		Linseed oil, 10 c.cm.	Linseed oil, 5-15 c.cm.
		Yeast, 10 g.	Yeast, 5-10 g.
		NaCl, 1-2 g.	Orange juice, 3 c.cm. NaCl, 1-2 g.

Facsímil del artículo clásico de Edgard Mellanby sobre las dietas raquíticas.
Se considera este artículo como los primeros experimentos en animales.
Mellanby es el precursor de la medicina experimental en animales.

EL LEGADO OLVIDADO

El legado olvidado de muchos investigadores que contribuyeron a la regulación del desarrollo de la investigación biomédica se dio desde el inicio del siglo XX; específicamente en 1900 el ministro de la cultura prusiano elaboró las primeras guías relacionadas con la experimentación humana. Pero estas guías, o no se difundieron o los ministros de higiene o los investigadores hicieron caso omiso de esta información y no lograron prevenir y cuestionar los experimentos en humanos durante la república del Weimar y especialmente en la Segunda Guerra Mundial. Solo a través de la historia de la vitamina D, surge la figura de Julius Moses (1868-1942) ya que el raquitismo infantil era una endemia en Europa y en el norte de la unión americana quien protestó y se estableció un escándalo, cuando ya en 1928 se empezó a utilizar la vitamina D en el Berlín "Kaiserin Auguste Victoria Haus", Moses participó en forma activa en las discusiones sobre los trabajos experimentales relacionados con la vitamina D. Posteriormente en 1930 en el "Reichsgesundheitsrat" desarrollaron una de las mejores guías para distinguir la investigación clínico-básica de la experimental; es decir, la historia de la vitamina D con sus diferentes investigaciones, contribuyó al desarrollo del concepto bioético de la investigación (53,54).

LOS EXPERIMENTOS DE EDWARD MELLANBY SOBRE EL RAQUITISMO EXPERIMENTAL

Las primeras investigaciones comprensivas sobre la verdadera etiología de la nutrición como causal del raquitismo fueron realizadas por Edward Mellanby (55) en 1919. En esta publicación y a nivel experimental utilizando cachorritos de perritos, demostró que el raquitismo es una enfermedad por deficiencias dietéticas y mostró que ciertas grasas, especialmente el aceite de hígado de bacalao ejercía un efecto preventivo y curativo. Sometió a los

cachorros de perros, a unas dietas experimentales de alimentos naturales, y analizó 4 dietas, en las que utilizó leche entre 175 ml hasta 350 ml, arroz, cloruro de sodio, aceite de linaza, levadura que tenía la vitamina antiberiberi, jugo de naranja, potaje y pan. En todas las dietas se indujo el raquitismo, pero en la dieta 4 que tenía el compuesto antiberiberi, los cachorritos tenían un mejor crecimiento óseo, pero el raquitismo se producía a las 6 semanas. Posteriormente analizó la dieta y separó aquellos alimentos que previenen el raquitismo e incluyó lo siguiente:

Leche total, 500 ml/día

Aceite de hígado de bacalao

Mantequilla

Sebo (grasa, gordo)

Aceite de oliva

Aceite de maní

Manteca de cerdo

Aceite de semillas de algodón

Carne

Extractos de carne

Extractos de malta

¡Qué observaciones tan brillantes para una época tan difícil (ausencia de investigación clara sobre el origen de las enfermedades)! Mellanby (38) pudo evitar una catástrofe de mortalidad y de niños con raquitismo nunca analizados, ya que el ambiente o trabajo, después de la Primera Guerra Mundial, además de difícil, no tenía financiación.

De acuerdo a los estudios de Mellanby (38), los alimentos accesorios para evitar el raquitismo tienen "vitamina A soluble en grasa, que tienen un efecto antiberiberi y antiescorbútico". Mellanby (38, 55) se equivoca en la carne, los extractos de carne y de malta en la prevención y tratamiento del

raquitismo, dieta en la cual Elmer Verner, McCollum y Marguerite Davis (56) lo refutaban, pero esto no demeritaba su trabajo valioso, a pesar de que afirmaba "que existe una considerable evidencia que el factor soluble A y el factor antirraquítico es idéntico, pero que se requería más trabajo para aclararlo" (57,58, 59).

Los trabajos de Mellanby (38,55) destacaron el "ambiente como causal de raquitismo". Además de plantear el concepto de "factor antirraquítico", existen otros factores dietéticos en el origen del raquitismo. No considera

El grupo del Johns Hopkins Baltimore Elmer Verner McCollum y cols)

STUDIES ON EXPERIMENTAL RICKETS.

XXI. AN EXPERIMENTAL DEMONSTRATION OF THE EXISTENCE OF A VITAMIN WHICH PROMOTES CALCIUM DEPOSITION.

By E. V. MCCOLLUM, NINA SIMMONDS, AND J. ERNESTINE
BECKER,

(From the Department of Chemical Hygiene, School of Hygiene and Public
Health, the Johns Hopkins University, Baltimore.)

AND P. G. SHIPLEY.

(From the Department of Pediatrics, the Johns Hopkins University, Baltimore.)

(Received for publication, June 20, 1922.)

Mellanby: The Hopkins Memorial Lecture.

The Hopkins Memorial Lecture.

DELIVERED BEFORE THE CHEMICAL SOCIETY ON FEBRUARY 19TH, 1948.

By SIR EDWARD MELLANBY, G.B.E., K.C.B., M.D., F.R.S.

Artículos principales o seminales sobre el origen del raquitismo

razones fisiológicas como origen, pero planteó las primeras bases sólidas para comprender la enfermedad. Korenchevsky (46), planteaba que el calcio de la dieta 4 de Mellanby (38) pudiese satisfacer las necesidades de los perritos, siempre y cuando el 70% de su dieta se absorbiera. Posteriormente Mellanby (60, 61) en 1926, planteó la teoría de la toxamina para designar un compuesto que tienen los cereales, que evita especialmente la utilidad del calcio y que se denominó como una sustancia anticalcificante. Mellanby (60,61) demostró que este compuesto era fósforo orgánico como el ácido fítico; por la baja solubilidad del fitato de calcio, este previene la absorción del calcio y del fósforo. En esto reside el efecto anticalcificante, que mencionaba Mellanby (61).

Tres años después del estudio de Mellanby (38, 55, 60, 61), Elmer Verner McCollum, profesor emérito de bioquímica del Johns Hopkins University y sus colaboradores demostraron la existencia de un segundo factor soluble en grasa, que posteriormente se denominó vitamina D y demostró que era esencial para la calcificación de los huesos (57, 58, 59, 60). Mellanby (60, 61) aceptó la evidencia de este nuevo factor antirraquítico.

EL GRUPO DEL JOHNS HOPKINS (BALTIMORE)

Los primeros estudios de los investigadores del Johns Hopkins, que a finales del siglo XIX, bajo la influencia del gran maestro William Osler y por la orientación de la educación médica de Flexner, se dedicaron al estudio del calcio y del fósforo en la dieta, sobre sus proporciones y su significado en el crecimiento de los huesos. Uno de estos extraordinarios investigadores fue el profesor Elmer Verner McCollum quien se inició en el laboratorio de química agrícola de la Universidad de Wisconsin en Madison, se ocupa de la influencia y composición del contenido mineral sobre el crecimiento y reproducción; posteriormente se dedicó al estudio de la etiología del raquitismo (56).

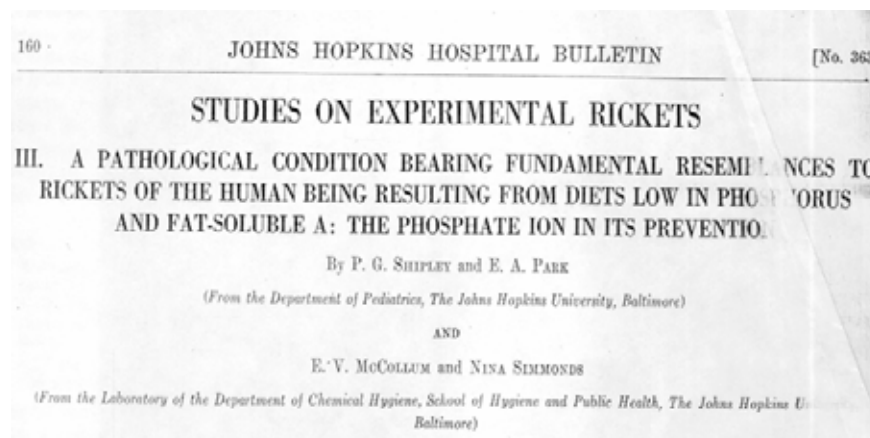
ELMER VERNER MCCOLLUM Y LA CONFORMACIÓN DE SU GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En 1907, después de terminar su doctorado en química, Elmer McCollum inició su carrera como bioquímico de la nutrición en Wisconsin College of Agricultura en Madison, Wisconsin, procedente de Kansas. Desde ese año hasta 1920, McCollum perfeccionó el arte del método biológico del análisis especialmente en el valor nutritivo de los alimentos que se utilizaban en las ratas como un modelo animal. Utilizó un método muy elegante, pero muy estricto, al alimentar ratas con una dieta restringida de solo granos de un cereal o una mezcla de varios. De esta manera, McCollum y su grupo podían notar lo inadecuado o adecuado de una dieta correspondiente, y la respuesta fisiológica a una dieta determinada; logró a través del análisis biológico de los alimentos descubrir el factor antirraquítico o vitamina D (57-60).

En 1917, McCollum se traslada al Johns Hopkins University como director del departamento de higiene y se dedicó especialmente a lo relacionado con la investigación nutricional y dieta. Fue capaz de inducir varios estados de desnutrición en animales de experimentación por utilizar algunas dietas restringidas (57). Por ser McCollum un investigador básico, no tenía conocimiento para explicar los síntomas y signos de la patología en las diferentes etapas. Por alguna coincidencia McCollum encuentra los colaboradores que necesitaba para desarrollar sus trabajos y así en 1918 conoce al Dr. John Howland, profesor de Pediatría de la universidad Johns Hopkins, quien le pregunta a McCollum si el raquitismo puede ser inducido en animales de experimentación. McCollum entusiasmado por la pregunta de Howland le muestra dos ratas con deformación de la caja torácica y el rosario costal y como los casos de posible raquitismo experimental, pero también le mostró otras ratas con dietas raquitogénicas modificadas con otros suplementos

que no tenían raquitismo (57). Gowland al observar esto, no dudó que tenían raquitismo experimental e inició su colaboración. A McCollum y a Gowland, se unieron además los doctores Edward Park y Paul Shipley, quienes eran expertos en histología de hueso y así se conformó un grupo que se dedicó a desenredar el misterio del raquitismo, una endemia en la población infantil de la época (57, 58, 59, 60).

McCollum y su grupo probaron varias dietas ricas en cereales, pero deficientes en vitamina A soluble en grasa y calcio; lograron observar cambios esqueléticos y aspectos clínicos similares a los que se observan en los niños con raquitismo. Prudentemente, ellos especularon que la causa de la enfermedad podría ser una deficiencia en vitamina A soluble en grasa y calcio en los alimentos o una alteración en el metabolismo de estos factores y pensaron que el factor etiológico pudiese ser un régimen dietético inadecuado (57, 58, 59). El efecto del aceite del hígado de bacalao administrado a las ratas fue estudiado y se observó que después de 2 a 7 días inducía un patrón uniforme de curación. Notaron que el calcio se depositaba a nivel de la zona provisional del cartílago en un patrón uniforme de tipo lineal y la anchura de la calcificación se correlacionó con la duración del tratamiento.



Este trabajo señaló una prueba biológica para el depósito del calcio en el cartílago que se denominó "*line test*" del Johns Hopkins que serviría para detectar la cantidad de vitamina D en los alimentos (57, 60). Estos hallazgos permitieron un enfrentamiento con Mellanby, quien se preguntaba, si la vitamina A soluble en grasa era antirraquítica *per se* o si existía otra sustancia antirraquítica que era soluble en grasa. Por la misma época, F.C. Hopkins informaba que la oxidación destruía la vitamina A soluble en grasa, pero estos datos fueron tomados con precaución por McCollum y Mellanby (57, 65). Este último demostró que la grasa de la mantequilla oxidada perdía su efecto antirraquítico, pero el aceite del hígado de bacalao no (37,38). Mellanby explicaba esto, porque afirmaba que el aceite de hígado de bacalao tiene más sustancias antirraquíticas que la mantequilla lo que implicaba que existiera otro factor que debería investigarse. McCollum y sus colaboradores, aceptaron la observación de Hopkins y aceptaron que al oxidarse el aceite de hígado de bacalao conservaría su actividad antirraquítica y así de esta manera utilizaron dietas a base de mantequilla oxidada y aceite de hígado de bacalao oxidado, aceite de coco, aceites vegetales, aceite de hígado de varios pescados y lograron escoger la dieta 3143 y a través del *line test* lograron demostrar, que al oxidar el aceite de hígado de bacalao este expedía la capacidad anti-xeroftálmica (a través de la vitamina A), pero conservaba la propiedad de depositar el calcio en el cartílago de las ratas de acuerdo al *line test*, por lo tanto es una sustancia soluble en grasa, pero diferente a la vitamina A. De acuerdo a las frases de McCollum y sus colaboradores tienen "*specific property was to regulate the metabolism of the bones*" que de acuerdo a la secuencia del descubrimiento de las vitaminas, la nueva sustancia antirraquítica descubierta era la cuarta, por lo que recibió el nombre de vitamina D (57, 65).

Posteriormente, los investigadores como Elmer Verner McCollum,

Nina Simmonds, H.T. Parson, P.G. Shipley, E.A. Park, J. Ernestine Becker, conformaron el grupo de química del Departamento de Higiene y Salud Pública del Johns Hopkins. Este grupo demostró que cuando a las ratas jóvenes se les administraba una dieta compuesta de cereales, desarrollaban cambios esqueléticos que posiblemente eran de naturaleza raquítica. John Gowland, jefe de pediatría del Johns Hopkins Hospital, examinó y concluyó que los huesos largos y la caja torácica de las ratas sometidas a esta dieta, tenían anomalías óseas parecidas a los niños con un severo raquitismo (60,66).

El interés compartido por Gowland y McCollum (57, 59, 60) permitió que desarrollaran un estudio cooperativo para analizar el crecimiento de los huesos y la influencia que tiene la dieta. A diferencia de los otros estudios, introdujo las observaciones histológicas, especialmente en las áreas del crecimiento óseo, pero este grupo tuvo presente el conocimiento de la historia sobre las diferentes propuestas etiológicas que se resumen a continuación: Las observaciones de Glisson y Findlay sobre condiciones higiénicas inadecuadas (60)

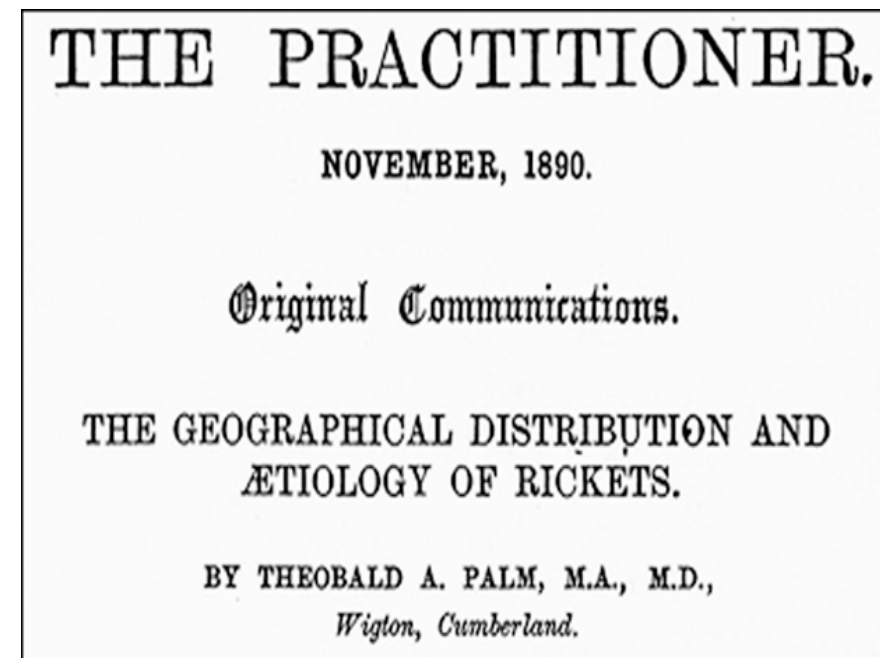
Los estudios de Kassowitz sobre la incidencia de raquitismo en los meses de invierno, escritos en 1884 (60)

Los estudios de Palm en 1890 sobre los estudios topográficos del raquitismo y la luz como agente terapéutico (44) Palm puntualiza que los niños de Gran Bretaña, a pesar de tener una dieta superior y unas mejores condiciones sanitarias, tienen más riesgos de sufrir raquitismo, que los niños que viven en el trópico

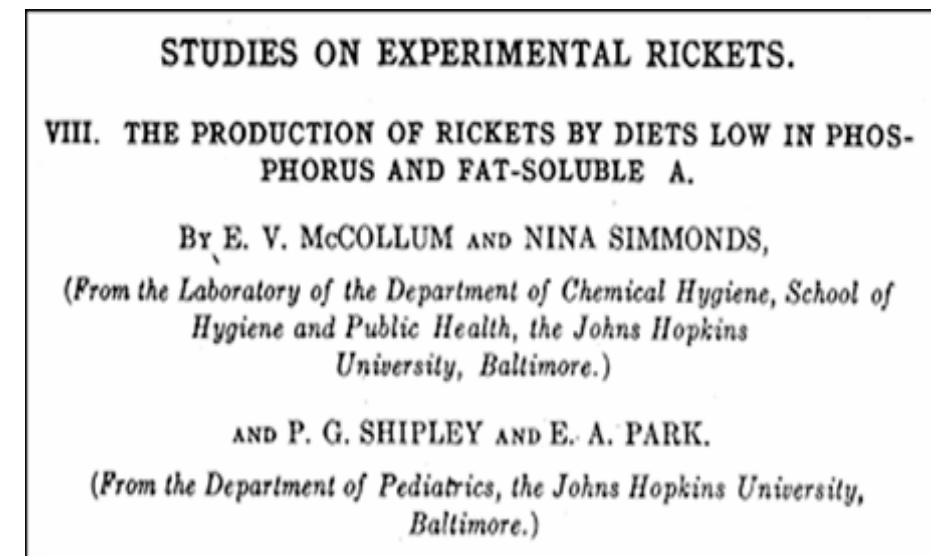
Los experimentos de Raczyński en 1912, sobre la eficiencia de las radiaciones solares (67)

Los estudios de Hulschinsky, quien en 1919 afirmaba que los rayos ultravioleta ejercen un efecto curativo sobre el raquitismo (51)

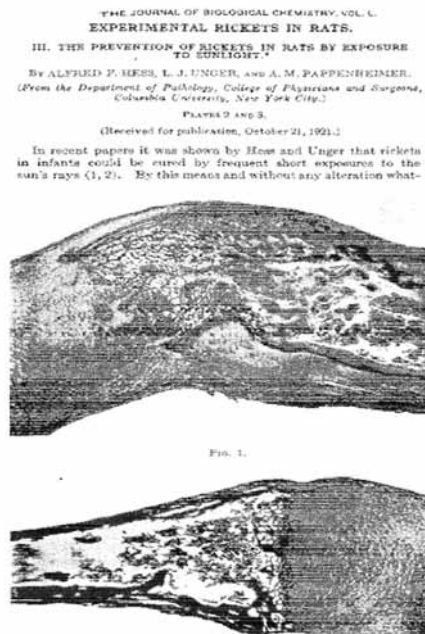
La creencia general de que el aceite de hígado de bacalao era de un gran



En este artículo Palm en 1890, el científico británico encontró una relación entre la distribución geográfica del raquitismo y la proporción de luz solar en la región



En este artículo clásico, se describe que una dieta baja en fósforo podría inducir raquitismo.



valor terapéutico (31, 60)

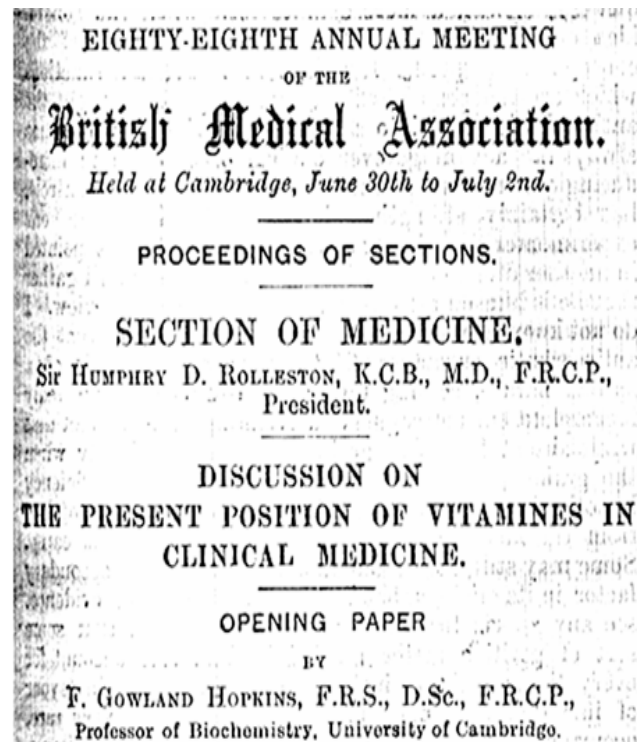
Con estos antecedentes McCollum y Davis (56) empezaron a utilizar sus dietas experimentales en ratas, pero con ingredientes orgánicos y solo variaban algunos ingredientes inorgánicos con elementos ácidos y básicos; estos experimentos los realizaron durante cinco años con las diferentes dietas a nivel experimental, lo que les permitió mayor rigor en sus observaciones y clarificar el otro factor soluble en grasa que tenía efectos antirraquíticos. Con la ayuda de Park y Shipley, pediatras del Johns Hopkins, lograron estudiar las epífisis de las tibias de las ratas y analizar los diferentes componentes del hueso, como la matriz osteoide, el hueso trabecular, la calcificación, la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos (60, 66, 68), además introducen los estudios radiológicos para el estudio del raquitismo y el uso del ión fósforo para el tratamiento y prevención del raquitismo.

En forma magistral este grupo revisó los estudios de Schmorl (26), Mellanby (38, 55, 69, 70) y el de Sherman y Pappenheimer (71, 72) publicados entre 1919 y 1921, que permiten demostrar que existía otro factor soluble diferente a la vitamina A, que él denominó sustancia antirraquítica y analizaron la observación de Hopkins (73) sobre la oxidación de las grasas solubles y la pérdida del efecto curativo sobre la xeroftalmia (deficiencia de la vitamina A) y las de Mellanby (70). Con la colaboración de varios investigadores como J. Ernestine Becker, P.G. Shipley, E.A. Park y Nina Simmonds, demostraron que esta sustancia antirraquítica, que se encontraba especialmente en el aceite de hígado de bacalao, era otra vitamina liposoluble, y desarrollaron la técnica del *line-test* para el ensayo del método biológico para la nueva vitamina, demostraron que en la dieta 3143 se induce el raquitismo entre los días 19 a 20, después de exponerse a la dieta, y que los huesos de las ratitas mejoran entre los 6 a 8 días de administrarse la sustancia antirraquítica que el grupo de McCollum denominó vitamina D 46, (62-66, 74-78).

Casi simultáneamente, además de los estudios de Mellanby (38, 55, 71) y de McCollum (62, 66, 74-78) se encuentran la figura de Frederick Gowland Hopkins, quien desde 1906 empezó a trabajar en los aspectos dietéticos, pero a través de la química y la fisiología. En su primer ensayo sobre este tópico que él denominó "*The analyst and the medical man*", en 1906, Hopkins (50) analiza que el escorbuto y el raquitismo se relacionaba con alguna deficiencia de nutrientes en la dieta y planteaba el desconocimiento que se tenía de los aspectos dietéticos en el origen de estas enfermedades. El mismo Mellanby (79) en su conferencia en el Hopkins Memorial Lecture en 1948, reconocía la importancia de las propuestas de las dietas de F. G. Hopkins entre 1905-1907 como bastante revolucionarias, y generó un amplio campo en las enfermedades por deficiencias de vitaminas.



Frederick Gowland Hopkins



FREDERICK GOWLAND HOPKINS

Posteriormente, Hopkins (80) publica "*Feeding Experiments Illustrating the Importance of accessory food factor in normal Dietaries*". En este artículo, Hopkins que trabajaba en Cambridge, se refería a algunos estudios preliminares desarrollados en estudios del Guy's Hospital y los describía de la siguiente manera "*The experiment described in this paper confirm the work of other in showing that animals can not grow when fed upon so-called synthetic dietaries consisting of mixtures of pure proteins, fast, carbohydrates, and salts*". Estos trabajos de Hopkins empezaron a plantear la posibilidad de la presencia de otros factores en la nutrición, como son las vitaminas (34), Hopkins fue el gran soporte del conocimiento y la divulgación de las vitaminas, por ello en 1929 recibió el premio Nobel de medicina; durante su conferencia él "afirmaba que no era el descubridor de las vitaminas" (81).

La palabra vitamina fue utilizada por Funk en 1911 y 1912 (82, 83, 84) cuando se encontraba trabajando en el aislamiento de una sustancia antiberiberi del arroz, sugirió el nombre de vitamina. Funk (82) concebía a las vitaminas, como una sustancia nitrogenada, en pequeñas cantidades, esenciales en la dieta de los pájaros, hombres y animales. Funk no recibió suficiente reconocimiento, a pesar de su contribución con el libro que tituló "*The Vitamins*", cuya primera edición se realizó en 1913 (84); pero Hopkins si le da el crédito cuando recibe el Nobel en 1929 (80).

Hopkins además impulsa el desarrollo del Dunn Nutritional Laboratory, donde trabajan una serie de investigadores que logran desarrollar el inicio de los conceptos sobre nutrición y los estudios de las vitaminas (81). En otro aparte analizaremos otras contribuciones de Hopkins.

LOS PRIMEROS AÑOS DEL DESCUBRIMIENTO DE LAS VITAMINAS

Los primeros estudios exitosos en los descubrimientos de las vitamini-

nas fueron realizados por N. Lunin y Gustav Von Bunge en Basilea en 1881, al estudiar ratones jóvenes con una dieta artificial de componentes de la leche como proteínas, grasas, carbohidratos y sales. Estos ratones tuvieron problemas en su desarrollo y crecimiento y los investigadores pensaron que esta dieta artificial carecía de algunas sustancias desconocidas esenciales en el desarrollo de los ratones; este trabajo se olvidó. El mismo trabajo lo realizó en 1905, Cornelius Adrianus Pekelharing (1848-1922) en Utrecht quien realizó los mismos experimentos y tuvo las mismas observaciones, pero planteó que en la leche se encontraba una sustancia que era importante para la nutrición y el desarrollo (85).

A finales del siglo XIX, Kanehiro Takaki (1849-1915), desde 1884 trabajó en la erradicación del beriberi que se observa en los japoneses, y Christiaan Eijkman (1858-1930), médico holandés, quien realiza un trabajo interesante en Indonesia, descubre en 1897, que la enfermedad conocida como una polineuropatía en animales (pollos) y en humanos era secundaria a una dieta restringida al arroz blanco sin cáscara, pero si se les daba arroz integral, se recuperaban rápidamente, Eijkman concluyó que en la cáscara existía una sustancia que mejoraba a los pollos y a los humanos (85).

Eijkman pensaba que en el arroz refinado se encontraba el germen o la toxina. En 1901, Gerrit Grijns (1865-1944) asistente de Eijkman en Java, continuó los estudios y fue quien planteó que el beriberi era causado por una deficiencia nutricional o una sustancia natural que se encuentra en ciertos alimentos. Casimir Funk (1884-1967), químico, planteaba que el beriberi se debía a la carencia de una sustancia química, que se encontraba en pequeñas cantidades en los alimentos y que podía existir en otras sustancias orgánicas que servían para curar o prevenir enfermedades como el beriberi, el escorbuto, el raquitismo y la pelagra (85, 86, 87, 88).

En 1911, Funk aisló un concentrado relacionado con la pirimidina del



Christian Eijkman

arroz integral, que curaba la polineuropatía de las palomas. Su concentrado era el ácido nicotínico, que no era efectivo para el beriberi, pero sí para la pelagra; al parecer el compuesto de Funk está contaminado con el factor antiberiberi. En el análisis químico que realiza Funk en su concentrado, observa que este contiene nitrógeno en forma básica y que probablemente era una amina; incluso pensaba que este compuesto era "vital para la vida" y lo denomina vitamina. Aun cuando estos compuestos no son aminas, el nombre ha perdurado y se encuentran en una serie de alimentos con estructuras químicas independientes (85, 86, 87, 88).

En 1920, Jack Cecil Drummond (1891-1952), demuestra que no existe evidencia, de acuerdo a las ideas de Funk, sobre la presencia de aminas



Gerrit Grijns



Casimir Funk

en estos compuestos, y que no era adecuado para una nomenclatura que una sustancia no determinada terminara en IN, que además era muy engorroso utilizar compuesto A soluble en grasa, compuesto B soluble en grasa y compuesto C soluble en grasa, y era preferible referirse a vitamina A, B y C, así su naturaleza química no se hubiese identificado. Con esta sentencia de Drummond, los términos de vitamina A, B, C y la D se continúan utilizando en el siglo XXI (89, 90).

OTROS ESTUDIOS

Algunas observaciones se realizaron simultáneamente con los estudios de Hopkins y McCollum (81) como los de Hess y Unger (81) en 1917



Jack Cecil Drummond

quienes demuestran que la administración de aceite de hígado de bacalao a la comunidad negra de Nueva York, podría prevenir el raquitismo. Park y Gowland (60) en 1921 con fotografías de radiografías de rayos X pertenecientes al grupo de Baltimore, lograron demostrar que con el aceite de hígado de bacalao se observa una mejoría radiológica. Gowland y Kramer (60) mostraban que la cantidad de fósforo inorgánico presente en el suero de niños con raquitismo, se encontraba disminuido (posiblemente estos casos eran los primeros de raquitismo hipofosfatémico desde el punto de vista genético), y al administrar aceite de hígado de bacalao se incrementaban sus valores.

Korenchevsky (60) en 1921 y 1922 observó el desarrollo de raquis-

mo en ratas deficientes de vitaminas solubles en grasas, especialmente si la deficiencia se iniciaba en una etapa temprana de la vida y la dieta era severa.

LAS ESCUELAS DE VIENA

En Viena, el profesor Clements Pirquet, director de la Kinderklinik de la Universidad de Viena se preocupa por la situación del raquitismo en esa localidad, especialmente después de la Primera Guerra Mundial, y se empieza a analizar la teoría infecciosa de Morpurgo en la que Pirquet tiene mucha credibilidad. Además, Pirquet (46) diseña el sistema de nutrición o el sistema de Ernährung entre 1917-1920, en el que se describe una serie de medidas prácticas para controlar el alimento requerido para la correcta nutrición de un individuo, la familia y la comunidad, y en 4 volúmenes se empezó en serio el análisis de la conformación de los alimentos de la dieta, de acuerdo al contenido de grasas, carbohidratos y proteínas en los alimentos. Se preocupó además por el estudio del raquitismo (46).

El otro grupo estuvo dirigido por Harriette Chick, Elsie Dalyell, Margaret Hume, Helen M.M. Mackay, Henderson Smith y el radiólogo Hans Wimberger (47). Este grupo planteó varios interrogantes sobre el raquitismo al estudiar 75 niños, de los cuales 72 permanecieron en el hospital entre 5 a 15 meses y los otros 3 entre 3 a 4 meses.

Los niños ingresaron al centro hospitalario en edades que oscilaron entre 4 semanas hasta 5 meses. Se analizó la influencia de la dieta, el medio ambiente, las radiaciones solares, se analizó también la deficiencia de la vitamina A soluble en grasa, u otras sustancias presentes en la grasa animal. Chick y cols (47) tenían la influencia de los estudios de Mellanby (38, 55) y los de McCollum y Davis (56) en 1915, quienes no solo utilizaban las sales de calcio y fósforo, la vitamina A soluble en grasas, las grasas de la mante-

quilla, y lo que denominaba McCollum (56, 60) y su escuela otra "vitamina soluble grasa" que incluía el factor orgánico antirra-quitico que regula el metabolismo del calcio y el factor orgánico soluble en grasa, y la vitamina A que promueve el crecimiento y evita la enfermedad de los ojos en las ratas, de acuerdo a la terminología de este grupo.

El propósito de Chick y cols (47) fueron dos: la profilaxis a través de los elementos que se plantearon en la hipótesis del trabajo como eran, ambiente, fototerapia y la dieta, y el segundo propósito la observación de aquellos niños que desarrollaron raquitismo durante su hospitalización teniendo en cuenta las estaciones.

Concluyen los autores que la incidencia del raquitismo se encuentra entre los 6 y 18 meses, especialmente al final del primer año, durante el período de crecimiento activo.

Las vitaminas solubles en grasa que se obtienen a través del aceite de hígado de bacalao son importantes tanto para los humanos, como a nivel experimental, de acuerdo a la dieta II que tenía más aceite de hígado de bacalao, leche y menos carbohidratos. Además las radiaciones solares también ayudaban a la curación. El raquitismo se presentaba más en las estaciones de invierno y no la observaban durante el verano.

SIR FREDERICK GOWLAND HOPKINS Y LAS VITAMINAS

Uno de los hombres más extraordinarios de la Universidad de Cambridge, no solo recordado como un experto en Bioquímica sino por su personalidad, su sapiencia y su carisma, en 1906 fue Fellow de la Royal Society, y como bioquímico se interesó en el campo de la nutrición (79). Entre 1905 y 1910 fue tutor del Emmanuel College; en 1914 organiza el Departamento de Bioquímica.

A partir de 1912 empieza a analizar los "factores accesorios" en las

dietas normales, donde se empiezan a generar los conceptos de las vitaminas. En 1920, durante el encuentro 88 de la British Medical Association, presidida por sir Humphry D. Rolleston, Gowland Hopkins analiza un artículo titulado “*Discussion on the present position of vitamins in clinical medicine*” donde analiza la importancia de las vitaminas en el escorbuto, beriberi, la querotomalacia (xeroftalmia) y especialmente la observación sobre el factor antirraquítico en los ratones a nivel experimental y la relación con un factor liposoluble en la leche (79).

También en estas observaciones participaron otros grupos como Harriette Chick del Instituto Lister, McCollum, Osborn y Mendel. Además publicó dos artículos clásicos sobre el aislamiento del glutatión, sobre el metabolismo de la xantina oxidasa, es decir, en los mecanismos relacionados con la oxidación intracelular e introdujo las frases dinámica celular o equilibrio dinámico en los nuevos conceptos bioquímicos. Los conceptos sobre los grupos sulfhidrilos y tioles que desarrolló Gowland Hopkins sirvieron para que Peters desarrollara el BAL (British anti-Lewisite) (79). De todas maneras este investigador contribuyó para que se planteara la posibilidad de que el factor antirraquítico fuese una vitamina liposoluble. Sus contribuciones a la bioquímica, a las vitaminas y a la nutrición le merecieron el reconocimiento del premio Nobel de Medicina en 1929.

Una de las grandes contribuciones de Gowland Hopkins fue su estudio realizado en Kramer donde vislumbró por primera vez que si se encuentra bajo el producto calcio por fósforo (CaxP) existe deficiencia de vitamina D, y si esto ocurre a nivel sanguíneo no se puede esperar una buena calcificación. Estos dos iones se continúan analizando para observar si hay calcificaciones metastásicas, ectópicas, fisiológicas. Si el índice calcio-fósforo es bajo se puede pensar en un diagnóstico temprano de raquitismo; esta es la fórmula de Gowland Hopkins y de Kramer.

Posteriormente este índice de gran importancia clínica pasa al olvido hasta que Neuman y Neuman (91,92) la rescatan en 1958 y plantean que el producto calcio-fósforo está sobresaturando y colabora con la calcificación. Las observaciones de Neuman, Shipley y cols (93, 94) sobre el producto CaxP se siguen utilizando en el estudio de las enfermedades metabólicas óseas desde que se demostró que si hay deficiencia, no existe una mineralización adecuada como se observa en el raquitismo y osteomalacia, pero cuando este producto es alto se pueden producir calcificaciones ectópicas.

LA ESCUELA DE A.M. PAPPENHEIMER

A.M. Pappenheimer fue un distinguido patólogo de la Universidad de Columbia, quien a nivel experimental observa en las ratas que a pesar de una dieta rica en calcio y baja en fósforo, se causa raquitismo. Así de esta manera, el grupo de Pappenheimer con Alfred F. Hess y L. J. Hess Unger de Columbia University empezaron a experimentar con modelos murinos, en los cuales alimentaron a las ratas con una dieta exclusiva de flúor, lactato de calcio, cloruro de sodio y citrato férrico. Estos animales empezaron a mostrar alteraciones óseas del raquitismo. En cambio a las ratas que exponían a las radiaciones solares por 13 a 30 minutos cada día, no le encontraron síntomas de raquitismo comparadas con las ratas controles que no recibieron las radiaciones solares. Aquellas ratas alimentadas además con fosfato de potasio, lograron superar los efectos de la dieta raquítica antes mencionada (95, 96). A. F. Hess y L. J. Unger mostraron que con simplemente exponer niños raquíticos al sol, podían “curarlos” de la enfermedad.

En los 100 años de esta extraordinaria observación, estos datos le sirvieron de base al grupo de E.V.M. McCollum quienes descubrieron la vitamina D, por ello en el centenario de la prestigiosa revista *Journal of Biological Chemistry* (1905-2005), en donde se escribieron la mayoría de las

investigaciones sobre vitamina D, se les hace un homenaje bien merecido a Hess, Unger y Pappenheimer (95, 96).

H. STEENBOCK, A. BLACK Y LA LUZ ULTRAVIOLETA

En 1923 este par de investigadores de la Universidad de Wisconsin (97) diseñaron una lámpara de vapor utilizando cuarzo y mercurio, tipo Cooper Hewitt con un arco de $\frac{3}{4}$ de pulgada a una distancia de 23 pulgadas, con el propósito de promover el crecimiento óseo y las calcificaciones en los huesos de ratones expuestos a esta luz ultravioleta y especialmente utilizando la grasa de la mantequilla como generador del factor antirraquítico. Este método también fue utilizado por Golblatt y Soames en 1923 (97, 98).

EL INICIO DE LA PRODUCCIÓN DE LA VITAMINA D3

A comienzos del siglo XX y a finales del siglo XIX, el raquitismo era la enfermedad más frecuente en los niños de Inglaterra, del área de Boston, y de otros países. A partir de 1890 los investigadores empezaron a plantear la posibilidad de utilizar algunos alimentos para prevenir el raquitismo, el escorbuto y el beriberi, que hacían estragos en la población de la época. Con el descubrimiento de las vitaminas A, B, C y D y del factor antirraquítico compañías tales como Hoffman-La Roche y BASF empezaron a producir formas primarias de vitamina D, conocida como vitamina D3 o Colecalciferol, como una forma de tratar urgente la epidemia del raquitismo. Ellos purificaron colesterol de productos animales tales como la lanolina de las lanas de ovejas o carnero. La lanolina la utilizaban como material de purificación del precursor del 7-dehidrocolesterol el cual era convertido a vitamina D3 por irradiación. Posteriormente esa vitamina D3 se fue añadiendo en forma primaria a muchos alimentos, como era la idea de los investigadores de 1890 y hoy día esta vitamina D3 se incorpora a las diferentes sales de calcio y a las multivitaminas.

ENTRE 1920 Y 1940

En estos 20 años el desarrollo de la osteología es bastante interesante, ya que por una rama se centralizaba el interés de un grupo de investigadores para conocer la estructura de la sustancia antirraquítica o vitamina D y para ello se establecieron y organizaron varios grupos de investigación los cuales se dedicaron a analizar la estructura química de la vitamina D2, como lo fueron Askew, Bourdillon, Bruce, Jankins y Webster (99) en 1931, y el grupo de A. Windaus y sus colaboradores (100, 101) quienes no solo investigaron la estructura de la vitamina D2, sino también de la D3 en la conjunción con F. Schenck. Por estos estudios Windaus se hizo acreedor del premio Nobel de Química. En 1937 Windaus y cols (102) en 1936 y Schenck (103) pensaban que la vitamina D actuaba en todo el cuerpo sin alteración, posteriormente Cruickshank y Kodicek (104,105) en 1953 y 1954 plantearon



Adolf Windaus

que la vitamina D debería metabolizarse antes de iniciar sus funciones. En 1955 Kodicek y cols (105,106) se interesaron y aislaron la vitamina D2.

Casi simultáneamente con los estudios de Windaus y Schenck (103), en Boston, Fuller Albright (107-111) entre 1935 y 1945 describió la mayor parte de las osteopatías metabólicas y estableció sus mecanismos fisiopatológicos, análisis urinarios y fecales del calcio, fósforo, creatinina y nitrógeno, el hipoparatiroidismo idiopático (112), y la posibilidad de su tratamiento mediante el Atio, un símil de la vitamina D, la descripción y el tratamiento de la osteomalacia causada por la esteatorrea, la osteítis fibrosa renal, el raquitismo resistente a la vitamina D, la displasia fibrosa polioestótica, la nefrocalcinosis con raquitismo y enanismo y en el adulto, la acidosis tubular renal con osteomalacia, el pseudohipoparatiroidismo, el seudoseudohipoparatiroidismo y los aspectos clínicos y fisiológicos del hiperparatiroidismo y la osteomalacia, introdujo por primera vez en endocrinología el concepto de resistencia del órgano efector, impulsó las mediciones del calcio y los estudios óseos, describió por primera vez el síndrome de Klinefelter, desarrolló el primer ensayo para medir el FSH y profundizó los conocimientos de la enfermedad de Cushing (109, 123).

En su conferencia relacionada con los estudios de Albright, el doctor Carlos Mautalen (106) de Argentina en el centenario de su nacimiento que ocurrió el 12 de enero de 2000, lo consideró el padre de las osteopatías metabólicas y la persona que sentó las bases de la especialidad relacionada con las enfermedades metabólicas óseas. Consideró trascendental describir lo importante de este extraordinario médico. Terminó en la Universidad de Harvard en el año de 1924 y en 1929 fue becario en Viena del Dr. Jacob Erdheim quien lo estimuló para interesarse en las enfermedades óseas (106) a su regreso al Massachusetts General Hospital, justo con otros destacados colegas como Aub y Means formaron la unidad de investigación que estaba

situada en la sala metabólica 4 del Mass General (108). A partir de 1930 de acuerdo a los relatos de Mautalen (107), Félix Kolb (107), Axelrod (109), Means (109), Bartter (111) y Felipe de la Balze (109) el único discípulo y creó que latinoamericano de Albright, este lideró y desarrolló el conocimiento de las enfermedades metabólicas óseas (107-123).

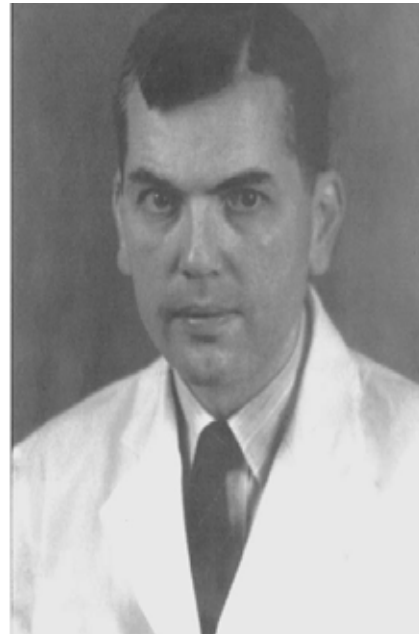
El método que denomina Mautalen (107), el albrighthoniano, inducía la hospitalización de los pacientes por semanas y meses, para realizar los balances metabólicos mediante la medición cuidadosa en los alimentos y las excreciones. Pronunciada en 1940 en la Asociación Médica Americana y publicada en los *Transactions of Internal Medicine*, Albright (119) definió correctamente la enfermedad denominada osteoporosis y sugirió que había tres tipos: posmenopáusica, senil y por desuso, e indicó que el tratamiento con estrógenos era la base de la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Esta observación visionaria de Albright la tuvo este investigador debido a que en 1928 se aisló y purificó un estrógeno y ya en 1938 se había logrado sintetizar el etinilestradiol y el estilbestrol y como un excelente clínico logró vislumbrar en 1941 la menopausia con la osteoporosis y el uso de los estrógenos para el tratamiento, pero esta visión de Albright solo se pudo aplicar después de 40 años de esta observación (124). Su teoría fue reivindicada por Bilezikian (125) en 1998. Publicó con Edward Reifstein en 1948 el libro titulado *The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies*, este libro como dice el profesor Mautalen (107) se convirtió en la Biblia de todos los estudiosos del metabolismo del calcio, introdujo la terminología de las enfermedades metabólicas óseas (107).

OTROS DESCUBRIMIENTOS ENTRE 1920-1940

Además del conocimiento de varias enfermedades metabólicas óseas que se desarrollan en estos veinte años, estas dos décadas fueron fruc-



*Los primeros años de Fuller Albright en el
Mass General Hospital en Boston*



Fuller Albright

tíferas en el desarrollo del diagnóstico del raquitismo, de la osteomalacia y del conocimiento de la vitamina D.

Kramer, Tisdall y Gowland (60) utilizando algunas pruebas desarrolladas en el Johns Hopkins pudieron establecer en ratas normales y con raquitismo la deficiencia de fosfato y de calcio; es decir sin definir lo que estaban observando, era claro que existía una hipofosfatemia en un grupo de ratas raquíticas y una hipocalcemia que se podía mejorar de acuerdo a la dieta deficiente; esto lo desarrollaron entre 1921 y 1922. Iversen y Lenstrup (60) en 1919 pudieron informar que el fósforo inorgánico podía incrementar sus niveles al utilizar el aceite de hígado de bacalao. En 1923 Goldblatt y Soames (126) demuestran que el hígado de ratas irradiado sometidas a una dieta-raquítica, adquiere una actividad antirraquítica en contraposición de aquellas ratas que no se irradian y que son sometidas a una dieta similar.

Esta importante observación fue confirmada por Steenbock y Black (97, 98) en 1924 por Hess y Weinstock (127) en el mismo año, quienes no solo irradiaron el hígado de las ratas raquíticas sino el hígado de las ratas sanas y demostraron que al irradiar el hígado se genera la producción de vitamina D y no la de vitamina A. Dos años después de estos descubrimientos Rosenheim y Webster (60) encontraron que al irradiar el colesterol, el 99% de este no se modifica, pero se transformaba en erposterol, porque la sustancia que se utilizó se deriva del aceite de ergot (o cornezuelo de centeno). Además de Rosenheim y Webster (60), Hess, Weinstock y Helman (60) en forma independiente en 1925, Schultz y Morse (60) en 1925, Schlutz y Ziegler (60) en 1926, hicieron algunas pruebas, todas relacionadas con la radiación del colesterol y su transformación en ergosterol. La identificación del ergosterol como provitamina D fue enunciada en forma independiente por Rosenheim y Ebster (60) y por Windaus y Hess (60) en 1927.

Tres años después Bourdillon, Askew, Bruce, Jenkins y Webster entre 1930 y 1931 utilizando un procedimiento de destilación aislaron en forma cristalina la vitamina D y evolucionaron de un procedimiento de precipitación a un procedimiento de destilación, constituyéndose esta fecha en un paso importante para entender uno de los primeros pasos de la fisiología de la vitamina D. Este grupo inglés también desarrolló en 1931 un método fotográfico a través de rayos-x para analizar en forma simple los diagnósticos de problemas óseos (60). En 1932 Kay (60) se inventa un método para determinar la enzima fosfatasa elevada en el suero de los niños con raquitismo y se modifica con la administración de la vitamina D. Esta enzima se encarga de hidrolizar los ésteres de los ácidos fosfóricos.

Otra de las observaciones interesantes que pasaron desapercibidas fue la de Orr Holt, Wilkens y Boone (128) quienes estudiaron el calcio y el fósforo en los pacientes con raquitismo de acuerdo a las observaciones

previas realizadas por Kramer (60) y lograron demostrar que en estos niños existía una pérdida de calcio por la materia fecal y que la terapia con luz ultravioleta podía mejorar la enfermedad al incrementar la absorción del calcio a nivel intestinal. Sin embargo esta última observación no fue aceptada ya que existía el paradigma que se tenía que la vitamina D inhibía el movimiento del calcio del plasma al intestino como lo anotaba Harris (129) en su artículo "Vitamina" publicado en 1937 quien demostró que la vitamina D en la piel de los perros es 7-dehidrotaquisterol. En el mismo año un investigador extraordinario de origen noruego, R. Nicolaysen (130-137), utilizando una serie de métodos fisiológicos demuestra que la vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio en las ratas raquílicas, confirmando la hipótesis de Orr y cols (128) de 1923.

Con trabajos de Nicolaysen (130,137) se inicia el entendimiento, no solo del metabolismo de la vitamina D, sino el inicio del tratamiento lógico del raquitismo y de la osteomalacia, después de numerosas observaciones narradas en esta historia.

REFERENCIAS

1. Hochberg Z. Vitamin D and rickets. *Endocr Dev* 2003;6:1-13.
2. Lulseged S., Fitwi G. Vitamin D deficiency rickets: Socio-demographic and clinical risk factors in children seen at referral hospital in Addis Ababa. *East Afr Med J* 1999;76:457-461.
3. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;228:828-829.
4. Glisson F. De Rachitide sive Morbo Puerili qui vulgo. The Rickets dicitur Tractatus. Adscitis in operis societatem Georgio date et Ahasuero Regemortero. London, G Du - Gardi, 1650.
5. Herodotus. *History Trans.* By George Rawlinson, New York (1928); pp. 149-150.
6. Soranus of Ephesus. *Diseases of women; Die Gynakologie.* J H Lehmann, Munich (1894), Trans. by H. Lueneburg.
7. Sorzano F. Raquitismo Tesis Facultad de Medicina y Ciencias Naturales, 1899.
8. Iglesias Gamarra A. M. Peña Cortés, J. Félix Restrepo, F. Rondón y Cols. Osteomalacia y raquitismo. Análisis y estudio en diferentes períodos históricos en Colombia.

- REEMO 2000;9:216-221
9. Spillmann L. Rachitisme. *Nouveau Traité de Médecine* Edited by G-H Roger, F. Widal, P-J Teissier, fascicule XXII, 1924; pp. 251-336.
10. Whistler D. Morbo puerili Anglorum, quem patrio idiomate indigenae vacant. *The rickets Lugduni Batavorum* 1645, pp. 1-13.
11. Virchow R. Das normale knochenwachsthum und die rachitische störung desselben. *Archiv für pathologische Störung Anatomie und physiologie und für klinische. Medicin* 1853;5:409-507.
12. Mayow A. *Tractatus de Rachitide.* Lugd. Bat. 1671.
13. Levacher de la Feutrie T. *Traite du rakitis, ou l'art re redresser les enfants contrefaits.* Paris, Lacombe, 1772.
14. Trosseau A. *Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris.* 1873 :3 :490-532. Bailliere et fils, Paris.
15. Chossat C. Mén. Présentés à l'acad. des Sci de l'Inst. de France. 1843;2:438-440.
16. Leeuwenhoek A van. *Microscopical observations.* *Philos Trans R. Soc. Lond.* 1674;9:121-128.
17. Pommer G. *Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis,* Leipzig 1918.
18. Boerhaave H. *Elementa Chemial,* 1732.
19. McCollum EV. *Investigations on the etiology of Rickets vitamin D.* In *History of nutrition* Edited by Houghton Mifflin Co. Boston, 1975, chapter 18. pp. 266-290.
20. Merat-Guillot. *Ann de chim* 1795;34:64.
21. Berzelius J. *Djurkemie (Animal chemistry)* 1801;ii:120.
22. Fourcroy A., Vauquelin LN. *Ann chim.* 1801;47:244.
23. Gay-Lussac JL. *Philos Mag* 1806;23:264.
24. Von Bibra E. *Chemische untersuchungen ueber die knochen und zahne,* etc. 1844; pp. 1-430.
25. Müller H. *Zeitsch. F. Wiss. Zoologie* 1858;9:147.
26. Schmorl G. *Die pathologishe anatomie der rachitischen Knochener Krankung mit und pathogenese Ergebnisse d. inn. Med. Und Krankh* 1909;4:403-454.
27. Louis Duhamel du Monceau: *Philos. Trans* 1740;41:390.
28. Belichier J. *Philos. Trans.* 1736, 41.287.
29. Findlay L. *Med. Res. Committee, Special Rep. Ser.* 1918;20:9.
30. Dick LJL. *Rickets.* New York 1922.
31. Guy RA. *The history of cod liver iol as a remedy.* *Am J Dis Child* 1923;26:112-116.
32. Scheutte D. *Arch Med Erfahrung* 1824;79:80.
33. Goble M. *Jour. de Pharm. et de Chim.* 1844;5:306.
34. Gownland Hopkins. *Discussion on the present position of vitamins in clinical medicine,* *Brit Medical J.* 1920;11:147-151.

35. Röhl, MF. Die Knochenweiche (Rachitis). Lehrbuch der pathol und therapie die Haus-thiere. 2nd. Ed. 1860;85.
36. Bland-Suntton J. Journ. Comp. Med. And Surgery 1889;10:1.
37. McCollum EV. A history of Nitrition. Cambridge, MA: Riverside Press; 1957.
38. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. Lancet 1919;I:407-412.
39. Wegner G. Arch. Pathol. Anat. u. Physiol. 1872;55:11-45.
40. Kassowitz M. Zeitschr. F. Klin. Wochnschr. 1906;43:629-670.
41. Spillman L, Benech J. Osteomalacie in plan nouveare traité de medicine. Edited fasci-cule XXII; pp. 337-374.
42. Hess AF. Rickets Including Ostemalacia and tetany. Philadelphia, PA: Lea & Febiger 1929.
43. Hess AF. Infantile rickets: the significance of clinical, radiographic and chemical expla-nations in its diagnosis and incidence. Am J Dis Child 1922;24:327. Reprinted in Hess AF. Colleted Writings. Vol II Springfield IL: Charles C: Thomas; 1936:30-41.
44. Palm TA. The geographical distribution and aetiology of rickets. Practitioner 1890;45:270-79, 321-42, pp. 274, 333-42.
45. Morse JL. The frequency of rickets in infancy in Boston and vicinity. JAMA 1899;34:724-726.
46. Pirquet C. Studies of rickets in (1923). Spec. Vienna. Medical Research Council, Rep. Ser. Med. Res. Coun (London), 1923, n° 77, pp. 5-140.
47. Chick H., Dalyell ES, Hume M., Mackay MM, Smith HH, Wimberger H. The etiology of rickets in Infants. Prophylatic and curative observations at the Vienna University Kinder Klinik. Lancet 1922;2:7-11.
48. Kodicek E. The story of vitamin D. From vitamin to hormone. Lancet 1974;1:325-329.
49. Kodicek E. Cambridge and its to Medicine (edited by Arthur Rook); Wellcome Institute of the History of Medicine, London 1971.
50. Hopkins FG. The analyst and the medical man. Analyst 1906;31:385.
51. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch Künstliche Höhen sonne. Deutsche med. Wochenschrift. 1919;45:712-713.
52. Dick JL. Rickets. New York (1922).
53. Moses J. 100 Ratten und 20 Kinder! Arbeiterkinder als Experimentierkarnickel. Der Abend. Stätausgabe des Vorwärts vom 1928;8:3.
54. Moses J. Stenographische Berichte der Verhandlungen des lin. 1928:13726.
55. Mellanby The part played by accessory food factors in the etiology of rickets. J Physiol 1919;52:liii.
56. McCollum EV, Davis M. The influence of the composition and amourt of the minerol

- content of the ration on growth and reproduction. J Biol Chem 1915;21:615-643.
57. McCollum EV. From Kansas Farm Boy to Scientist. Lawrence, KS. University of Kan-sas Press. 1964.
58. Rafter GW. Elmer McCollum and the disappearance of rickets. Perspect Biol Med 1987;30:527-534.
59. Rajakumar K. Vitamin D cod-liver iol, sunlight and rivkets: H Historical, Perspective. Pediatrics 2003;112:132-135.
60. McCollum EVA. Investigation on the etiology of rickets vitamin D. In: A History of nutri-tion chapter 18. Edited by Houghton Mifflin Co. Boston, 1957.
61. Mellamby E. A story of nutritional research. Baltimore (1950), p. 256.
62. McCollum EV, Simmonds N, Parson HT, Shipley PG, Park EA. Studies on experimen-tal rickets I. The production of rachitis and similar diseases in the in the rat by deficient diets. J Biol Chem 1921;45:333-342.
63. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N, Parson HT. Studies on experimen-tal rickets II. The effect of cod liver iol administered to rats with experimental rickets. J Biol Chem 1921;45:343-348.
64. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park EA. Studies on experimental rickets XXI. A delicated biological test for calcium-depositing substance J Biol Chem 1922;51:41-50.
65. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calci-um depositins. J Biol Chem 1922;53:293-312.
66. PG Shipley, Park EA, McCollum EV, Simmonds. Studies on experimental rickets. III: A pathological conditions bearing fundamental resemblances to rickets of the human being resulting from diets low in phosphorus and fat-soluble A: the phosphate ion on its preventions. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1921;32:160-166.
67. Raczynski J. Recherches experimentales sur le manqué d'action au solei comme cause du rachitisme. C R Assoc Internat Pediatrie, Paris 1912/13 :308-309.
68. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. Bull. Johns Hopkins Hop. 1922;xxxiii:229.
69. Mellanby E. Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants, Lancet 1920;i:856.
70. Mellanby E. Experimental rickets, Med. Research Council, Special Rep. Series, No. 61,1921.
71. Sherman HC, Pappenheimer AM. Dietetic production of rickets in rats and its preven-tion by inorganic salt, Proc. Soc. Exp. Bio. And Med, 1920-21, xviii, 193.

72. Sherman HC, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. I. A diet production rickets in white rats, and its prevention by the addition of an inorganic salt, *J. Exp. Med.* 1921, xxxiv, 189.
73. Hopkins FG. The effects of heat and aeration upon the fat-soluble vitamin, *Biochem J* 1920;xiv:725.
74. Shipley PG, Park EA, McCollum EV, Simmonds N, Studies on experimental rickets. VII. The relative effectiveness of cod liver oil as contrasted with butter fat for protecting the body against insufficient calcium in the presence of a normal phosphorus supply, *Am. J. Hyg.* 1921;i:512.
75. McCollum EV, Simmonds N., Shipley PG, Park AE. Studies on experimental rickets, XII. Is there a substance other than fat-soluble a associated with certain fats which plays an important rôle in bone development? *J. Biol. Chem.* 1922;1:5.
76. McCollum EV, Simmonds N, Shipley PG, Park EA. Studies experimental rickets. VIII. The production of rickets by diets low in phosphorus and fat-soluble. *A J. Biol. Chem.* 1921;xlvii,507.
77. McCollum EV, Simmonds N., Shipley PG, Park AE. Studies experimental rickets. XV. The effect of starvation on the healing of rickets, *Bull. Johns Hopkins Hop.* 1922;XXXIII,:31°.
78. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets XXIII. The production of rickets in the rat by diets consisting essentially of purified food substances. *J. Biological chemistry* 1921;45:249-252.
79. Mellanby E. The Hopkins memorial lecture *J Chem Soc* 1948; p. 713-722.
80. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *J Physiol.* 1912;44:425.
81. Kodicek E. Cambridge and the evolution on the Knowledge of vitamins,pp233-256. In: *Cambridge and its Contribution to Medicine /edited by Arthur Rook*) London: Wellcome Institute of the History of Medicine (1971).
82. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced of a diet polished rice, *J Physiol.* 1911;43:395.
83. Funk C. The etiology of the deficiency diseases beri-beri, polineuritis in birds, epidemic dropsy, experimental scurvy animals, infantile scurvy, ship beri-beri, pellagra. *J State Med* 1912;20:341.
84. Funk C. *The vitamins*, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1922.
85. Rosenfeld L. Vitamine-vitamin, The early years of discovery. *Chemical Chemistry* 1997;43(4):680-685.
86. Funk C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birdss induced by a diet polished rice. *J Physiol* 1911;43;395-400.

87. Funk C. The etiology of the deficiency diseases Beri-beri, polyneuritis in birds, epidemic dropsy, scurvy, experimental scurvy in animals, infantile, ship beri-beri, pellagra. *J State Med (London)* 1912;20:341-368.
88. Griminger P. Casimir Funk. A biographical sketch (1884-1967) *J Nutr* 1972;102:1107-1113.
89. Drummond JC. Note on the role of the anti-scorbutic factor in nutrition. *Biochem J* 1919;13:77-80.
90. Drummond JC. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins) *Biochem. J.* 1920;14:660.
91. Neuman WF, Neuman MW. *The chemical dynamics of bone mineral.* Chicago: Univ. of Chicago press, 1958.
92. Neuman WF. On the of vitamin D in calcification. *Am. Med. Assoc. Arch. Pathol.* 1958;66:204-209.
93. Shipley PG, Kramer BG, Gowland J. Calcification of rachitic bones in vitro. *Am. J. Diseases Children* 1925;30;37-39.
94. Shipley PG, Kramer BG, Gowland J. Studies upon calcification in vitro. *Biochem. J.* 1926;20:379-387.
95. Hess AF, Unger LJ, Pappenheimer Am. Experimental rickets in rats III The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922;50:77-81.
96. Hess AF., Infantile rickets: the significance of clinical, radiografhic and chemical explanations in tis diagnosis and incidence. *Am J. Dischild* 1922; 24:327-332. Reprinted in Hess AF. *Collected writing vol II.* Springfield, Il: Charles Thomas; 1936:30-41.
97. Steenbock H, Black A. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J. Biol. Chem.* 1924;61:405-422.
98. Steenbock H, Black A. The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultra-violet light. *J Biol Chem* 1924;61:405-422.
99. Askew FA, Bourdillon RB, Brucer HM, Jenkins GC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc Roy Soc (London) Ser B* 1931;107:76-90.
100. The distillation of vitamin D. *Proc. Roy. Soc. (London), ser.* 1931;B107:76-90.
101. Windaus A, Linsert O, Lüttringhaus, Weidlich G. Über das krytallisierte vitamin D2. *Justis Liebigs. Ann Chem* 1932;492:226-241.
102. Windaus A. Über das antirachitish wirksame bestrahlungs-produkt aus 7-dehydro-cholesterin. *Z. phisyol. Chem.* 1936;241:100-103.
103. Schenck F. Über das kristallisierte vitamin D3. *Naturwissenschaften* 1937;25:159.
104. Cruickshank EM, Kodicek E. Vitamin D balance and distribution in rats given a massive dose of ergocalciferol. *Biochem. J.* 1953;54:337-343.
105. Cruickshank EM, Kodicek E, Armitage P. The vitamin D content of tissues of rats given

- ergocalciferol. *Biochem. J.* 1954;58:172-175.
106. Kodicek E. The biosynthesis of C-labelled ergocalciferol. *Bochem. J.* 1955;60:xxv.
 107. Mautalen C, Fuller Albright. Un tributo al padre de las osteopatías metabólicas a 100 años de su nacimiento. *Diagnóstico en osteología* 2000;2:4-6.
 108. Kolb F. My year with Fuller Albright (1950-1951). *The endocrinologist* 1999;9:127-142.
 109. Axelrod L. Bones, stones and hormones: the contribution of Fuller Albright. *New Engl J. Med* 1970; 283: 964-970.
 110. Means JH: Ward 4: The mallinckrodt research ward of the Massachusetts General Hospital. Cambridge, Harvard University press; 1958; pp. 121-187.
 111. Bartter FC (Guest Editor). Fuller Albright Issue. *Metabolism*;1962;11:1-167.
 112. Drake TG, Albright F, Bauer W, Castleman B. Choric idiopathic Hypoparathyroidism, report of six cases with autopsy findings in one. *Ann. Int. Med.* 1939;12:1751-1765.
 113. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW, Talbott JH. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism, *Bull. Johns Hopkins Hop.* 1940;66:7-33.
 114. Albright F, Burnett CH, Parsons W, Reifenstein EC, Roos A. Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for etiological subgroup and the relation-ship between Osteomalacia and Milkman's Syndrome, *Medicine.* 1946;25:399-479.
 115. Albright F, Burnett CH, Smith PH, et al. Pseudohypoparathyroidism an example of "Seabright-Bantam syndrome: report of three cases". *Endocrinology* 1942;30:922-932.
 116. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc AM Physician.* 1952;65:337-350.
 117. Klinefelter HF, Reifenstein EF, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, espermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone. 1942;2:615.
 118. Albright F. Cushing's syndrome: pathologic physiology, in relationship to the adrogenital syndrome, and its connection with the problem of the reaction on the body to injurious agents ("alarm reaction" of Selye). *Harvey Lecture* 1942-1943;38:123-186.
 119. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc AM Physician* 1940;4:298.
 120. Albright F. Hypovitaminosis of all fat-soluble vitamins due to Steatorrhea, report of case. *New Engl J Med* 1940;223:239-241.
 121. Albright F, Drake TG, Sulkowitch HW. Renal osteitis fibrosa cystica; report of a case

- with discussion of metabolic aspects. *Bull Johns Hopkins Hops* 60;377-399.
122. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. 1937 *AM J Dis. Child* 1937;54:529-547.
 123. Albright F, Butler A, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. *New Engl J med* 1937;216:727-746.
 124. Albright F., Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941;116:2465.
 125. Bilezikian J. Estrogens and postmenopausal osteoporosis was Albright after all? (Editorial). *J Bone Miner Res.* 1998;13:774-776.
 126. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem* 1922;53:293.
 127. Hess AF, Weinstock M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *J Biol Chem* 1924;62:301-313.
 128. Orr W., Holt LE, Wilkens L., Boone FH. The calcium and phosphorus metabolism in rickets with special reference to ultraviolet ray therapy. *Am. J. Diseases Children* 1923;26:362-372.
 129. Harris LJ. Vitamins. *Ann. Res. Biochem.* 1994;3:247-294.
 130. Nicolaysen R. Studies upon mode of action of vitamin D. II. Influence of vitamin D on the faecal output of endogenous calcium and phosphorus in the rat. *Biochem. J* 1937;31:107-121.
 131. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D III. The influence of vitamin D on the absorption of calcium and phosphorus in the rat. *Biochem J* 1937;31:122-129.
 132. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D IV. The absorption of calcium chloride, xylose and sulphate from isolated loops of the small intestine of calcium chloride from the abdominal cavity the rat. *Biochem J* 1938;31:323-328.
 133. Nicolaysen R. Studies upon the mode of action of vitamin D V. The absorption of phosphates from isolated loops of the small intestine rat. *Biochem J* 1967;31:1086-1088.
 134. Nicolaysen R. The absorption of calcium. *Acta Physiol Scand.* 1943;6:201-209.
 135. Nicolaysen R, EEG-Larsen N. The biochemistry and physiology of vitamin D. *Vitamins Hormones* 1953;11:29-60.
 136. Nicolaysen R, EEG-Larsen N. The mode of action of vitamin D. In: *Ciba Found. Symp. Bone structure and Metabolism*, edited by G.W.E.WOLSTENHOLME AND C.M.O. Connor. Boston: Little, Brown 1956; p. 175-186.
 137. Nicolaysen R., EEG-Larsen N, Malm OJ. Physiology calcium metabolism. *Physiol Rev.* 1953;33:424-444.

ANEXO 1 BIOGRAFÍAS



DANIEL WHISTLER

Es hijo de William Whistler. Nació en Walthamstow en 1619 e inició sus estudios en las escuelas públicas de Thame en Oxfordshire y fue admitido como un *fellow* en período de prueba en Merton College en Oxford, en enero de 1639. Posteriormente ingresó a la escuela de medicina en Leyden (Holanda), que para la época era una de las mejores del mundo. Antes de finalizar sus estudios médicos, estuvo en febrero en 1644 en Oxford, y se graduó de doctor el 19 de octubre de 1645. Realizó su primera disertación sobre "*De morbo puerili Anglorum, quám patrio sermone indigenae vocant the Rickets*". En este libro Whistler realiza una excelente descripción clínica de la enfermedad, que era muy prevalente en Inglaterra, por ello Whistler la denomina "*the English Disease*". En este libro se describe el incremento del tamaño del cráneo, las epífisis de los huesos, el rosario costal, pecho de paloma y todo el sistema óseo, que describe como flexible como la cera, sin

tono y fofo, craneotábex, alteración de la curvatura de la columna, debilidad muscular; además, describe el compromiso del hígado, los cambios fibrosos del bazo y la distensión abdominal. De acuerdo al sitio comprometido y por los signos clínicos agregó varias denominaciones como Paedarthrocaces, Paedarthroncias, y al compromiso óseo y visceral, Paedosplanchnosteocaces. Este trabajo y las observaciones de Whistler le sirvieron a Glisson y a sus colaboradores en su libro *De rachitide, sive morbo puerili, qui vulgo the Rickets dicitur*. Muchas de las observaciones de Whistler, le sirvieron a Glisson y a sus colaboradores, por ello el libro de Whistler, fue el primero que describió el raquitismo y utilizó la palabra *rickets*.

Por recomendación de William Harvey en 1647, se incorporó a Oxford y fue elegido "*superior Reader, of Linacre's lecture*". En 1649 ingresó al Royal College of Physician Harveian Orator en 1659; fue censor en 1647, 1662, 1663, 1667, 1671, 1672, 1673, 1674, 1675, 1676, 1679 y 1680. Fue registrador en 1682, Tesorero en 1682 y Presidente de la Royal College of Physician. En la parte final de su vida tuvo una gran controversia con el Dr. Munk. Murió durante su presidencia de una "fiebre maligna" y "neumonía" el 11 de mayo de 1684.

REFERENCIAS

1. Smerdon GT. Daniel Whistler and the English Disease. A translation and Biographical Note J. History Med Allied Sci 1950;V: 397-415.
2. Longdon-Brown, Sir Walter. Chapters of Cambridge Medical history. II. Francis Glisson and the insurgent century. Proc Roy Soc. Med 1942; 43: 17-24.
3. Munic W. Roll of the Royal College of Physicians (1518-1800). London, 1861.
4. Still, Sir GF. History of Pardiatics to the end of the eighteenth century. Oxford, 1931.
5. Dunn. PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. University of Bristol. Department of Child Health. Bristol BS10 SNB.



FRANCIS GLISSON

Fue uno de los más representativos personajes de la medicina en el siglo XVII; al parecer nació en Rampisham, condado de Dorset. Se graduó en Cambridge en 1620-1621 y se incorporó a Oxford el 25 de octubre de 1627. Fue decano de la U. de Cambridge en 1629 y en 1636 lo exaltaron como *Regius Professor*, al suceder a Ralph Winterton (1600-1636) y continuó en Cambridge hasta su muerte en 1677. Enseñó anatomía y colaboró con Thomas Wharton (1614-1673).

Alrededor de 1645, un grupo de *fellow* del College inició el intercambio de notas sobre el raquitismo, entidad que se había difundido en Inglaterra. Ellos fueron Glisson, Sheaf, George Bate (1608-1669), Ahasuerus, Regemorter, Wright, Pagett, Jonathan Goddard (1617-1674) y Trench. Con Bate y Regemorter, como asociados de Glisson, iniciaron el acopio de la información sobre la enfermedad inglesa, que previamente había sido informada por Daniel Whistler (1619-1684), en 1645.

El libro sobre raquitismo apareció en 1650, como *Tractatus de rachitide sive morbo puerilii*. Además de Glisson, Bate y Regemorter, hubo 5 colaboradores más. Fue uno de los primeros libros sobre este tópico, a pesar de que muchas de las descripciones son empíricas. El libro se tradujo al inglés en 1651, por Nicholas Culpeper (1616-1654), con el título *A treatise of the rickets, being a disease common to children*. Se realizaron 4 ediciones: en 1660, 1668, 1671 y 1682. Al parecer existe otro libro escrito por Arnold de Boot (1600-1653) quien trabajó en Irlanda y escribió sobre este tópico en 1642. En el capítulo 22, Glisson al parecer describe el escorbuto infantil o enfermedad de Möller-Barlow, de la cual se habla 200 años después.

El libro de Glisson es el primero en el que se introduce la investigación colaborativa en el mundo y a la vez se analiza el concepto biomecánico de la escoliosis. Glisson describe la cápsula del hígado en su *Anatomía Hepatitis* en 1654 y en su *Tractatus de ventriculo et intestinis* (1677) un trabajo sobre el estómago y el intestino, introduce los conceptos de irritabilidad, como causa de contracción muscular, y del dolor. Murió el 14 de octubre de 1677, a la edad de 81 años y fue enterrado en la iglesia St. Bride, en Fleeer Street.

REFERENCIAS

1. De rachitide, sive morbo puerili, qui vulgo The Rickets dicitur, Tractatus opera primo ac potissimum Francisci Glissonii . . . adscitis in operis societatem Georgio Bate et Ahasvero Regemortero. Londini, typ. G. Du-gardi, 1650. 416 p.
2. Anatomia hepatis, cui praemittuntur quaedam ad rem anatomicam universe spectantia et ad calcem operis subjiciuntur nonnulla de lymphae ductibus nuper repertis. Londini, typ. Du-Gardianis, 1654.



GERARD VAN SWIETEN

Van Swieten nació en Leiden. Fue un gran discípulo de Hermann Boerhaave y en 1745 llegó a ser el médico personal de la emperatriz María Teresa de Austria. En esta posición implantó una transformación en el servicio sanitario austríaco y en la educación universitaria de la medicina. Introdujo la primera formación por experimentación y la observación en medicina clínica en su país. Contrató médicos para los hospitales y para las provincias. En Viena fue elegido director de la Biblioteca de la corte y allí impartió sus conferencias, sobre todo de fisiología. Creó un elegante jardín botánico y un laboratorio de química, que fueron dirigidos por Nikolaus Joseph von Jacquin. Amplió la obra de su maestro y explicó sus aforismos. Se ocupó de la anatomía, la patología y mejoró el tratamiento de las enfermedades venéreas, creando un licor que trataba la sífilis. Reorganizó las universidades de Praga y Friburgo en sus facultades de Medicina. Además mejoró la situación de los reclusos en manicomios y de los huérfanos. Fue uno de los primeros médicos que se dedicó a la medicina interna y logró impulsar esta área del conocimiento, en lo que se conoce como la primera escuela de Viena. La importancia de este investigador en la historiografía de la vitamina

D, está en el relacionar por primera vez, una etiología alimenticia con el origen del raquitismo y plantea que la causa del raquitismo es la “acidez de los alimentos”.

Sabía varias lenguas, ayudó a los pobres del imperio y gestionó muchos estudios de estudiantes con talento para la medicina.

Fue padre de Gottfried van Swieten.

Un género de caoba fue denominado con su nombre, Swietenia, por Nikolaus Joseph von Jacquin.

THOMAS LEVACHER DE LA FEUTRIE

1739-1824

Realizó sus estudios de medicina en Caen, luego fue a París, donde se convirtió en regente Doctor de la facultad de medicina en 1765, fundó la sociedad Médica de Medicina de Emulación de París. Publicó diversos artículos en la enciclopedia metódica, así como las obras de medicina: Tratado de raquitismo (1772), la investigación sobre la pelagra (1805). Levacher de la Feutrie es también el traductor de un libro en verso latín y francés: La Escuela de Arte de Salerno o como conserva la salud.

La raquitis o raquitismo el tema de su libro en 1772, lo analiza como una alteración de la nutrición de los tejidos o dificultad para detener el desarrollo del cuerpo y refleja principalmente por una curvatura de la columna vertebral. El autor analiza en su prefacio, la preocupación que sentía por la tragedia de los niños afectados por este mal y por ello informó sobre el tema.

Encontró que los antiguos no se interesaban en el tema y que entre los modernos solo Glisson, médico Inglés del siglo XVII, ha hablado de esta enfermedad (en su libro que conserva la S.C.D Toulouse III, símbolo 128587: De rachitide, sive morbo puerili, Tractatus), Levacher la Feutrie dice que sin embargo Glisson ha propuesto una teoría incorrecta y remedios inadecuados

Levacher de la Feutrie, explica como se produce el raquitismo y porque, a quienes afecta y como curarlo. En el texto se describe una máquina que ayuda a extender la columna vertebral por dépliantes placas de grabado en cobre de Beysent.

Este libro hizo parte de la biblioteca donada por Adrien Joseph Gaussail médico Francés (1808-1876), que recibió su doctorado en 1832 y se instaló en Toulouse en 1840, por este médico se conoció este libro, que plantea la distinción entre el raquitismo del niño y la osteomalacia del adulto.

Levacher de la Feutrie fue uno de los famosos especialistas de esta enfermedad y fue decano de la Universidad de París. En su diccionario de cirugía recaba una lexicografía médica de su época.

REFERENCIAS

1. Traité du raquitis, ou L'art de rebresser les enfants contrefail. París, Editions du Lacombe, libraire, 1772.
2. Levacher de la Feutrie T A F Dictionnaire de Chirurgie. París, Chez Lacombe, 1767.



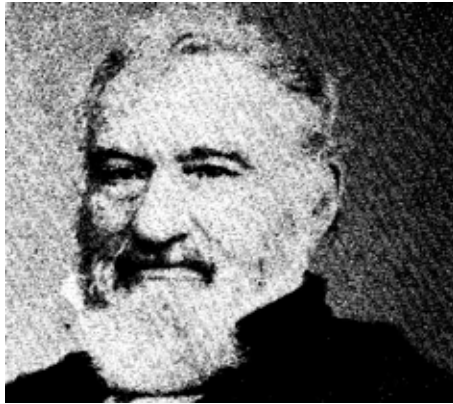
ARMAND TROUSSEAU

Inició sus estudios de medicina como discípulo de Fidele Bretonneau (1778-1862) en el hospital general. Continuó sus estudios en París, donde

recibió su doctorado en 1825. En 1832 recibió una posición en Salud Pública y trabajó en el Hotel Dieu bajo la dirección de Joseph Claude Anthelme Récamier (1774-1852). En 1837 recibió el gran premio de la Academia. En 1950 recibió la Silla de Medicina Clínica en el Hotel Dieu y en 1856 lo aceptaron como miembro de la Academia de Medicina.

Trousseau era en su época, uno de los grandes médicos de la primera parte del siglo XIX, como Richard Bright (1789-1858) el que describió la Nefropatía, y Thomas Addison (1795-1860). Inició una nueva metodología para el tratamiento del crup, enfisema, pleuresía, bocio y la malaria. Fue el primer médico francés en realizar la primera traqueostomía en 1851. Acuñó el término afasia. Fue un médico extraordinario, muy apreciado por sus estudiantes y colegas. Era un maestro en la presentación de los casos y hacía su descripción con la elegancia de un novelista. En 1834, con Henri Gouraud y Jacques Lebaud fundaron the *Journal des connaissances médico chirurgicales*, al cual contribuyó en forma prolífica. Trousseau, popularizó los epónimos como enfermedad de Addison, enfermedad de Graves y la enfermedad de Hodgkin. Además describió la tromboflebitis como una manifestación paraneoplástica, y al parecer por los avatares de la vida, murió por una neoplasia que le ocasionó una tromboflebitis, signo que se conoce hoy en día como signo de Trousseau.

En 1849, Trousseau y Lasegue publicaron un magnífico artículo sobre raquitismo, y Trousseau empezó a utilizar por primera vez en el mundo el aceite de bacalao para el tratamiento de la enfermedad y amplió el conocimiento del raquitismo en su clínica de L'hotel Dieu de París. Con Guerin, Chossat y Rodolf fueron partidarios de la etiología alimenticia.



CHARLES CHOSSAT
(1796-1875)

La familia Chossat es de origen francés de la provincia du Vivarais, quienes se refugiaron en Génova por motivos religiosos. Nació el 14 de abril de 1796.

Durante sus estudios médicos en París, tuvo la influencia de Francois Magendie (1783-1855), J-L Prevost, Wiliam Edwards y J-M Charcot, y se graduó en 1820, cuya tesis la denominó "Influence du système nerveux sur la chaleur animale".

Chossat fue uno de los primeros médicos que se dedicó a la auto-experimentación, y sus experimentos los informó en el Journal de Physiologie Experimentale et Pathologique.

Uno de los trabajos clásicos a partir de 1825, fue el estudio experimental de la inanición "Recherches experimentale sur l'inanition", por ello recibió el premio Montyon de fisiología experimental de la Academia de Ciencias de París. Es una investigación de 200 páginas. Chossat también trabajó en los mecanismos de la excreción urinaria y la relacionó con una influencia del sistema nervioso central.

Sus últimos años se los dedicó a la academia y a la política. Murió el 7 de marzo de 1875, a la edad de 79 años. La importancia de Chossar en

el raquitismo, está relacionado con su trabajo de la inanición y la etiología alimenticia o viciosa como él la denominaba.

REFERENCIA

Dreifuss J.J. Charles Chossat (1796-1875). Physiologiste, medicale et homme politique genevois. Gesnerus 1988; 45: 239-261.

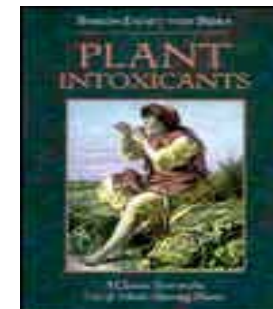


BARON ERNST VON BIBRA

Su obra Princep es el libro "Plant Intoxicant", Publicado en Nuremberg en 1855, después de publicar su artículo "Chemische untersuchungen ueber die knochem und zahne en 1844 en donde se realizaba por primera vez los estudios químicos de los huesos.

Su libro Plant Intoxicant, von Bibra se considera como el estudio pionero de las plantas psicoactivas y su papel en la sociedad. Le dedica un capítulo

a cada una de las 17 plantas, que clasifica desde estimulantes leves como el café, el té, el tabaco, el hashis y la coca hasta los poderosos narcóticos y alucinógenos que se conocían en esa época como el opio y la amanita muscaria. Von Bibra fue el primero en 1855 en denominar "droga" a estos productos psicoafectivos.





ELMER V. McCOLLUM

Fue el primer investigador en introducir el método experimental, analizando el comportamiento de la dieta y algunas variables, en la que se inducía el raquitismo. McCollum no realizó durante su investigación los aspectos patológicos, que sí lograron realizar John Gowland y Park, quienes identificaron los cambios óseos del raquitismo. Realizó aproximadamente 20 publicaciones sobre raquitismo experimental. Constituyó una línea de investigación en esta área, por primera vez en el mundo y con Simmonds, Shipley y Park demostraron que el factor soluble en las grasas no era la vitamina A, sino la vitamina D. Uno de los aportes al pueblo americano, es el cambio de características del pan, que se debería llamar el pan de McCollum, ya que introdujo la leche como un componente.

Fue un gran erudito (*Scholar par excellence*) en su tiempo. Su libro fuera de serie, *The Newer Knowledge of Nutrition*, educó a varias generaciones de científicos en sus cinco ediciones. Su otro libro *History of Nutrition*, comparte la información de cómo se realizaron sus diferentes experimentos. Pocos investigadores han escrito un libro autobiográfico, como lo hizo Mc-

Collum. En su libro, *From Kansas Farm Boy to Scientist*, es único y fascinante.

Tuvo varias cualidades como su intelecto, la curiosidad, la ambición y la disciplina para ser uno de los pioneros en la investigación animal, por ello lo llaman el Abraham Lincoln de la ciencia.

REFERENCIAS

1. McCollum E. V., and N. Simmond *Newer Knowledge of Nutrition*. London: MacMillan, 1929.
2. McCollum E. V., *History of Nutrition*. Boston: Houghton, Mifflin, 1957.
3. McCollum E. V., *From Kansas Farm Boy to Scientist*. Lawrence Kansas: University of Kansas Press, 1964.



EDWARD MELLANBY

Nació en West Hartlepool (Inglaterra) en 1884. Estudió Fisiología en Barnard Castle y en Emmanuel College en Cambridge. Posteriormente estudió en St. Thomas Hospital en Londres. Se casó con la fisióloga May Twedy en 1914, quien también se dedicaba a la investigación.

Desde 1910 a 1920, Mellanby sirvió como investigador en el King's College para mujeres en Londres, donde empezó como profesor en

fisiología. En 1914, el Medical Research Committee, le recomendó el estudio del raquitismo, como un problema de salud pública en Inglaterra. Este investigador extraordinario fue uno de los primeros en utilizar el método experimental, para ello utilizó cachorros de perros, y demostró que el raquitismo es una enfermedad por deficiencias dietéticas y que ciertas grasas, como el aceite de hígado de bacalao, ejercen un efecto preventivo y curativo.

En 1920, a Mellanby lo nombraron Silla del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sheffield en Inglaterra y médico honorario del Royal Infirmary, posición que conservó hasta 1933, pues fue secretario del Medical Research Council, establecido por el gobierno británico en 1913. Ayudó a planificar el nuevo Institute of Medical Research, que se inauguró en 1950 en Londres. Mellanby murió en enero 30 de 1955, mientras trabajaba en su laboratorio de Londres.



CLEMENT PETER PIRQUET VON CESENATICO
(CLEMENT VON PIRQUET)

Clement Peter Friherr von Pirquet fue la progeñie de una noble familia austríaca que utilizaba el título de Freiherr o barón. Inicialmente pensó en ser un clérigo jesuita y estudió teología en la Universidad de Innsbruck; pos-

teriormente estudió filosofía en la universidad de Graz. Creció en el área médica con la tutoría de Theodor Escherich (1857-1911) en la Clínica Infantil en Viena. Se graduó como Pediatra en 1908 y fue invitado al Johns Hopkins en Baltimore donde trabajó dos años. En 1910 regresó a Europa como profesor titular en Breslau y en 1911 sucedió a Escherich en la cátedra de Pediatría, hasta su trágica muerte en febrero 28 de 1929. Von Pirquet desarrolló la bacteriología y la inmunología. En 1906, informó que aquellos pacientes que recibieron inyecciones de suero de caballo y vacunas contra la viruela tenían reacciones más severas al aplicarse la segunda inyección. El término utilizado con Bela Schick (1877-1967) a este tipo de reacción, lo denominaron "alergia" del griego *Allos* que significa cambio o estado alterado, y *ergon* o reactividad; e introdujeron el concepto de enfermedad del suero.

Mientras estudiaba los síntomas de la vacunación contra la viruela, desarrolló su teoría acerca del tiempo de incubación de las enfermedades infecciosas y la formación de anticuerpos. Fue uno de los primeros que utilizó la prueba de tuberculina en Viena y demostraba que el 70% de los niños habían sido infectados con la tuberculosis a la edad de 10 años y en el 90% a la edad de 14 años.

Von Pirquet contribuyó en forma importante a la nutrición infantil, y en consecuencia, a mejorar la salud pública especialmente después de la Primera Guerra Mundial, ya que Austria y Alemania tenían una crisis inflacionaria y la desnutrición infantil fue un problema bastante serio en estos países. Von Pirquet como director del Kinderklinik de la Universidad de Viena, se preocupó por la situación del raquitismo y empezó a analizar la teoría infecciosa. Pero lo más importante es el diseño del sistema de nutrición o el sistema de Ernährung al estudio del raquitismo.



EGON KODICEK

Nació en Kamenny Ujezd en la Bohemia el 3 de agosto de 1908; era hijo de un médico de dicha población. Estudió Medicina en Charles University en Praga y se graduó de médico en 1932. Durante 7 años después de su grado combinó la práctica de la medicina con la investigación de las vitaminas y las hormonas en el Departamento de Medicina Interna. Con la colaboración del profesor J. Heyrousky del Instituto fisicoquímico, ganó el Masaryk Fund Proze en Checoslovaquia. Por ser de origen judío y con motivo de la Segunda Guerra Mundial viajó a Cambridge y empezó a trabajar en el Dunn Nutritional Laboratory adscrito a la Universidad de Cambridge, siguiendo la tradición de Gowland Hopkins.

Su área de trabajo estaba relacionada con los aspectos físico-químicos de las vitaminas. Le llamaba la atención cómo pequeñas cantidades de estas moléculas tenían un profundo efecto sobre la bioquímica de todo el organismo.

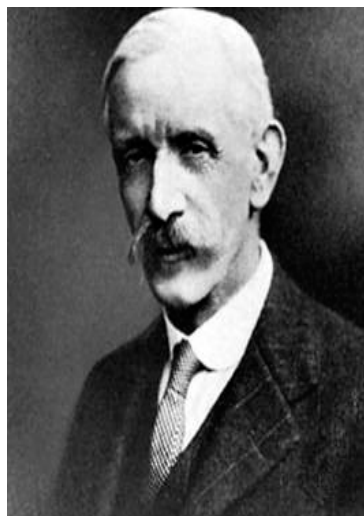
Estudió la polarografía del ácido ascórbico y el ácido fólico. Fue el primero en reconocer que la vitamina B12 tiene cationes como cobalto y cobre. Desarrolló la metodología para cuantificar las vitaminas.

Solo a partir de 1950 se interesó por el estudio de la vitamina D y a través de la cromatología demostró que solo se necesitan pequeñas cantidades de vitamina D, para sus acciones fisiológicas, en contraste con las otras vitaminas. Estudió los efectos de las vitaminas liposolubles; afirmó que la vitamina D es un "surfactante catalítico" por las acciones de las membranas celulares. Utilizó la radioactividad con tritio como método de estudio para investigar sus mecanismos fisiológicos. En 1963 fue Director del Dunn Institute. Construyó un nuevo edificio para modernizar los estudios bioquímicos. Al observar en un experimento que el tritio de la 1^{∞} - $3H$ colecalciferol se perdía debido a una reacción de hidroxilación. La patología experimental y la microscopia electrónica por una serendipia logró demostrar que la vitamina D tiene dos hidroxilaciones, y la segunda ocurre en el riñón, donde la vitamina D se convierte en la 1,25 dihidroxivitamina D que es una verdadera hormona. Recibió muchos honores en todo el mundo; en 1973 recibió el British Nutrition Foundation y la Ciba Medal of the Biochemical Society en 1974. Las investigaciones de Kodicek permitieron el avance de los conocimientos sobre la vitamina D.

Uno de los grandes discípulos de Kodicek es David R. Fraser, uno de los investigadores activos del Dunn Nutritional Laboratory, University of Cambridge and Medical Research Council en Inglaterra.

REFERENCIA

1. Fraser DR. Egon Kodicek. Obituary Notices. Br J. Nutr 1938; 49: 167-170.



FREDERICK GOWLAND HOPKINS

Nació en Eastbourne, Sussex en 1861. Recibió de su padre el entusiasmo por la ciencia, ya que este era un librero, lo que hizo que se destacara como el mejor estudiante de química en la escuela de Londres. Atraído por la ciencia, tomó un empleo como analista en un laboratorio comercial. Posteriormente realizó un curso de química en la Royal School of Mines y estuvo también en el University College, donde tomó un examen de Associateship del Instituto de Química, realizó también el examen de Associateship del Instituto de Química, que Thomas Stevenson, experto toxicólogo, lo contrató para su laboratorio forense del Guy's Hospital. Obtuvo el grado de BSc en 1890 y tras heredar una pequeña suma de dinero decidió obtener el grado de medicina en ese mismo Hospital, con la finalidad de dedicarse a la enseñanza y a la investigación. Obtuvo su título en 1894 y se dedicó a la investigación en fisiología y toxicología. Durante dos años estuvo encargado del departamento químico de la Clinical Research Association. Junto con H.W. Brook publicó en 1896 un estudio sobre los derivados halógenos de las proteínas, y en 1898, trabajó con S.N. Pinkus en la cristalización de la al-

búmina de la sangre. En 1898, mientras asistía a una reunión de la Sociedad de Fisiología de Cambridge, fue invitado por Michael Foster. Para que se trasladara a Cambridge e investigara los aspectos químicos de la fisiología.

Entre 1914 y 1943 fue el primer profesor de bioquímica de la Universidad de Cambridge. Al principio estuvo en un pequeño laboratorio en el Departamento de Fisiología, pero en 1925 se trasladó al Sir William Dunn Institute de Bioquímica, recién construido.

La labor desarrollada por Hopkins supuso la instauración definitiva de la investigación bioquímica en Inglaterra. Estudió el ácido úrico y elaboró un método para su diagnóstico cuantitativo (1892-1893). Ideó técnicas que le permitieron descubrir con Cole el triptófano (1901) y también el glutatión (1921). Trabajó extensamente en el metabolismo proteico.

En 1929 compartió el premio Nobel con Christiaan Eijkman (1858-1930) por sus aportaciones al conocimiento de las vitaminas, cuyo examen químico inició en 1906, fecha en la que dio a conocer el trabajo titulado *The analyst and the medical man*, que se publicó en la revista *Analyst*. Las conclusiones más importantes de su investigación las expuso en *Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries*, que se publicó en el *Journal of Physiology* en 1912. Lo que él denominaba "Accessory factors" fue llamado dos años después por Casimir Funk "vitaminas" (ver en el texto Sir Frederick Gowland Hopkins y las vitaminas).

Hopkins pretendió llamar la atención en un nuevo campo, la "bioquímica dinámica", para él la ciencia fundamental de la vida, que aunaba la bioquímica con la biología. No consistía únicamente en aplicar técnicas químicas a "objetos" biológicos, sino que debía implicar la síntesis de las dos para estudiar los seres vivos.

En 1918 recibió la Royal Medal de la Royal Society de Londres, y la Copley Medal en 1926. Entre 1930 y 1935 presidió la Royal Society.

Murió el 16 de mayo de 1947 en Cambridge a la edad de 86 años.

**ADOLF WINDAUS**

Nació en Berlín, en diciembre de 1876; inicialmente se dedicó a la literatura y posteriormente estudió Medicina en 1895 en Freiburg y en Berlín. Pasó su examen médico (Physikum) en 1897. Se interesó mucho por las enseñanzas de Emil Fischer, por ello estudió química. Entre 1899-1900 se graduó de M.D y su tesis está relacionada con la intoxicación con el digital. Por sugerencia de Kiliani, Windaus se dedicó al estudio de la estructura del colesterol y sus esteroides relacionados. Sugirió que los esteroides se encuentran en todas las células. En 1903 publicó su trabajo *On cholesterol* y logró transformar en 1919 el colesterol en ácido colánico, el cual había sido aislado de los ácidos biliares por Wieland, un amigo cercano de Windaus, quien recibió el premio Nobel en 1927 por este estudio. Posteriormente Windaus demostró que los ácidos biliares están relacionados a los esteroides y estos a su vez con las vitaminas.

Se dedicó profundamente al conocimiento de la química orgánica y especialmente estudió los derivados imidazoles, la histamina (Imidazol-etila-

lanina). Trabajó con la I.G. Farbenindustrie y demostró que la vitamina B1 no tiene el anillo imidazole, sino el tiazole. Fue invitado en 1925 por el fisiólogo americano Alfred Hess a New York para cooperar en el estudio de las vitaminas antirraquíticas. Windaus y sus colaboradores investigaron la estructura de las vitaminas D2 y D3, por ello se hizo merecedor del premio Nobel de Química en 1928.

Trabajó en Alemania en la Universidad de Innsbruck, y luego fue director del Instituto Wöhler. Entre sus discípulos se destaca Adolf Butenandt premio Nobel de Química en 1939, por su trabajo en las hormonas sexuales, el cual está bastante relacionado con los esteroides. Recibió muchos honores por sus diferentes contribuciones, como la medalla Pasteur en 1938, la medalla Goethe en 1941, la Gran Orden del Mérito en 1951, la Gran Orden del Mérito con Estrella (*Verdienstkreuz mit Stern*) en 1956. Doctor honorario en las universidades de Göttingen, Munich, Freiburg y Hanover.

**FULLER ALBRIGHT**

Creció en un hogar feliz de New England, hijo de un financista y filántropo. Estudió en la Universidad de Harvard, donde recibió el grado de

Medicina en 1924. Posteriormente estudió Medicina Interna en el Johns Hopkins Hospital (Baltimore) y en Viena. Tuvo grandes maestros que lo influenciaron como Joseph C. Aub (1890-1973), Warfield Longcope, J. Howard Means, Hermann Zondek, Ellsworth y Walter Bauer. Pero el que más lo influenció fue el patólogo austriaco Jakob Erdheim (1874-1937). Albright permaneció un año en 1928 con Erdheim y al parecer lo estimuló en el conocimiento de las enfermedades óseas. Fue Albright, quien acuñó el concepto de enfermedad de Cushing al carcinoma de la corteza adrenal, denominado así en memoria del gran neurocirujano de la universidad de Harvard, Harvey Cushing.

Dedicó toda su vida a la Universidad de Harvard, especialmente en el Departamento de Endocrinología, liderado por J. Howard Means, experto en enfermedad de la tiroides.

El interés de Albright fue el metabolismo del calcio en el famoso departamento 4 del Mass General Hospital. En 1927 viajó a Berlín y trabajó con Hermann Zondek (1887-1979). Regresó en 1930 al Mass General Hospital en Boston. Organizó el laboratorio del metabolismo del calcio, disfunción ovárica y la clínica de litiasis renal, el famoso Quarry y los estudios de imbalance metabólico. En su círculo de trabajo era muy famoso por la siguiente hipótesis: "cualquier teoría es mejor que ninguna teoría". Albright trabajó extensamente durante muchos años en la endocrinología, como las enfermedades de la paratiroides, el metabolismo óseo y las alteraciones de las hormonas sexuales; participó además en la aplicación clínica de los glucocorticoides y llamó la atención sobre los eventos adversos de estos medicamentos.

Formó una pléyade de estudiantes, tales como: Edward Conrad Reifenstein (1908-1975), Hirsch Wolf Sulkowith (1906-), CockKrill, Frederic Crosby Bartter (1914-1985), Russel Fraser, W. Parson, Charles Hoyt Burnett

(1913-1967) y Harry Fitch Klinefelter (1912-).

Describió varias patologías en 118 publicaciones, en algunos casos fue el primero en describirlas, y en otras no fue el primero, pero sus informes eran más completos, como la descripción del síndrome de Cushing, por lo que algunos lo denominan síndrome de Albright-Cushing.

En 1942, Albright y colaboradores describen el pseudo-hipoparatiroidismo; en 1952 el pseudoseudohipoparatiroidismo, que algunos prefieren denominarlo osteodistrofia hereditaria de Albright; describe la displasia fibrosa poliostótica de Albright, la asociación de displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz o síndrome de McCune-Albright, la cual se realizó en una niña de Suramérica.

Albright introduce la primera técnica para determinar la FSH en su laboratorio de endocrinología. Fue capaz de distinguir la disgenesia gonadal (síndrome de Morgagni-Turner-Albright), de otras formas de amenorrea primaria como el síndrome de Klinefelter, del cual Albright y Reifenstein fueron co-autores.

Padeció la enfermedad de Parkinson durante 13 años, lo que redujo su capacidad académica; fue un extraordinario médico y ser humano. Murió en el hospital Mass General Hospital.

CHRISTIAN GEORG SCHMORL

Estudió medicina en Leipzig y en Freiburg; posteriormente hizo un entrenamiento en patología en el Instituto de Patología en Leipzig. Obtuvo su doctorado en 1887 a la edad de 26 años y trabajó hasta 1894 con Feliz Victor Birch-Hirschfeld (1842-1899) como asistente. Posteriormente dirigió el Instituto de Anatomía Patológica Stadt Krankenhaus Dresden Friedrichstadt. Era una persona muy conocida; tuvo estudiantes de muchas partes del mundo. En su famoso libro, que tuvo 15 ediciones *Der Kleine Schmorl*, realizó

una de las primeras descripciones de la mielofibrosis. Murió en agosto 14 de 1932. En 1952, 15 años después de su muerte, fue construido el Institut für Pathologie Georg Schmorl se hizo en su honor. Sus contribuciones a la historia de la vitamina D, en el campo de la patología, ya que analizó las estructuras óseas en las curaciones de los huesos raquíuticos y observó que cuando ocurre la curación, el depósito inicial de las sales de calcio no se realiza simultáneamente a través del extremo diafisario sino en la epífisis de los huesos.

CAPÍTULO II

HISTORIA MODERNA SOBRE LOS MECANISMOS FISIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA VITAMINA D

Entre 1937 y 1967 Nicolaysen (130-137), extraordinario investigador, con pocas herramientas, se dedica a descifrar los mecanismos de absorción del calcio y analiza por primera vez un concepto que se convierte en uno de los paradigmas importantes de la vitamina D. A través de una serie de métodos fisiológicos, demuestra que la vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio en las ratas raquíuticas, confirmando la hipótesis de Orr y cols (128) en 1923. Nicolaysen (132) utilizó un asa intestinal aislada, demostrando una alteración de la absorción intestinal de calcio en las ratas deficientes de vitamina D y un trastorno en el balance del calcio. Este método tenía una desventaja al mantener un estado fisiológico ex-vivo: no era adecuado para el análisis del transporte activo.

Nicolaysen y cols (134-137) en 1953 proponen la presencia de un factor endógeno humoral del hueso que en conjunción con la vitamina D controlan la absorción del calcio del intestino. La técnica se utilizó durante casi dos décadas, hasta que Wilson y Wiseman (138) en 1954, y Schachter y Rosen (139) aplican la técnica del saco intestinal evertido, y logran demostrar al-

gunas de las observaciones de Nicolaysen (132-137), entre otras que el sistema de transporte intestinal de calcio tiene una capacidad finita, requiere energía metabólica y que el calcio se moviliza de la mucosa a la superficie serosa contra un gradiente de concentración. Con estos dos conceptos relacionados con la absorción intestinal de calcio a través de la vitamina D y la teoría del transporte activo del calcio en la luz intestinal se llega a la década de 1960, en la cual se realizan una serie de descubrimientos determinantes para la vitamina D (139,140).

DÉCADA DE 1960

Wasserman y cols (141, 142), en 1961 en ratones, y Schachter (143) en 1963 demuestran a través de una serie de evidencias que el calcio es transportado en contra de un gradiente electroquímico y documenta que el calcio se moviliza a través de un proceso de transporte activo. Estos resultados, especialmente relacionados con el transporte de calcio, fueron confirmados por técnicas *in vitro* y *ex vivo* por Harrison y Harrison (144,145) desde 1960 y por Krawitt y Schedl (146) en 1968, Rasmussen (147) analiza la influencia de la paratormona en este transporte en 1959, y por Wasserman y Kallfelz (148) en 1962. En esta década se logró introducir una tecnología más avanzada: modificando el asa aislada y el saco intestinal evertido, se introduce el aparato de Ussing (149) y se logra desarrollar equipos más sofisticados, además que se analizan otras técnicas que denominaron de cortocircuito.

Walling y Rothman (150,151) en 1969 y 1970 y el grupo conformado por Martin y DeLuca (152, 153) publicaron varios artículos demostrando la saturación quinética de la captación de calcio a nivel del borde mucoso de las células epiteliales intestinales y para ello calcularon el Km. entre 1.25 y 2 Mm. Demuestran objetivamente que el transporte de calcio requiere energía celular y un transportador: posteriormente se produce la translocación,

proceso que es independiente del fósforo (139). En 1970 Adams y Norman, (154) utilizando el método de cortocircuito proveen nuevas evidencias que el calcio es translocado de acuerdo a lo que planteaba Ussing (149). Esta década de 1960 debe recordarse como la de la vitamina D, ya que se realizaron extraordinarios descubrimientos sobre la fisiología y la bioquímica de esta vitamina.

TRANSPORTE DE CALCIO Y TRANSLOCACIÓN

Uno de los problemas que tenían los investigadores era la forma en que el calcio penetra a través de las microvellosidades, cómo se mueve a través de las células epiteliales, y cómo entra a la circulación; todas estas observaciones se consideraban un rompecabezas. El optimismo se inicia cuando Wasserman y cols (141) en 1961 en la revista *Science* demuestran la existencia de una proteína transportadora de calcio intestinal; posteriormente este grupo confirmó la existencia de esta proteína transportadora de

Biochemistry

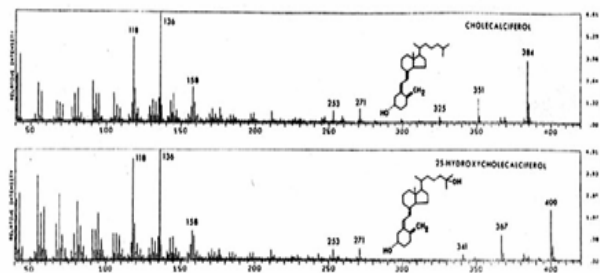
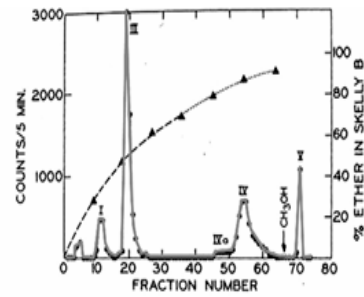
© Copyright 1968 by the American Chemical Society

Volume 7, Number 10 October 11, 1968

25-Hydroxycholecalciferol. A Biologically Active Metabolite of Vitamin D,*

J. W. Blunt, H. F. DeLuca,† and H. K. Schoes

Facsimil de uno de los artículos clásicos de Hector DeLuca



Facsimil de uno de los hallazgos clásicos de la historia de la vitamina D, donde se describe el aislamiento de la 25 hidroxicoalciferol. Ref. 140

Physiological Reviews

Published and Copyright by
The American Physiological Society

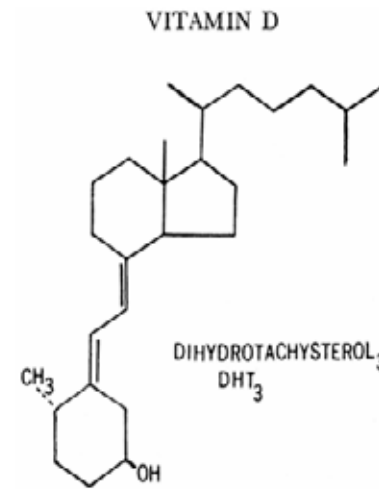
Vol. 53, No. 2, April 1973

Regulation of Vitamin D Metabolism and Function

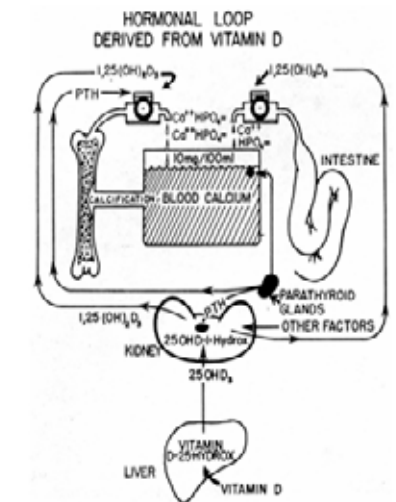
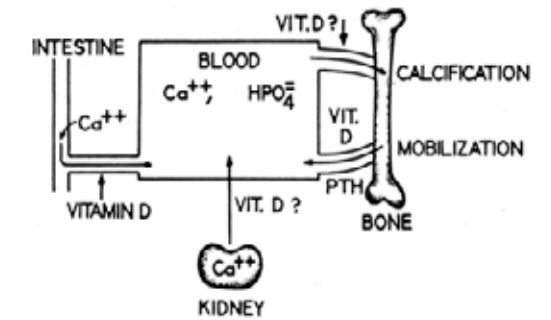
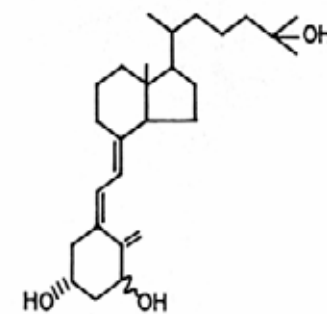
J. L. OMDAHL AND H. F. DELUCA

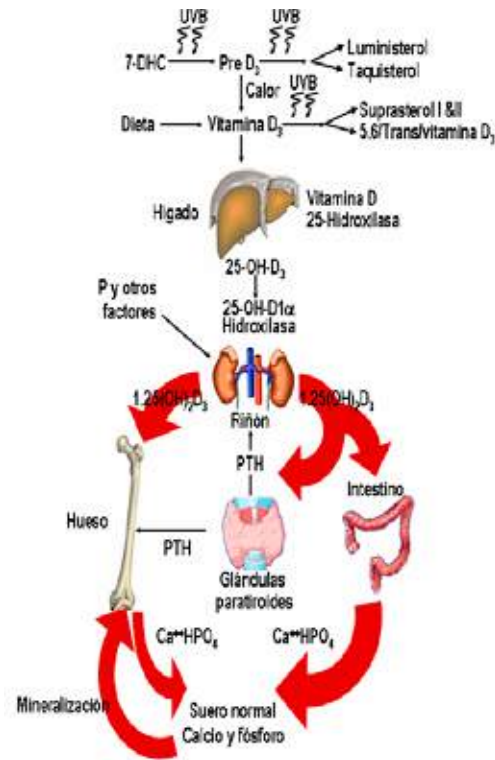
Department of Biochemistry, College of Agricultural and Life Sciences,
University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Las primeras descripciones de las estructuras químicas del dehidrotaquisterol y de la 1,25 dihidrocoalciferol. Los primeros dibujos gráficos sobre las acciones de la vitamina D a nivel del intestino, riñones y hueso. Ref. 140

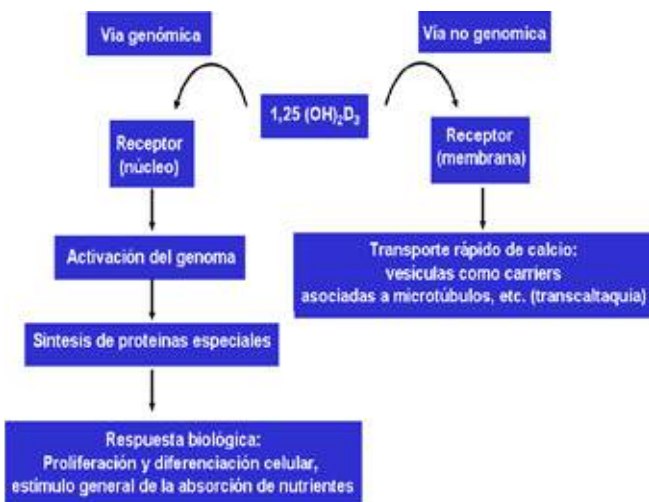


J. L. OMDAHL AND H. F. DELUCA





Esquema actual de las acciones de la vitamina D, que se informa en todos los textos o revistas, es un esquema mejorado de la descripción de Omdhal y DeLuca



Vías de acción de la 1,25-dihidroxitamina D sobre las células del intestino, relacionado con la absorción de calcio a nivel intestinal

calcio en varias especies en 1966, 1967, 1968, 1970 y 1971 (155-161). Mac Gregor y cols (162) en 1970 introducen al estudio la leucina marcada con tritio [³H] y demuestra la síntesis de novo de la proteína transportadora de calcio. Posterior a este hallazgo, la investigación se centraliza al estudio de la translocación de calcio, y este extraordinario grupo de Wasserman y Taylor (141, 142, 155-161) a través de la inmunofluorescencia y con [³²P], plantea que la proteína transportadora de calcio también participa en la translocación del calcio y que se encuentra en la cubierta de la región de las microvellosidades.

Martin, Melancon y DeLuca (163) en 1969 inicialmente demuestran que el calcio es captado a nivel de la mucosa de la luz intestinal especialmente a nivel del borde en cepillo y que estas preparaciones poseen actividad de ATPasa, la cual se incrementa por acción de la vitamina D, lo que induce un aumento de la absorción del calcio dependiente de ATPasa. Un año después, Haussler, Nagode y Rasmussen (164) demuestran en el pollo, que la vitamina D puede activar la fosfatasa alcalina y la ATPasa y que el incremento de estas enzimas induce una mayor absorción del calcio intestinal. Posteriormente al aplicar L-fenilalanina, berilio y zinc, sustancias todas conocidas como inhibidoras de la fosfatasa alcalina, también inhibe la ATPasa, lo que sugiere la presencia de un complejo enzimático, localizado en el borde en cepillo que posee ambas actividades enzimáticas, y que este complejo bi-enzimático participa en la movilización del calcio en las células de la mucosa. Una vez que el calcio atraviesa el borde luminal de las células epiteliales avanza hacia el borde seroso. Al pasar el calcio a nivel intracelular, la concentración del calcio se eleva hasta 5mM, durante el proceso de la absorción de acuerdo al estudio de Wasserman y cols (141, 142, 155-161).

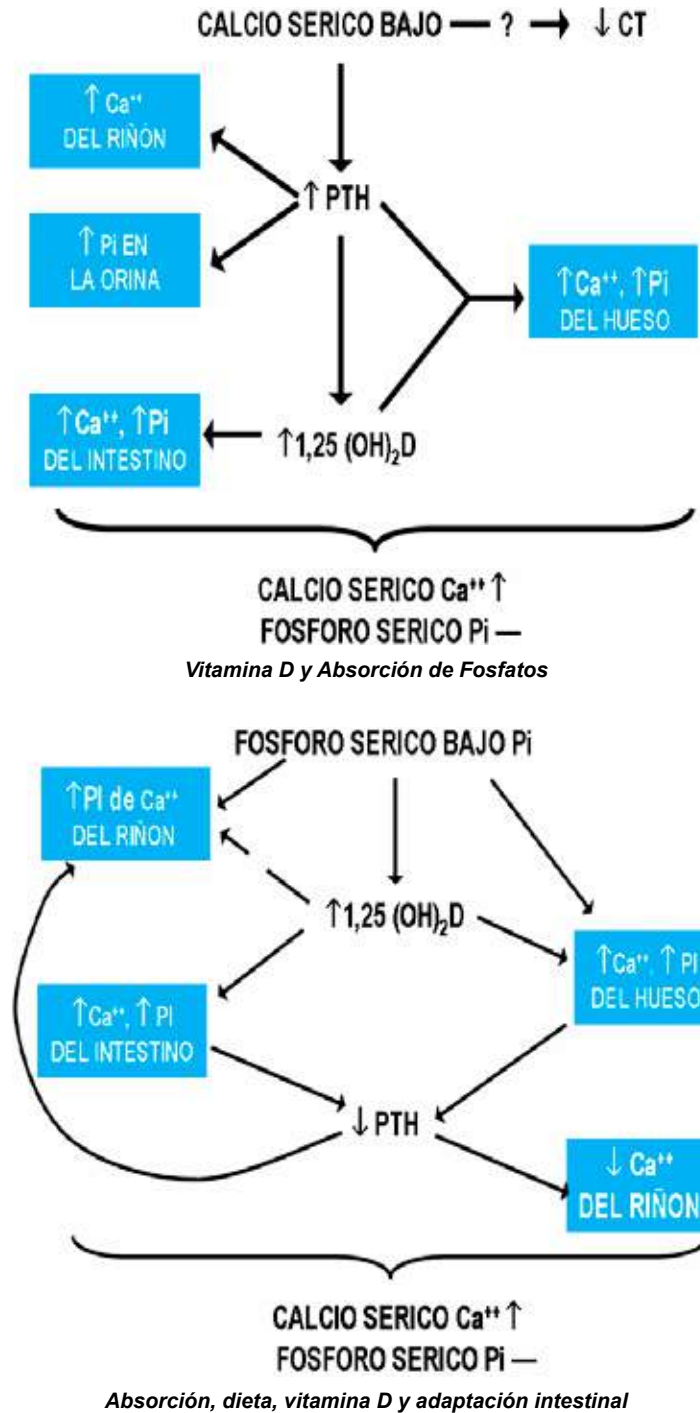
En otro trabajo interesante Martin y DeLuca (152) demuestran el efec-



Mark R. Haussler

to estimuladorio del sodio, sobre el transporte *in vitro* de calcio y sugieren que el sodio actúa sobre la membrana basal-lateral de las células epiteliales. Después de múltiples experimentos de Martin y DeLuca (152,153) y especialmente Wasserman y sus cols (155-161, 165-166) concluyen en forma brillante en 1970 (166) que los dos componentes del borde en cepillo en la luz intestinal (la proteína transportadora de calcio y la ATPasa y la fosfatasa alcalina dependiente de calcio) actúan juntas en la movilización del calcio dentro de la célula. La proteína transportadora de calcio actúa como un concentrador en las microvellosidades, mientras que la ATPasa y la fosfatasa alcalina tienen la función de actuar como una bomba para mover el calcio en el citosol y a través de las mitocondrias (139).

Los estudios de Nicolaysen (130, 131, 133) en la década de 1930 demostraban que la absorción de fosfato era independiente de la vitamina D y de la absorción del calcio. Estos conceptos empiezan a cambiar solo hasta finales de la década de 1960 cuando Taylor y Wasserman (165-166) demuestran que la absorción de fosfato es sensible a los cambios en la dieta del calcio, al observar que los pollos alimentados con una dieta baja en



calcio, muestran un incremento en la absorción del fosfato, y concluyen que este proceso es independiente del contenido del calcio en la luz intestinal, y que la vitamina D podía actuar en el proceso de la absorción del fosfato.

Fairbanks y Mitchell (167) en 1936, Rottensten (168) en 1938 y Nicolaysen (133) en 1943 observaron durante varios años que los animales alimentados con una dieta baja en calcio, generaban una adaptación del intestino al incrementar eficientemente la absorción del calcio intestinal, pero esta dependía especialmente de la vitamina D, como lo demostró Nicolaysen (133, 134) en 1943, esta adaptación no depende de las glándulas.

Para explicar el incremento de la absorción del calcio a nivel intestinal, Nicolaysen (136) planteó la presencia de un “factor endógeno humoral” del hueso que actuaba en conjunción con la vitamina D; de acuerdo a esa observación de Nicolaysen (136) el grupo DeLuca pudo demostrar que la adaptación intestinal dependía del metabolismo de la 25-hidroxivitamina D₃ (25OHD₃) a 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-(OH) 2D₃) (139).

Posteriormente se demostró que la paratormona (PTH) induce la síntesis de la 1,25(OH) 2D₃ que es la responsable del incremento de la absorción del calcio intestinal y de la adaptación intestinal al calcio y al fósforo de la dieta. Durante una ingesta baja de calcio, se incrementa la síntesis de PTH y esta a la vez incrementa la síntesis de 1,25(OH) 2D₃, en contraposición cuando existe una alta ingesta de calcio, se reduce la producción de PTH y por ende la síntesis de 1,25(OH) 2D₃ (169). De esta manera el intestino a través de la 1,25(OH) 2D₃ se adapta a los extremos de una dieta baja o alta en calcio y por ello se evita la formación de cálculos renales en aquellas personas que reciben suplementos de calcio para el tratamiento o profilaxis de la osteoporosis (170).



Héctor F. DeLuca

LA ESCUELA DE WISCONSIN

El profesor Hector F. DeLuca, es uno de los más grandes, si no el más grande investigador de la vitamina D, “Harry Steenbock professor of Biochemistry” de la Universidad de Wisconsin.

La década de 1960 fue prolija para el entendimiento de la naturaleza metabólica de la vitamina D, especialmente las formas activas. En esta década fueron fundamentales el grupo de Wisconsin que lideró DeLuca y el grupo del Strangeways Research Laboratory en Cambridge (Londres) liderado por E. Kodicek y E.M. Cruickshank. Uno de los primeros avances sensacionales lo realizó el grupo DeLuca, donde participaron Blunt y Schnoes (171) quienes en 1968 descubrieron que la vitamina D es hidroxilada a nivel del carbono-25 por el hígado para formar la 25-hidroxicolecalciferol (25-HCC). Por algún tiempo, los investigadores americanos pensaban que era el metabolito final de la vitamina D, pero posteriormente se demostró, que era el metabolito circulante que es transportado del hígado por vía sanguínea al riñón.

El otro paso sensacional del metabolismo de la vitamina D fue descubierto por el grupo de Cambridge por Kodicek, Lawson y Wilson (172) quienes demostraron en 1969, al observar el destino de la vitamina D al marcar doblemente la 25-HCC, que el carbono -1 marcado con tritio se perdía al igual que el hidrógeno y se introducía el oxígeno en esta posición. La sustancia deficiente en tritio se localizaba minutos después en las células intestinales, células óseas y en las células renales. Posteriormente en 1971 se identificó como 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-DHCC) por Lawson, Fraser, Kodicek, Morris, Williams (173) del grupo de Cambridge; por Holick, Schnoes y DeLuca (174) por el grupo de Wisconsin, y por Norman, Myrtle, Midgett, Nowickis, William y Popjak (175) del grupo de Riverside-Los Ángeles. Los tres grupos demostraron que era en las células renales donde se producía la 1,25-DHCC (172-175).

Cambridge and the Evolution of the Knowledge of Vitamins

by

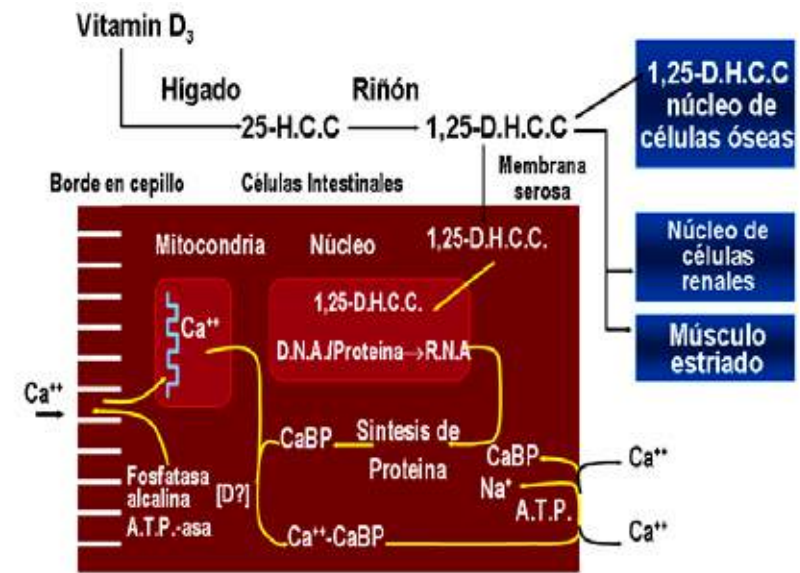
E. KODICEK

The Lancet · Saturday 2 March 1974

THE STORY OF VITAMIN D*
FROM VITAMIN TO HORMONE

E. KODICEK

Strangeways Research Laboratory, Cambridge CB1 4RN



1er esquema Integral de la acción de la vitamina D

Tomado de E. Kodicek the Lancet Saturday 2 March 1974

FOTOBIOLOGÍA DE LA VITAMINA D3

La piel es el órgano responsable para la producción de la vitamina D3. Durante la exposición solar el 7-dehidrocolesterol (7-DHC o provitamina D3), –el inmediato precursor del colesterol– absorbe las radiaciones solares con energía entre 290 y 315 nm (radiación ultravioleta B o UVB), la cual causa la transformación de 7-DCH a provitamina D. Una vez formada, la provitamina D3 sufre una isomerización inducida térmicamente por un período de pocas horas y se transforma en vitamina D3 (176-179).

Esta vitamina D3 (colecalfiferol) se produce por síntesis fotoquímica, a partir del 7-DCH en la piel, tras su exposición a la luz ultravioleta. Otra fuente es la ergosterina de los alimentos que suministran vitamina D2 (ergocalciferol), pero algunos alimentos también contienen vitamina D3. El colecalfiferol

y el ergocalciferol difieren solo en las cadenas laterales (176-179).

Una exposición a la luz del sol o una mala absorción intestinal, pueden ser factores que contribuyen a un déficit de vitamina D, que se conoce como hipovitaminosis D. La vitamina D no sustituida, es en sí misma inactiva. La vitamina D3 es translocada de la piel a la circulación, donde es transportada por una proteína unida de la vitamina D (176-179).

Por los factores mencionados anteriormente, existe la hipovitaminosis D, pero lo que no se ha demostrado es una intoxicación por vitamina D, por una excesiva exposición a la luz en las zonas tropicales, ni en los huesos se ha logrado demostrar, las razones son que una vez se forma la previtamina D3, la acción de las radiaciones solares ultravioleta B, esta se transforma en productos biológicos inertes como el Lumisterol y el Taquisterol. Además, la previtamina D3 que se origina en la piel y se transforma en vitamina D3 y la vitamina D3 que se genera por los alimentos se foroisomeriza a suprasterol 1, suprasterol 2 y 5, 6 trans-vitamina D3 (Ver figura, en donde se aprecia la fotosíntesis de la vitamina D3 y los diferentes metabolitos de esta) (176-179).

La mayoría de los requerimientos de la vitamina D para los niños adultos se inician con la exposición a las radiaciones solares (176,180-183). La porción B (290-315 nm) de la luz ultravioleta es alta en energía en el espectro solar y es la responsable de convertir el 7-dehidrocolesterol de la piel a la previtamina D3 (184-187). Una vez formada la previtamina D3, sufre un rearrreglo estructural para formar una vitamina D3 más estable (185-187). El uso de protectores solares, por ejemplo con un factor de protección 8, reduce la producción cutánea de vitamina D3 en un 97.5% (188,189).

Existen una serie de factores que pueden alterar la producción cutánea de vitamina D3, como la melanina (o bloqueador solar natural) que compite con el 7-DCH por los fotones UVB, por ello un incremento de la

melanina cutánea disminuye la fotosíntesis de la vitamina D, esto se ha demostrado en las personas de origen africano-americano en las cuales se necesita mayor exposición solar para producir la misma cantidad de vitamina D3 que los pacientes blancos (190). Otro factor que disminuye la concentración de 7-DCH en la epidermis, está relacionado con la edad: una persona de 70 años o más, produce menos del 30% de vitamina D cuando se expone a la misma exposición solar que una persona joven; es decir una persona de 70 años, produce la cuarta parte menos que un joven de 20 años (176-182, 191-193). Con el conocimiento del papel de las radiaciones solares, la producción de Vitamina D, la falta de exposición de la luz solar como causa de raquitismo y la disponibilidad de suplementos de vitamina D, el raquitismo prácticamente desapareció de la Unión Americana (194-198). En la década de 1960, los casos de raquitismo nutricional, se consideraban como una enfermedad rara y se recordaba como una curiosidad médica. Pero a partir de 1970 y específicamente después de los 90 se han publicado una serie de artículos relacionados con raquitismo nutricional. Un grupo de investigadores de Wake Forest University, Winston-Salem en Carolina del Norte, prendieron las alarmas por el resurgimiento de raquitismo en niños de piel oscura y madres de origen africano-americano que amamantan a los niños desde los seis meses a un año; además se ha estudiado que la leche materna tiene menos vitamina D que la leche de vaca de acuerdo a los estudios de Leerbeck y Sondergaard (199), Reeve y cols (200), Edidin y cols (201) en 1980, O'Connor (202), Eugster y cols (203), Pugliese y cols (204), Sill y cols (205), Binet y Kooh (206), Ryan (207), Rosenberg y cols (208). Otro factor que se ha estudiado, sobre todo en las madres de piel oscura, es que estas producen menos vitamina D que las madres de piel blanca, por ello este resurgimiento del raquitismo nutricional en Carolina del Norte, Chapel Hill y en Auckland, para mencionar algunas publicaciones como las

de Kreiter y cols (209), Hartman (210), Blok y cols (211), Biser Rohrbangh (212), Bishop (213), Holick (214), Bell y cols (215) y Krall y cols (216). Pero también la hipovitaminosis D también se ha descrito en los adultos en varias publicaciones, a partir de 1990 (183, 210, 214, 217-222). Es necesario estar alerta por el nuevo resurgimiento de la hipovitaminosis D, tema desconocido para el cuerpo médico y para la población en general.

Durante el invierno, el ángulo del zenith del Sol es más oblicuo y por ello muy pocos fotones de las radiaciones ultravioleta tipo B se extienden a la superficie de la Tierra, esto trae como resultado la poca producción de vitamina D en las latitudes por encima y por debajo de -35° (223-225).

La latitud es otro de los factores que está implicado en una disminución de la síntesis de la vitamina D. A una latitud de 42° N en Boston, las radiaciones solares son incapaces de producir vitamina D₃ en la piel entre los meses de noviembre y febrero. En Edmonton, Canadá, a 52° N este período se extiende entre octubre y marzo. Esto ocurre también en los países del norte de Europa y Asia donde el invierno es extremo y afecta a las personas mayores de 50 años especialmente (176, 177, 178, 182).

En los niños y en los jóvenes, la producción cutánea especialmente en la primavera, verano y otoño, la vitamina D se produce adecuadamente y esta se puede almacenar en la grasa como reserva durante los meses de invierno; en los ancianos la capacidad de producir vitamina D a través de las radiaciones solares se disminuye al igual que su capacidad de almacenamiento durante el invierno, por ello la hipovitaminosis D en estos países. Datos de hipovitaminosis D, también se han informado en España por Aurelio Rapado y Manuel Díaz Curiel (177). Por ello se explica la teoría que propone que la piel se vuelve más blanca a medida que se eleva la latitud, al tiempo que se explica la menor concentración de calcidiol en personas de piel oscura (176, 177, 178, 180).

En algunas ciudades de latitudes más bajas como Puerto Rico, 18° N,

Buenos Aires 34° S y Los Ángeles 24° N, la producción cutánea de vitamina D₃ se produce durante todo el año (180).

Otro factor que puede interferir en la producción cutánea de vitamina D son los bloqueadores solares, con factor mayor de 8, ya que pueden reducir hasta un 95% la producción cutánea de vitamina D₃, por lo que se le puede recomendar a los ancianos, que tienen mayor sensibilidad a la producción de cáncer de piel por acción de las radiaciones solares, que tomen el sol durante 15 minutos, antes de aplicarse el bloqueador solar (177).

La piel tiene gran capacidad para inducir vitamina D. La exposición solar del cuerpo en traje de baño que cause un mínimo enrojecimiento de la piel es equivalente entre 10.000 IU a 25.000 IU de vitamina D oral. Exposición del 6% del cuerpo de una dosis suberitematosa mínima es equivalente a la ingestión de 600 a 1000 IU de vitamina D (192, 226, 227). Así de esta manera, la exposición de dosis suberitematosa a la exposición solar de las manos, brazos, cara y espalda por 2 ó 3 veces por semana es adecuado para satisfacer los requerimientos de vitamina D (192, 214, 227, 228, 229, 230, 231, 232). Un trabajo interesante realizado en Nueva Zelanda por Reid, Gallagher y Bosworth (231) en 1981 con un grupo de residentes en guarderías, expuestos a 15 y 10 de radiaciones solares tres veces por semana les produjo un incremento importante de los niveles de 25(OH). D. Chuck y cols (233) utilizando radiación ultravioleta D en los cuartos de los niños en las guarderías establecieron que los niveles de 25(OH)₂ D₃ eran normales. Iguales resultados encontraron Koutkia y cols (234) con la exposición solar o la radiación ultravioleta B, en pacientes con mala absorción a las grasas y con enfermedad de Crohn, al mantener en forma efectiva un método para prevenir y tratar a los pacientes con deficiencia de vitamina D, como lo demostraron Chick y Huldschinsky (51, 2, 35).

El origen exógeno de vitamina D₂, (ergocalciferol) o D₃ (colecalciferol)

a través de los alimentos como fuente, realmente son pocos y aquellos que son ricos en vitamina D2 o D3 no son de uso común en la dieta. La fuente exógena de vitamina D2 o D3 son los pescados grasos como las anguilas, arenques, jurel, atún, bonito, congrio, salmón, anchoas, caviar, bacalao seco y los aceites de pescado. En menor proporción la leche, el hígado, la yema de huevo y las margarinas, tienen vitamina D2 o D3 (177, 236).

En la Unión Americana y en los países nórdicos se suele enriquecer con vitamina D la leche y sus derivados, cereales, harinas y recientemente zumos de frutas, y así de esta manera se cubren las necesidades de su ingesta. En Argentina, México, Brasil y Colombia ya se encuentran también alimentos enriquecidos con vitamina D (236).

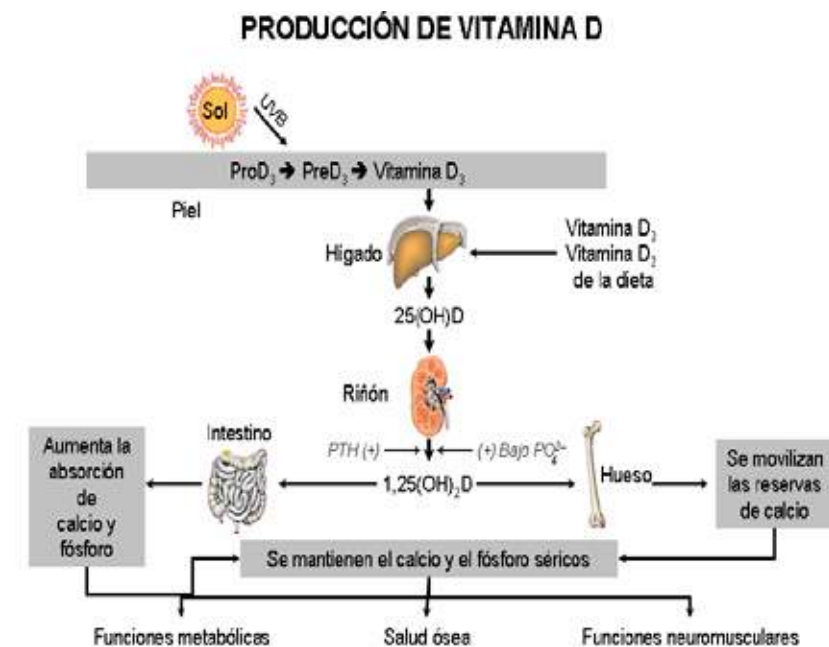
La vitamina D de origen exógeno se absorbe en el intestino por medio de las sales biliares y utiliza los mismos mecanismos para la absorción de otras grasas, tras su incorporación a los quilomicrones y su absorción por vía linfática (176, 177).

La vitamina D3 es transportada al hígado, donde se produce su conversión a 25-hidrocicolecalciferol por la 25-hidroxilasa y posteriormente se produce la hidroxilación en los riñones por la 1α -hidroxilasa y se genera la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, es decir, la forma biológicamente activa de la vitamina D (176-179).

El 25-hidrocicolecalciferol o calcidiol funciona principalmente como una forma de almacenamiento y transporte para el metabolito activo. Se han identificado numerosos factores que inhiben o estimulan la actividad de la 1α -hidroxilasa renal; pero esta regulación está estrechamente asociada a los requisitos fisiológicos, principalmente por la PTH que incrementa la actividad de la enzima. Por ello, resulta evidente, que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no es una vitamina sino una verdadera hormona porque se produce en el organismo y se mantiene bajo un estricto control fisiológico (176-179).

LA ESCUELA DE CALIFORNIA-RIVERSIDE Y ANTHONY W. NORMAN

Anthony W. Norman nació en 1938 en Ames. Hijo de una química y un bioquímico, quienes lo estimularon al conocimiento de las ciencias en general. Estudió química en Oberlin College en Oberlin (Ohio) y se graduó de B.S. en junio de 1959 después de completar su aprobación por la American Chemical Society. Posteriormente se entrenó en Bioquímica en la Universidad de Wisconsin desde septiembre de 1959 hasta agosto de 1963, donde lo asignaron al laboratorio del gran investigador de la vitamina D: Hector DeLuca, de quien recibió ese entusiasmo para el estudio de la vitamina D. Posteriormente fue Silla de Bioquímica del Departamento UC-Riverside desde 1976 hasta 1981 y decano del programa UCR/UCLA Biomedical Sciences Program desde 1981 hasta 1991 (237).



Adaptado de Holick MF Osteoporosis (jul 1998;8(suppl 2):S24-S29).

Para lograr simplificar esta gráfica, los investigadores se tomaron alrededor de 35 años de estudio. En los textos y revistas actuales

APORTES DE ANTHONY NORMAN Y SU SEGUNDO GRUPO

Las primeras publicaciones las realizó al lado de Hector DeLuca en Madison y fue la primera vez que se marcó la vitamina D con una sustancia radioactiva como el tritio y con una actividad específica de [7.2 mC/mmole]; de esta manera en el futuro se podía detectar el destino de la vitamina D *in vivo* (238). Posteriormente, utilizando el método cromatográfico, lograron separar mezclas de vitamina D₂, ergosterol y taquisterol (239). Durante su estadía en el laboratorio con DeLuca, el interés que tenía estaba relacionado con el énfasis para explicar las acciones biológicas de la vitamina D a través de su interacción con las mitocondrias y la liberación de calcio y fosfato, pero esto no explicaba aun los mecanismos de acción de la vitamina D (237). Posteriormente Norman estuvo en Amsterdam con el profesor Slater y realizó un postdoctoral *fellow* con el profesor Paul D. Boyer en el Departamento de Química de la Universidad de California en Los Ángeles (237). Durante la década de 1960, se logró el descubrimiento de la fosfohistidina como una fosfoenzima intermedia. En el laboratorio de Boyer, Norman publica sus primeros artículos en el *Journal of Biology Chemistry*, relacionado con el transporte de calcio en las mitocondrias y su interacción con la fosfohistidina mitocondrial (240, 241). Posteriormente se traslada a California-Riverside al departamento de Bioquímica para continuar los estudios relacionados con los mecanismos oxidativos (OX-phos) relacionados con la vitamina D, como uno de sus objetivos importantes. Hay que destacar que la competencia para estos estudios era nada menos que con sus maestros como DeLuca, E.C. Slater, B. Chance, E. Racker y P.D. Boyer (237).

La tarea que emprendía Norman era titánica, ya que hasta 1963 solo se habían publicado 200 artículos relacionados con la vitamina D, y entre 1970 hasta el año 2000 se han publicado 9.600 artículos, mientras que desde 1990 se publican 950 artículos por año (237). La pregunta de investiga-

ción que llevó a Norman y a su grupo a realizar una serie de aportes relacionados enfatizando que era un esteroide (237) y que fueron su punto de partida es: ¿cuál es la química de la vitamina D y su curso? Al comienzo de la década de 1960, hubo un despertar en el campo de la endocrinología especialmente en la comprensión de los mecanismos moleculares de la acción de las hormonas esteroideas, como el estradiol, con los trabajos de Elwood Jensen (242) y Jack Gorski (243) y el de la aldosterona por Isadore Edelman (244). A través de estos trabajos, la idea de Norman fue relacionar la acción de la vitamina D, parecida a los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas, una idea extraordinaria, ya que se adelantó a la explicación de los mecanismos de acción de la superfamilia de los esteroides a través de un receptor. De esta manera entre 1965-1966 escribe el artículo titulado "The mode of action of vitamin D" que se publicó en *Biologic Review* (245). En 1968 Norman explica que la acción de la vitamina D es como la de los estrógenos, aldosterona y progesterona, a través de un receptor y que a la vez se regulaban los genes de transcripción que estimulan la producción de RNA y proteínas. En estos momentos se estaba desarrollando el conocimiento de ADN, RNA y la biología celular y molecular.

A continuación Norman le sigue los pasos a la vitamina D marcada con tritio y empieza a utilizar pollos deficientes en esta vitamina y analiza cómo es el transporte de calcio intestinal, a través de las trazas de la vitamina D tritiada, cuando se administra una dosis fisiológica. Se observó que la radioactividad en el intestino blanco se encontró en el núcleo o en las fracciones de cromatina de las células. Norman pensó que esto debería ser un producto metabólico de la vitamina D, y al que se encontró en el núcleo, lo denominó metabolito 4B. En el verano de 1967, Norman utilizó el metabolito 4B para analizar la actividad biológica con respecto a la absorción del calcio

intestinal en los pollos deficientes de vitamina D; la respuesta de los experimentos fue gratificante, ya que no solo participaba en la absorción del calcio intestinal sino que era 50 veces más potente que el metabolismo padre. Este metabolismo hijo 4B se identificó posteriormente como $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. Este artículo, “*The Association of a metabolite of vitamin D3 with intestinal mucosa chromatin in vivo*”, se publicó en el *Journal Biologic Chemistry* (246) en 1968 y en él, participaron M.R. Haussler como primer autor y J.F. Myrtle. Dos años después, los mismos autores, publican uno de los artículos clásicos de la historia de la vitamina D, que ellos titularon “Evidence for the biologically active form of cholecalciferol in the intestine”, seleccionado como un “Nutrition classic” y reeditado en 1991 en la revista *Nutrition Review* (247, 248).

Este artículo estimuló en forma importante al grupo de Riverside, tuvo como resultado algún escepticismo en algunos científicos, pero generó con E. Kodicek en Inglaterra y H.F. DeLuca de la universidad de Wisconsin-Madison alguna competencia importante con el descubrimiento del metabolito polar de la vitamina D. Además del trabajo de Norman, Kodicek y DeLuca presentaron evidencia similar de la existencia de un metabolito polar con alta actividad biológica (249-252). La preocupación de los tres grupos de investigadores fue el aislamiento, y purificación química del metabolito 4B y así el año 1971, es un año crucial y muy significativo, ya que los tres grupos publicaron casi simultáneamente sus resultados, Norman y cols (249, 250) en *SCIENCE*, Kodicek y cols (251) en *Nature* y DeLuca y cols (252) en *PNAS*. De esta manera se descubrió la $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ o calcitriol. Dos años antes, Mark Haussler y Norman (253) habían informado el descubrimiento del receptor cromosómico para el metabolismo de la vitamina D en la revista *PNAS*; artículo también seleccionado en 1985 para la revista *Nutrition Review* (254).

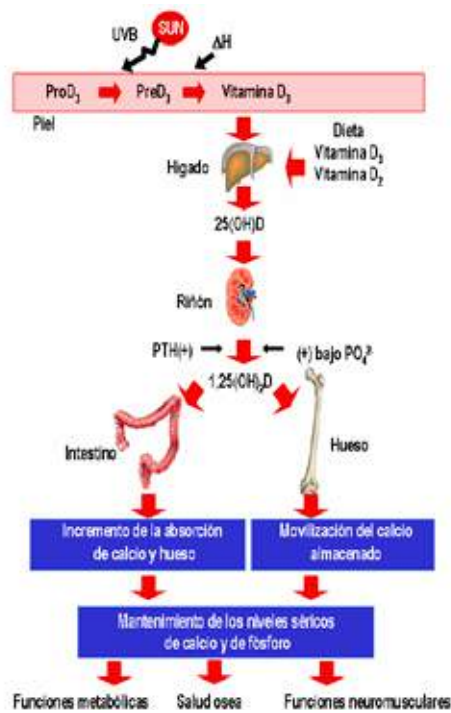


Anthony W. Norman

CÓMO SE ORIGINA LA PRODUCCIÓN DEL CALCITRIOL

En 1969, Norman conoce al profesor Jack W. Coburn, de la División de Nefrología de la Escuela de Medicina de la UCLA, quien entusiasma el interés de Norman hacia la clínica y así se realiza el concepto de la aplicación de las ciencias básicas a la clínica. Uno de los problemas clínicos no resueltos era la enfermedad ósea asociada a la insuficiencia renal. Al conocerse la estructura del metabolito 4B en 1971, el grupo de Norman empezó a producir enzimáticamente el compuesto $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ a través de algunas estructuras de los riñones de pollos; para ello se encargó a June E. Bishop, quien purificó el compuesto $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, que sirvió para tratar los primeros pacientes con insuficiencia renal y la osteítis fibrosa u osteodistrofia renal (255). Durante tres años Coburn, Norman y una serie de investigadores del grupo trataron 60 pacientes con $1\alpha, 25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ producida por June Bishop en el laboratorio de Norman; incluso cinco miembros del grupo de Norman sirvieron de control (256).

Posteriormente, en 1973, Jack Coburn y Norman contaron con la suerte de ser invitados por el Dr. Neil Millar a Nutley, New Jersey, al laboratorio Hoffman-La Roche. Para fortuna conocen al Dr. Millan Uskokovic, quien en ese momento había logrado la primera síntesis química de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (257). Utilizando los datos clínicos de Coburn, Norman y Uskokovic, se presentó a la FDA, para su aval como Investigational New Drug (IND), reprobación que demoró cuatro años en ser aprobada. De esta manera la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ recibió el nombre comercial de ROCALTRON® para ser utilizada en los pacientes con osteodistrofia renal. Diez años después de ser aprobada en USA, se aprobó en otros 17 países y posteriormente se empezó a utilizar en todo el mundo (237).



Este es otro de los esquemas de los mecanismos fisiológicos de la vitamina D que aparecen en los diferentes libros y revistas actuales

CÓMO SE INICIARON LOS WORKSHOP (TALLERES) SOBRE VITAMINA D

En 1973, Norman conoce al Dr. Klaus Schaeffer, un nefrólogo de la universidad Libre de Berlín en Alemania Occidental y al Dr. Hans G. Grigoleit del laboratorio Hoechst en Wiesbaden. De la unión de estos tres amigos nace el concepto para organizar los Talleres sobre vitamina D. Estos talleres se llevan a cabo cada tres años y en ellos participan investigadores de Estados Unidos y Europa Occidental. Al primer taller realizado en Wiesbaden en septiembre de 1974, asistieron 221 científicos. Los primeros siete talleres fueron organizados por Norman, Schaeffer y Grigoleit. A partir del octavo, efectuado en 1991 en París, participaron otros co-organizadores como el profesor Roger Bouillon de la Universidad Católica de Leuven (Bélgica), Monique Thomasset del INSERM de París y Anthony Norman. Estos talleres se continúan realizando.

CÓMO SE DESCUBRIÓ EL RECEPTOR DE LA $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Durante la década de 1980, el dogma relacionado con el receptor de las hormonas de la superfamilia de los esteroides, era que se encontraba en el compartimiento citoplasmático y no estaba ocupado, después de ligarse a través del ligando, el receptor sufría una activación y se trastocaba hacia el núcleo (258). El grupo conformado por Willi Hunziker, Marian Walters, June Bishop y Norman observó que el receptor de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no se comportaba como el receptor de las hormonas esteroideas, sino que se encontraba en forma fisiológica en el 90% del núcleo y no se observaba que estuviese unido. Así, se publicaron dos artículos: uno en 1980 y otro en 1983 (259, 260). Un año después, Welshons y cols (261), King y Greener (262) en la revista *Nature* demostraron los mismos resultados que el grupo de Norman, pero con el receptor estrogénico a nivel nuclear y además, no ocupado. El

artículo de Norman y cols relacionado con el receptor de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ generó a los editores del *Journal Biologic Chemistry* varias inquietudes debido a que este grupo estaba cambiando el dogma que existía sobre el receptor de las hormonas esteroideas (237).

CÓMO SE DESCUBRE LA CALBINDINA-D

Uno de los problemas complejos era cómo se realizaba el transporte intestinal de calcio a nivel intestinal a través de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Un discípulo de Norman, John Putkey, vio cambios en la composición proteica y en el interior de las estructuras de la fluidez de la membrana lipídica y del borde en cepillo del intestino de los pollos, observaciones que se plasmaron en varias publicaciones, hasta conseguir en 1983 (263-265) la clonación de la calbindina-D. Posteriormente se demostró que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inducía la síntesis de la calbindina-D, proteína que participa en forma dinámica en la translocación del calcio a través de las células epiteliales intestinales (266).

RECEPTORES DE LA $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ EN OTROS TEJIDOS

En las décadas de 1970 y 1980, se fueron conformando otros grupos de investigación en el campo de la hormona D, ya que se había descrito el receptor de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y se empezó a consolidar y comprender a nivel bioquímico y molecular el sistema endocrino de la hormona D. Se pensaba que la actividad biológica de esta hormona solo se limitaba al intestino, hueso y riñones. Este concepto empezó a modificarse con el descubrimiento del receptor de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, al demostrarse la presencia del receptor de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el páncreas por Sylvia Christakos en 1981 del grupo de Norman (267); de esta manera se generó otro concepto: la distribución del receptor nuclear para $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en diferentes tejidos y que la respuesta biológica a la hormona D [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] puede ocurrir en cualquier célula que tenga un receptor nuclear (237).

OTRAS FUNCIONES DE LA HORMONA D

En el descubrimiento del receptor de la hormona D en el páncreas, se planteó la posibilidad de nuevos mecanismos fisiológicos, de esta forma Norman y Gerald M. Grodsky de la Universidad de San Francisco observaron que la deficiencia de la hormona D, alteraba la secreción de insulina en respuesta a un secretagogo (268). Con Seizo Kadowaki y con Cristina Cade demostraron que la secreción de insulina no era debido a la hipocalcemia causada por la deficiencia de la hormona D, sino que al administrarse la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, podría restaurarse la secreción de insulina en respuesta a un secretagogo en las ratas deficientes de la hormona D (269-272).

FLEXIBILIDAD DE LA HORMONA D

Desde 1972, Norman y el profesor William H. Okamura del Departamento de Química de la Universidad de California-Riverside, autoridad mundial en la química de la vitamina D, realizaron varios estudios colaborativos dedicados al estudio de la estructura y función de los metabolitos y análogos de la hormona D. Entre los trabajos que realizaron demostraron que la estructura conformacional de la hormona D era bastante flexible y por ello sus funciones biológicas tan diversas, ya que la topología de la hormona D tiene varias formas en solución, que es diferente a la única forma de las hormonas esteroideas clásicas. Estos artículos se publicaron en *Science* y *PNAS* en 1974 (273, 274).

Una estructura flexible se debe a: 1) la estructura del anillo de ciclohexano-A que puede girar fácilmente de acuerdo a la orientación $1\alpha\text{-OH}$ a nivel ecuatorial y axial miles de veces por segundo; 2) la rotura a nivel del carbón simple 9,10 que genera la vitamina D y sus metabolitos, permitiendo girar 360° alrededor del carbón 6,7; 3) el carbón 8 de la cadena lateral. Esto permite que la unión de la hormona D y su receptor se pueda adaptar en los diferentes tejidos (275, 276).

OTROS METABOLITOS DE LA HORMONA D

Hasta 1975 se conocía que la hormona padre o la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ era la única encargada de la respuesta biológica a pesar de que se conocía la existencia de por lo menos 20 a 25 metabolitos. Con la profesora Helen L. Henry empezaron a considerar que el segundo metabolito dihidroxilado producido en el riñón, el 24R, 25-hidrovitamina D3 [$24\text{R}, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$] tenía que tener alguna función a nivel renal. Al estudiar Henry y Norman la 25(OH) D- 1α hidroxilasa a nivel mitocondrial demostraron que tenía un grupo heme en el citocromo P-450 y que esta enzima estaba presente en el riñón de todos los vertebrados y el papel que desempeñaría en la regulación del metabolismo de la 25(OH) D3 y su conversión en $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (277-281). Después de estudiar los pollos y seguirlos durante un tiempo observaron que los huevos fértiles de los pollos que recibieron los dos metabolitos participaban en la madurez del huevo y en la madurez sexual de los pollitos, artículo que se publicó en *Science* en 1978 (282). Posteriormente Norman y Eun-Gyoung Seo describen el receptor de la $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el callo de una fractura de la tibia del pollo; además, plantearon en un artículo publicado en 1997 la posibilidad que los dos metabolitos, la $24\text{R}, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ son necesarias para conservar la integridad normal del hueso y la cicatrización de las fracturas tibiales del pollo (283, 284).

CÓMO SE DESCRIBE LA TRANSCALTAQUIA

Hasta 1984 se consideraba que la respuesta biológica de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, era exclusivamente a través de su interacción con el receptor nuclear VDR. Norman y dos posdoctoral *fellow* Ilka Nemere y Yoshio Yoshimoto publican un artículo que titularon "*Calcium transport in perfused duodena for normal chicks in within 14 minutes of exposure to $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$* ", Ilka y Norman acuñaron una nueva palabra (transcaltachia-transcaltaquia)

que quería significar la rápida estimulación hormonal del transporte del calcio intestinal. De esta forma se genera otro dogma: la respuesta rápida a la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que fue demostrada también por otros investigadores concluye que esta estimulación rápida del transporte de calcio intestinal no está mediado por el receptor VDR nuclear, así se genera el concepto de absorción genómica y si no media el receptor es la no genómica o transcaltachia (237, 285, 286).

El interrogante a esta observación era si existía la posibilidad de un segundo receptor, debido a la flexibilidad de este receptor. Bill O. Kamura y otros investigadores, purifican una proteína que se une a la $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la membrana basal lateral del epitelio del intestino del pollo y que tiene la relación con la transcaltachia. O. Kamura, Norman y cols (287) sintetizan el análogo 6-5cis o la 1,25-dihidroxipentadeuterio-previtamina D3 que tiene una sola forma, es una agonista para la repuesta rápida y no interactúa con el receptor nuclear VDR.

PAPEL INMUNOLÓGICO DE LA HORMONA D

Barbour Coburn, Slatopski (de origen argentino), Norman y Horts publicaron en 1981 en el *New England Journal of Medicine*, un artículo sobre un caso de hipercalcemia en un paciente anéfrico con sarcoidosis que producía altos niveles de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y por ello los niveles altos de calcio. Esto planteó la posibilidad de una producción no renal de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y posiblemente generada en los macrófagos (288). Con Helmut Reichel y H. Philip Koeffler, profesor de oncología de la UCLA, empezaron a estudiar el metabolismo de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en los macrófagos humanos activados. Para ello utilizaron el gama interferón y estimularon los macrófagos alveolares y los derivados de la médula ósea. Para sorpresa de los investigadores encontraron un incremento in vitro de los niveles de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Con ello

demonstraron que el sistema endocrino de la hormona D también requiere un sistema paracrino operativo en los macrófagos para producir $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (237, 289).

Entre 1986 a 1996 con Bill Okamura, Helen Henry, Phil Koeffler y Norman organizaron un trabajo colaborativo con el NIH para identificar algún medicamento para el tratamiento de la leucemia, debido al efecto de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las células hematopoiéticas, y de acuerdo a un trabajo que realizó Norman con Phil Koeffler y Munker en el que demostraron proliferación clonal y diferenciación de las células mieloides humanas (290). El objetivo del grupo era estudiar un análogo de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que inhibiese la proliferación de las células leucémicas sin ocasionar hipercalcemia. Utilizaron un análogo desarrollado por Milan Uskokovic, el compuesto $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -16-ene-23-yne D3 o [Ro-23-7553] conocido como el análogo V (291). Se realizaron algunas publicaciones en 1990 en *Cancer Research* (291) en la que se observa un aumento en la sobrevivencia de los ratones leucémicos (292). En 1994 una compañía de biotecnología selecciona el análogo V como el candidato para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, pero la compañía entra en una crisis financiera y no se pudieron llevar a cabo los estudios con el análogo V (237).

ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

Uno de los investigadores básicos que se preocupó por transformar la endocrinología clásica por la endocrinología molecular fue Anthony Norman, con él este avance se logró hacer, y con la colaboración del profesor Gerry Litwack del Jefferson Medical School, escribieron entre 1979 y 1986, 18 capítulos, es decir, 3 capítulos por año en un libro que se denominó *Hormones*. La segunda edición mejor revisada y actualizada se publicó en 1997. En este libro se recopila todos los desarrollos de la endocrinología

molecular como un sueño plasmado después de trabajar durante más de 30 años en el campo de la hormona D (237, 293).

A continuación describiremos en una forma más amplia la participación de otros grupos en las diversas etapas del conocimiento y desarrollo de la hormona D.

ORIGEN DEL CALCIDIOL Y CALCITRIOL

Entre los artículos que precedieron el descubrimiento del calcidiol y del calcitriol se encuentra el de Windaus y cols (101-102) en 1936, y el de Schenck (103) en 1937 quienes aseguraban que la vitamina D actuaba en el organismo sin ninguna modificación. Esta aseveración se reforzó con los trabajos de los investigadores de Cambridge, Cruickshank y Kodicek (104-105) quienes aseguraban que la vitamina D se metabolizaba antes de ejercer su función, al administrar dosis nocivas de vitamina D y observar que solo un 20% se metabolizaba y el resto de las dosis se encontraban en forma inactiva, pero capaz de inducir calcificación; por ello concluyeron que la vitamina D se debía metabolizar a productos inactivos (139).

En 1955 Kodicek y sus colaboradores (105, 294, 295) sintetizaron la vitamina D₂ pero por la baja actividad específica del material que se utilizó de tipo radioactivo, no lograron detectar biológicamente metabolitos activos de la vitamina D. Después de mejorar el tipo de material radioactivo y lograr la síntesis química de la vitamina D radioactiva en forma más específica, se logró un gran avance científico para entender el papel de los metabolitos polares de la vitamina D, especialmente por el grupo de Wisconsin, Norman y DeLuca (238, 296) en 1963-1964; Neville y DeLuca (297) en 1966; Lund y DeLuca (298-299) en 1967; Imrie, Neville, Snellgrove y DeLuca (300) en 1967, DeLuca, Weller, Blunt, Neville (301) en 1968, quienes demostraron que este material biológico, marcado a dosis fisiológicas reveló en forma

concluyente que la vitamina D en efecto se metabolizaba a metabolitos activos biológicamente, y se lograba detectar en sangre, hígado, hueso, intestino y riñones.

El primero de estos metabolitos fue identificado por Fraser y Kodicek (302-304) en 1965, 1966 y 1970, por Lund y cols (298, 299) en 1967-1970 como un ester de la vitamina D y ácidos grasos de cadena larga. El segundo de los metabolitos, es menos polar que la vitamina D₃, es biológicamente activo y permanece no identificado. En la columna de ácido silícico se logró identificar como el pico VI, con actividad biológica como la vitamina D utilizada, pero actuando mucho más rápidamente en la absorción intestinal de calcio. Además, este pico VI contiene una forma activa metabólicamente o una forma activa de la vitamina D, como lo plantearon Mor II, Lund, Neville y DeLuca (305) al introducir el método cromatográfico, lo que facilitó el aislamiento del metabolito principal de la sangre y se identificó como 25-OH D₃ o Calcidiol por Blunt, DeLuca y Schnoes (306) en 1968, y por Blunt, Tanaka y DeLuca (307) en 1968. Un año después este mismo grupo lo sintetizó químicamente (308), y Ponchon, Kennan y DeLuca, en tres artículos publicados en 1969 confirmaron que la 25-OH D₃ se sintetiza principalmente en el hígado (309-311).

En ese mismo año Horsting y DeLuca (312) utilizando segmentos de hígado perfundidos, demostraron que existía un sistema enzimático a nivel hepático que produce la 25-hidroxilación. Este sistema de hidroxilación es único y no es bloqueado por mezclas de monóxido de oxígeno y de la difenilparafenilendiamino.

La 25-OH D₃ o calcidiol, es cerca de 4 veces más efectiva que la vitamina D₃, incrementa rápidamente la absorción intestinal del calcio e induce mayor movilización del calcio óseo.

CALCITRIOL

La síntesis del calcidiol por Blunt y DeLuca (306-308), permitió preparar y marcar la 25-OH D₃ en las posiciones 26 y 27, que demostraron que este compuesto se metaboliza rápidamente a un material menos, y más polar. Los compuestos menos polares representaban ésteres de la 25-OH D₃, pero los metabolitos polares que aparecían en la columna del ácido silícico en los picos V y VI se acumulaban rápidamente en el intestino, huesos y en otros tejidos. Haussler, Myrtle y Norman (313) en 1968; Ponchon y DeLuca (309-311) en 1969, Lawson, Wilson y Kodicek (172) en 1969, en ese orden, demostraron la existencia de un metabolito de la [³H] vitamina D₃ más polar que la 25-OH D₃, que incrementaba el transporte intestinal del calcio.

El grupo de Cambridge, en el laboratorio de Kodicek (294, 295, 314) disponían, de la vitamina D₃ marcada con tritio en la posición 1 α , al realizar los diferentes experimentos. Los investigadores observaron que el tritio en la posición del carbono-1, se perdía completamente en un metabolito que aparecía en el intestino. Esta pérdida del tritio, le hizo pensar a Lawson, Wilson y Kodicek (172) en 1969 en un metabolito importante de la vitamina D en el intestino, y que está comprometido en la modificación de la posición del carbono 1. Ponchon y DeLuca (309-311) detectaron este metabolito a nivel del hueso y del intestino, pero su actividad biológica no se logró definir en esa época, debido a que no se disponía de tecnología más avanzada, solo el laboratorio utilizaba la columna de ácido silícico, pero Holick y DeLuca (315) introducen la cromatografía de Sephadex LH-20 y la Sephadex G-25, y así de esta manera fue posible clasificar los compuestos polares que se encontraban en el pico V de las muestras de sangre.

Como se mencionó anteriormente, el grupo de Kodicek (294, 295, 314) logró demostrar, que la pérdida del hidrógeno en el carbono-1, sugiere la introducción de un oxígeno en esta posición. Esta sustancia deficiente en tritio, se detecta especialmente en el núcleo de las células intestinales, óseas

y renales. Este grupo logra demostrar que la hidroxilación final del carbono-1, ocurre a nivel renal y se forma la 1,25 D.H.C.C del 25-HCC, como se demostró en 1971 en la publicación de *Nature* por Lawson, Fraser, Kodicek, Morris y William (173). Así de esta manera, dos escuelas importantes, la de Wisconsin liderada por DeLuca (316-318) descubre la 25-HCC o calcidiol, cuya enzima 25-hidroxilasa es una enzima microsomal y la 1α hidroxilasa para la 25-HCC, se encuentra en el riñón a nivel mitocondrial, originando el compuesto 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) o calcitriol, cuyo descubrimiento fue liderado por la escuela de Cambridge (302-304) especialmente por Kodicek, desde 1970 cuando Fraser y Kodicek demuestran que este compuesto deficiente en tritio se sintetiza exclusivamente en el riñón.

Con la metodología que logran implementar Holick y cols (315-317) utilizando la columna de sephadex G-25, se pudo identificar también el compuesto polar de la vitamina D del intestino. Utilizando la anterior tecnología, la espectrometría de masa y algunas reacciones químicas, se logró establecer la estructura del metabolito, también por este grupo, como la ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). La configuración α de este compuesto la realiza un año después este mismo grupo por Semmler y cols (319); otro grupo como Haussler, Boyce, Littledike y Rasmussen (320) en 1971 demuestran que la ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) actúa más rápidamente que la 25-OH D3 para iniciar el transporte del calcio intestinal; iguales observaciones las hacen Myrtle y Norman (249) en 1971 y Omdahl y cols (321, 322) en 1971 y 1972. En ese mismo año Tanaka y DeLuca (323,324) demuestran la movilización del calcio de los huesos a través de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Finalmente se documenta claramente que el riñón es el sitio de la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ya que ratas nefrectomizadas y deficientes en vitamina D, no responden a la 25-OH-D3 a dosis fisiológicas, pero sí responden a dosis $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, por lo que se demuestra que este compuesto es el metabolito final de la vitamina D como lo concluyen Boyle y cols (325,326) en 1971, 1972 y Holick y cols (317, 318) en 1972.

OTROS METABOLITOS DE LA VITAMINA D

Los otros metabolitos de la vitamina D3 que se lograron aislar e identificar fueron la 24,25-dihidroxitamina D3 [$24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$] y la 25,26-dihidroxitamina D3 [$25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Inicialmente la [$24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$] fue identificada como $21,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ por Suda y cols (327-329) en 1970; posteriormente se logró demostrar que este metabolito es sintetizado por el riñón, especialmente en animales con una dieta rica en calcio y con cantidades normales en calcio. En otras circunstancias se puede sintetizar la $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, cuando se reduce la síntesis de la $21,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las mitocondrias renales.

En ratas deficientes de vitamina D, se ha logrado observar un incremento de la síntesis de la $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este metabolito tiene cierta actividad en la movilización del calcio óseo e incrementa ligeramente la actividad del transporte del calcio intestinal. La $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ es el segundo metabolito de la vitamina D que se encuentra en el líquido extracelular y en los tejidos de los animales.

La $24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ se aisló del plasma de los cerdos, al administrar una D3 por Suda y cols (327) en 1970; también se ha logrado demostrar en el plasma de los pollos y en las ratas, cuando se administran dosis fisiológicas de la vitamina D. Tiene poca actividad biológica en la movilización del calcio de los huesos o en la absorción intestinal del calcio.

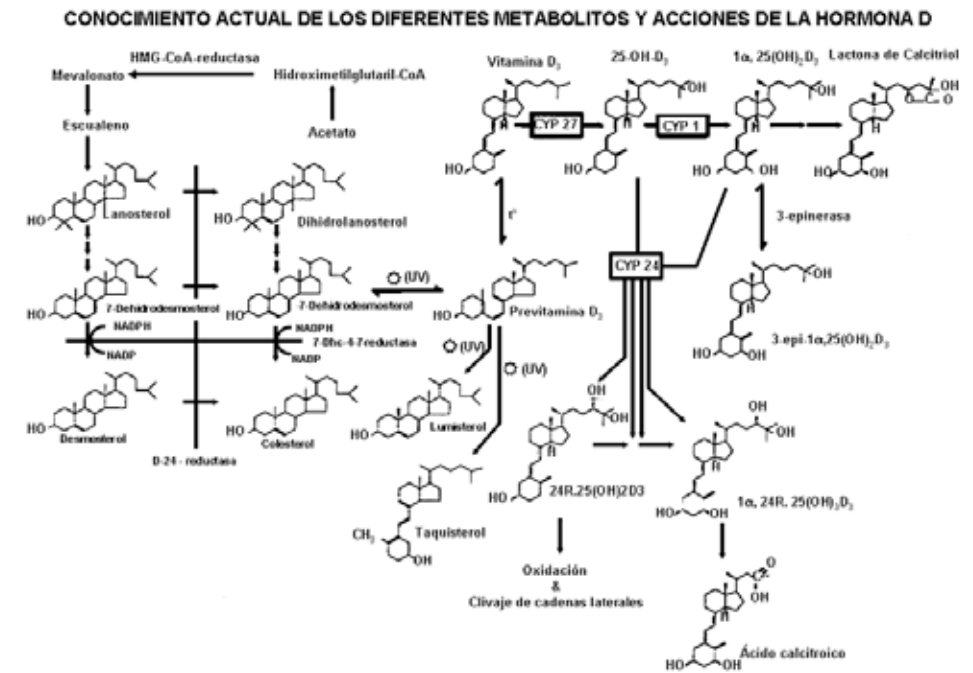
Tanto la 25(OH)D y la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sufren 24-hidroxilación para formar la 24,25-dihidroxitamina D [$24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] y la 1,24,25-trihidroxitamina D respectivamente. Aun cuando se han identificado más de 40 metabolitos de la vitamina D, solamente la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ha demostrado ser la más importante para casi todas las acciones biológicas de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio y el metabolismo óseo, y los metabolitos, $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $25,26(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la $1,24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se consideran inertes desde el punto de vista biológico.

EL SISTEMA ENZIMÁTICO C Y P

La vitamina D se puede generar a través de los nutrientes que es transportada vía quilimicrones del intestino, vía linfática al hígado, mientras que la vitamina D que se obtiene de la piel se transporta principalmente por una proteína parecida a la albúmina (DBP) (176, 178, 236, 330, 331). Uno de los mecanismos fisiológicos que tienen los seres humanos cuando se exponen a una excesiva exposición a la luz ultravioleta es degradar la previtamina D en lumisterol o taquisterol y otros esteroides que están exentos de actividad de la vitamina D y cuando existe la ausencia congénita de la enzima funcional 7-dehidrocolesterol-7- Δ -reductasa se produce una enfermedad grave denominada el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, en la que existe una deficiencia de colesterol y una excesiva producción de 7-dehidrocolesterol que genera un desarrollo cerebral anormal y malformaciones tisulares como paladar hendido y la sindactilia; al llegar la vitamina D de los nutrientes o de la piel al hígado y en otros tejidos, la vitamina D₃ se metaboliza a 25-OHD, probablemente por la enzima CYP 27 (176, 179, 182, 133, 334, 335, 336).

Este esteroide 27-hidroxilasa (EC 1.14.13.15) es una enzima multifuncional responsable de la 27-hidroxilación del colesterol y de los precursores de las sales biliares como 5 β -colestano-3 α -7 α -12 α -triol como la función importante y la 25 ó 24-hidroxilación de la vitamina D₃ o D₂, respectivamente como la función menor (335).

Esta enzima es codificada por un gen localizado sobre el cromosoma 2, pero su regulación y estructura del promotor no ha sido estudiada en detalle (176). Esta enzima se puede encontrar en otros tejidos diferentes al hígado, como el duodeno, glándula adrenal, pulmones y macrófagos. Leitersdorf y cols (337) en 1994 describieron una anomalía genética asociada a una deficiencia de la CYP27 caracterizada por una xantomatosis cerebrotendinosa, que se caracteriza además de lo anterior por una sobrecarga



Tomado de Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaeert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. Osteoporosis Int. 1998 (suppl); 8: S13 - 19

de colesterol, aterosclerosis prematura y fracturas óseas por la presencia de huesos "osteoporóticos" asociada a bajos niveles circulantes de 25-OHD. Actualmente se encuentra en estudio la proteína sérica multifuncional DBP, codificada por un gen en el brazo largo del cromosoma 4 en el humano. A esta proteína se le están analizando otras funciones (176).

La 25-OHD necesita promover otras funciones biológicas antes de ser capaz de interactuar con su receptor. Otra enzima crítica es la 25-OHD-1 α -hidroxilasa, que se encuentra localizada principalmente en el riñón, pero puede ser activada en otras células no renales como en los monocitos después de activarse por el γ -interferon y la estimulación antigénica. Por lo tanto no solo en el riñón se encuentra la enzima 25-OH-D-1 α -hidroxilasa, sino también en los monocitos y se han detectado otras enzimas, que han sido iden-

tificadas y clonadas por el grupo de Montreal por St-Arnaud y Glorieux (338) y por Kato (331) en Tokio. Este gen de la CYP1 se encuentra localizado en el cromosoma humano 12q 13. Al parecer Kato (331) demostró una mutación de la CYP, que es responsable en el humano del raquitismo tipo I dependiente de la vitamina D. Otra hidroxilación alternativa de la 25-OH-D puede ocurrir en el carbono 24 por otro sistema enzimático multifuncional como la CYP24 localizada en el cromosoma humano 20q 13 (176).

Esta enzima CYP24 no solo cataliza la 24-hidroxilación, sino que también puede inducir una deshidrogenación en los metabolitos de la vitamina D, como la 24,25-(OH)₂D y el 23-hidroxilato 24-keto metabolitos de la vitamina D (176). También se ha descrito una alteración genética de la CYP24 en el ratón por el grupo de Montreal liderado por St-Arnaud en los ratones, ya que estos tienen un desarrollo prenatal normal, pero posteriormente tienen una alta mortalidad relacionada a una toxicidad de la 1,25-(OH)₂D (176, 338). Este sistema CYP y los metabolitos de la vitamina D, apenas es un comienzo de lo conocido; es posible que existan otros mecanismos aun no conocidos, que pronto se puedan dilucidar.

La segunda enzima que se logró clonar, a través de las mitocondrias del tejido renal después de la 25-hidroxilasa, fue la 24-hidroxilasa. Después de establecer una librería de cDNA del tejido renal de la rata en 1991 (339). En 1993, se logró clonar la enzima y se estableció el promotor del gen entre 1993 y 1995 en el humano, y que la P450C24 puede catalizar la 24-hidroxilación de la 25ODH y de la 1,25(OH)₂D (340,341). Esta fue la primera evidencia que todas las P450s mitocondriales están muy relacionadas y la enzima P450C24 puede inducir la conversión de 1,25(OH)₂D a 1,24,25(OH)₃D. Por lo tanto, el catabolismo de la 1,25(OH)₂D está estrechamente regulado por la enzima CyP24, la cual cataliza la 24, hidroxilación de la hormona, a varios productos de oxidación, que incluye la 1 α ,24,25-trihidroxi vitamina

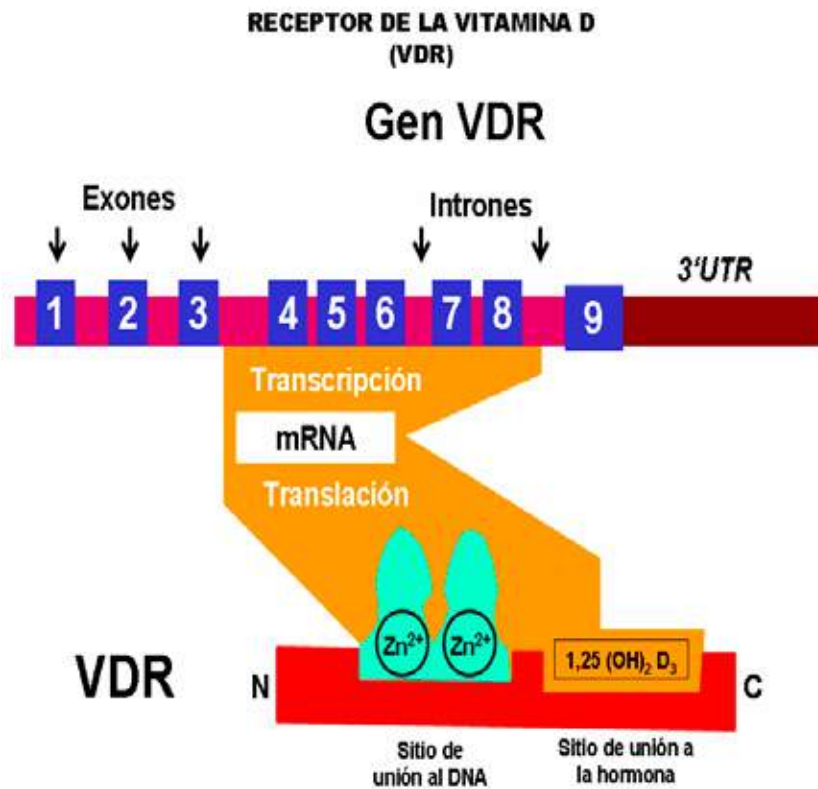
D, la que al parecer se considera un metabolito biológicamente inerte (340-343).

Lo trascendental de este sistema enzimático CYP, son los pasos que está realizando el laboratorio Roche Holding AG en el estudio de los medicamentos "personalizados", al estudiar el Amplichip CYP450, que se puede encargar de analizar cómo responderá un paciente al utilizar fármacos anti-depresivos, o codeína. Por lo tanto el futuro de los chips CYP450 u otros es bastante halagüeño.

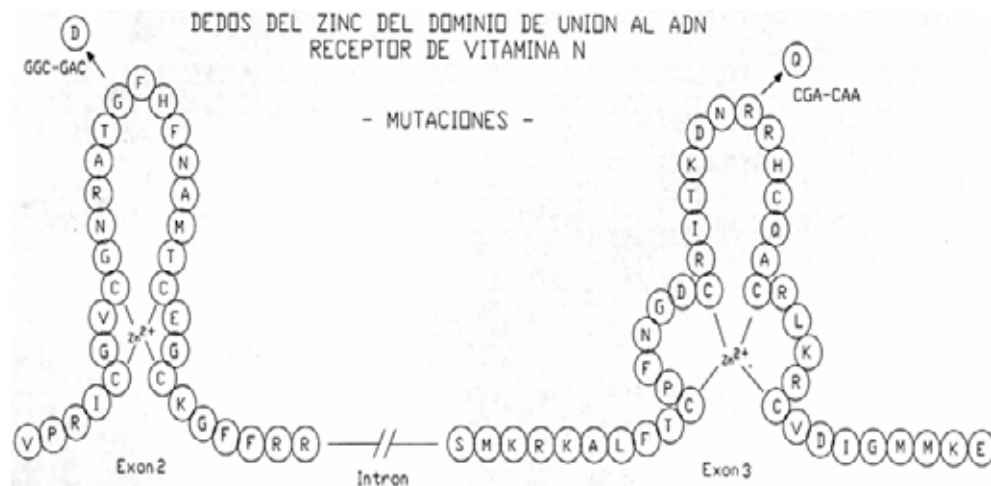
EL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR)

Al metabolizarse la vitamina D, esta es dihidroxilada y se hace un poco más hidrofílica, pero la hormona sigue siendo lipofílica y por ello actúa como si fuese una hormona esteroidea. El mecanismo es similar a los estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea, es decir, las células blancas para la vitamina D, contienen un receptor nuclear para la vitamina D (VDR); para la 1,25(OH)₂D₃, este receptor tiene una afinidad 1000 veces mayor para unirse a la 1,25(OH)₂D₃, comparada con la 25(OH)D y de otros metabolitos dihidroxilados de la vitamina D. Al interactuar la 1,25(OH)₂D₃ con el VDR, causa activación de la transcripción de genes específicos, cuyos productos están comprometidos en la estimulación de respuestas biológicas, algunas de estas funciones aun no se conocen, pero sí se conoce que el VDR forma un complejo con el receptor X del ácido retinoico (RXR) y se conforma un complejo heterodimérico con la 1,25(OH)₂D₃. Una vez que se conforma este complejo heterodimérico (1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR) se fosforila el VDR e interactúan con los elementos de respuesta de la Vitamina D (VDRE), ocasionando un aumento o una inhibición de los genes de la respuesta de la vitamina D, como la 25(OH)D-24-hidroxilasa(24-ohasa) (176, 344-347).

De todas maneras la interacción genera e induce la transcripción de



Modificado de Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int.* 1998 (suppl); 8: S13 - 19



una serie de genes e induce la síntesis de nuevos mRNA para producir una serie de proteínas. Las proteínas mejor caracterizadas producidas por osteoblastos son la osteocalcina, la osteopontina, y la fosfatasa alcalina. En el intestino se produce la proteína unida al calcio (CaBP). La estructura del receptor de la vitamina D (VDR) está conformada por nueve exones, la cual tiene un dominio unido al DNA en la región N-terminal y un dominio que se une a la hormona en la región C-terminal (176, 344-347).

Se ha identificado que las mutaciones que se producen en los exones específicos, causan resistencia a la 1,25(OH)₂D₃, causando una especie de raquitismo dependiente de la vitamina D, tipo II (348). Se han descrito mutaciones en los exones y en los intrones que pueden señalar un polimorfismo en los genes del VDR, estos son importantes en la transcripción de los mRNA del VDR. Hay algunas evidencias que estos polimorfismos pueden generar respuestas diferentes a la 1,25(OH)₂D₃ en el intestino y en los huesos, por ello juegan un papel en la masa ósea pico y en el desarrollo de la osteoporosis. Algunos estudios como el de Morrison y cols (346) en 1994 demostraron que los genotipos homocigotos para el VDR como los alelos bb, TT tienen mayor densidad mineral ósea, pero Hustmyer y cols (347) en el mismo año no encuentran esta asociación.

SISTEMA ENDOCRINO DEL CALCITRIOL

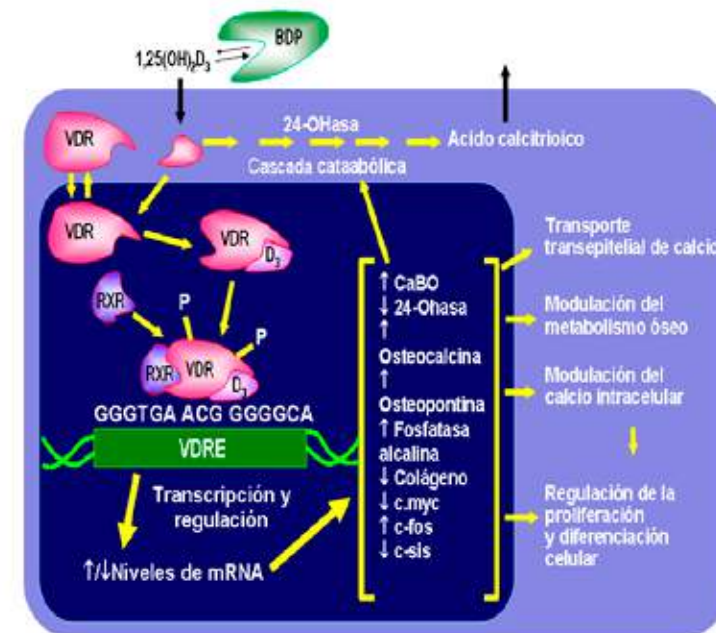
La 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, es una hormona esteroidea, por lo tanto actúa a nivel del intestino a través de una vía genómica, parcialmente se describió al ligarse la hormona a un receptor. El complejo 1,25(OH)₂D₃-VDR (hormona D-receptor de la vitamina D (VDR) al unirse, se une a una serie de secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de mRNA específicos que controlan la síntesis de proteínas específicas como (la fosfatasa alcalina, osteocalcina, la osteopontina y en el intestino la cal-

bin-dina-D. Esta última promueve la absorción de calcio por difusión facilitada por el ligamiento del calcio en el borde en cepillo (superficie luminal) que se incorpora a través de los canales del calcio o transportadores. Posteriormente ocurre el traslado del complejo calbindina-D (176) calcio a la membrana basal, donde se transfiere el ion calcio a una bomba CaATPasa que lo lleva a la circulación. Aun cuando el mecanismo exacto por lo cual la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ altera el flujo del calcio a través de las células absortivas intestinales no es conocida, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la producción y actividad de varias proteínas en el intestino delgado, como la calbindina-D, la fosfatasa alcalina, la CaATPasa de baja afinidad, la actina del borde en cepillo, la calmodulina y las proteínas del borde en cepillo de 80 a 90 Kda, siendo la calbindina-D inducida por la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ una de las principales proteínas responsables para la alteración en el flujo de calcio a través de la mucosa gastrointestinal (176, 178, 179, 181).

Cuando se administra la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por vía intravenosa a animales deficientes de vitamina D, se produce una respuesta bifásica, una rápida a las 2 horas con un pico a las 6 horas y una respuesta tardía a las 12 horas, con un pico a las 24 horas; lo que sugiere que existen varios mecanismos implicados en la absorción intestinal del calcio. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ además incrementa la absorción de fósforo, pero la mayor absorción ocurre en el yeyuno, ileon; la de calcio, ocurre principalmente en el duodeno, aun cuando tanto el calcio como el fósforo se absorben a nivel del intestino delgado. La absorción del calcio intestinal tiene cierto control modulador a nivel citosólico, pero además se induce una serie de protooncogenes como el C-mic, C-fos y C-sis, especialmente incrementa la síntesis de la C-fos e induce una regulación de la proliferación y diferenciación celular. Estas dos funciones se observan de 1 a 2 horas después de la unión hormona-receptor; esta diferenciación y proliferación celular se traduce en un mejor perfeccionamiento

de las funciones de las células de las microvellosidades. Como conclusión de las diferencias funcionales del calcitriol al incrementar la síntesis de calbindina-D, esta aumenta el transporte transepitelial del calcio, la osteopontina induce una modulación del calcio intracelular y al incrementar la actividad de la 24-hidroxilasa, esta regula el metabolismo óseo (176, 178, 179, 181, 344, 345).

RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y MECANISMOS INTRACELULARES



Modificado de Bouillon R., Carmeliet G., Daci E., Segaert S., Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. Osteoporosis Int. 1998 (suppl); 8: S13 - 19

TRANSCALTAQUIA

Uno de los artículos clásicos de Norman (348) en 1990, es la descripción de la transcaltaquia que es el efecto de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sobre el efecto no genómico que en transporte activo de calcio involucra la apertura de los canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana intestinal,

transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de microtúbulos, que ocasionan el tráfico rápido del calcio. A través de estas vesículas transportadoras de la vía no genómica se encuentra el citosol, y solo difiere del receptor del núcleo, en que el dominio proteico diferencia los procesos que participan en la absorción del calcio. Esto representa el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen al crecimiento esquelético como la homeostasis del calcio a nivel intra y extracelular. Existe gran variabilidad en su ingesta, que oscila en el hombre entre 300-150 mg/día, relacionado a su vez con las necesidades fisiológicas como el crecimiento, pubertad, adultez, gestación, lactancia, menopausia y andropausia, en la que $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene un papel importante en los huesos (176, 348, 349).

La función del calcitriol en los huesos es aumentar la movilización del calcio almacenado, especialmente cuando el calcio de la dieta es inadecuado para mantener el calcio sanguíneo en rangos normales. Uno de los investigadores en este campo ha sido Clic, que en el libro De Prot., Beeper y Burgués (155) publicado en 1995 describe cómo la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induce a las células primitivas o STEM cell en la médula ósea para que se produzca un proceso de diferenciación hacia osteoblastos. Una vez estas células se maduran, los osteoclastos pierden su capacidad para reconocer la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pero los osteoblastos sí tienen receptores para la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y de una manera indirecta, los osteoblastos producen una serie de citoquinas sensibles al osteoclasto, que le permite regular indirectamente la actividad osteoclástica.

Los osteoblastos maduros poseen receptores nucleares para la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y por ello esta hormona incrementa la expresión de fosfatasa alcalina, osteopontina, osteocalcina y una serie de citoquinas, cuyos efecto biológico importante es la mineralización ósea (176). A pesar de la exis-

tencia de muchos artículos en los que se asigna un papel importante a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el proceso de la mineralización del hueso, dos de los más grandes estudiosos de la vitamina D como DeLuca (178) y Holick (180), no han logrado demostrar evidencias claras en las cuales el calcitriol participa en este proceso; pero sí está también documentado el papel del calcitriol en promover la mineralización a través de la reserva del osteoide por los osteoblastos al lograr mantener la concentración extracelular de calcio y fósforo en los rangos normales y el depósito de hidroxapatita en la matriz ósea.

Entre los genes dependientes del calcitriol que participan en la homeostasis mineral, se encuentra la calbindina-D para el transporte de calcio y fósforo; la bomba CaATPasa en la membrana plasmática, la osteocalcina en la síntesis de la matriz proteica del hueso, los genes de la $\alpha\beta_3$ integrina, en la diferenciación de los osteoblastos; el gen del receptor VDR en el metabolismo y sensibilidad de la vitamina D. En los riñones participan otros genes relacionados con el calcitriol, entre los cuales se encuentra la 24-hidroxilasa cuyo efecto biológico es el metabolismo de la vitamina D y otras células endocrinas como las células C de la tiroides, las células paratiroides, así como también los genes que participan en la regulación de la paratormona y calcitonina, que mantienen el control homeostático del calcio, como hormonas calciotropas (176, 178, 179, 180, 181).

CALCITRIOL, PARATORMONA Y MASA RENAL

El descubrimiento de receptores de alta afinidad en la mucosa intestinal y en los riñones, permitió establecer que la PTH como la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incrementan la reabsorción del calcio a nivel renal y además movilizan el calcio y el PO_4 de los huesos. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ controla una serie de funciones fisiológicas como la regulación de la síntesis y secreción de la PTH, por ello uno de los órganos blancos que más sufre son los riñones, espe-

cialmente en los pacientes con leve o moderada enfermedad crónica y una de las primeras hormonas en disminuir los niveles es el calcitriol cuando se empieza a reducir el tamaño de la masa renal (176, 350).

Esta reserva de calcitriol, empieza a declinar y por ende los niveles de calcio, generándose de esta manera un hiperparatiroidismo secundario. La caída de los niveles de calcio a nivel plasmático, incrementa los niveles de PTH, aumenta las glándulas paratiroides y causa el hiperparatiroidismo secundario (HPTS). Este HPTS causa retención de PO_4^{3-} , el cual reduce aun más el Ca^{2+} libre y reduce la actividad de la 1α -hidroxilación, lo que produce una disminución de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ o calcitriol, lo que conlleva a una disminución de la captación intestinal de Ca^{2+} (176, 350, 351, 353).

Esta caída de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, sobrerregula la síntesis de PTH y compromete el efecto supresor del calcitriol sobre las glándulas paratiroides. Por ello en los pacientes con pérdida de masa renal y HPTS, el beneficio significativo se obtiene al iniciar tempranamente el reemplazo apropiado de la hormona D (350-354).

Estas dos hormonas, se autocontrolan indirectamente a través del ion calcio de la siguiente manera: la paratormona (PTH) regula principalmente la producción renal de $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$, al aumentarse, aumenta la absorción del calcio a través del intestino y del hueso. Además el incremento de los niveles de calcio, contribuyen a una disminución en la síntesis y producción de PTH. Sin embargo, la $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ también es reconocida por el VDR, que se encuentra presente en las células principales de las glándulas paratiroides; la $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ disminuye la expresión de los genes de la PTH y por ello es menor la producción y secreción con hiperparatiroidismo que secretan PTH que carecen total o parcialmente la respuesta de la PTH a los efectos de la $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$. Como conclusión de los efectos de la $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia renal grave o moderada no solo

sirve para ayudar a mantener la homeostasis del calcio, sino también ayuda para disminuir los riesgos ocasionados por el hiperparatiroidismo, como lo han demostrado varios grupos (350-354).

En cuanto a la regulación del Ca^{2+} , la PTH es regulada en forma independiente por la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$, la cual se une al VDR en las glándulas paratiroides. Un incremento en los niveles de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ suprime la producción de PTH por reducir la transcripción de mRNA que codifica la prepro PTH e inhibe la proliferación de las células paratiroides (354).

En sujetos normales, un incremento de los niveles de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ y Ca^{2+} suprime la síntesis y liberación de PTH y mantiene niveles de Ca^{2+} en forma normal, a diferencia del PO_4^{3-} en la regulación (*downregulation*) de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ y por una acción directa del PO_4^{3-} sobre las glándulas paratiroides, con un incremento en la síntesis de PTH (354).

Cuando disminuye la masa renal en los pacientes con insuficiencia renal crónica, este balance se pierde y se produce un HPTS. La deficiencia de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_2$ y la hipocalcemia secundaria a la IRC produce una proliferación de las glándulas paratiroides y un incremento de la secreción de PTH, pero a la vez esto conlleva a una resistencia a la acción de la PTH ocasionando la hiperplasia de las glándulas paratiroides (354, 218).

Estos efectos de la PTH y de la hiperplasia de las paratiroides debido a la HPTS, producen unos efectos importantes en el hueso, ocasionando la osteítis fibrosa y la osteodistrofia urémica mixta y todas las anormalidades histológicas observadas en lo que se denomina enfermedad ósea renal. Otros efectos de la PTH en órganos blancos no clásicos, es el compromiso cardíaco, la cual puede inducir a una insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda y alteraciones del metabolismo cardíaco. Además de lo anterior, se ha logrado documentar alteración de la secreción de insulina, neurotoxicidad, impotencia, alteraciones de la respuesta inmunitaria, alteración del metabolismo de los lípidos y las calcificaciones de los tejidos blandos.

HISTORIA DE LOS ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

1971 fue un año crucial, ya que tres laboratorios simultáneamente y con intervalos de semanas dieron a conocer el descubrimiento de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, la forma activa de la vitamina D, por Norman y cols (250, 355, 356), DeLuca y cols (174, 356), Lawson y cols (173). Informaron que la 25 hidroxivitamina D3 (25OHD3) es hidroxilada por los riñones, antes de que actúe como hormona en los tejidos blancos y sugirieron que este metabolito es la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Holick y cols (356) informan la identificación de la estructura de un metabolito altamente purificado del intestino como $25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y Norman y cols (250) informan la identificación de una estructura química de un metabolito de la vitamina D como $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Es decir los tres grupos identificaron a la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el principio activo de la vitamina D. Posteriormente Brumbaugh y Haussler (357) descubren la existencia del receptor de la vitamina D en 1973 o VDR. Kream y cols (358) del grupo de DeLuca, antes que el grupo de Norman la evidencia de un receptor nuclear para la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Stumpf y cols y Pike y cols (360) demuestran la ubicuidad del receptor VDR en muchos tejidos y se demuestra que la vitamina D actúa como una hormona esteroidea, y que expresa actividades biológicas a través de la unión a un receptor nuclear. Diez años después de analizar los efectos a nivel molecular de la hormona D, Abe y cols (361), del grupo de Suda, informan por primera vez la capacidad de inducir diferenciación celular por la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esto permitió que los químicos orgánicos, los biólogos moleculares, los endocrinólogos moleculares y la industria farmacéutica intentara separar las acciones calcémicas del calcitriol, de sus acciones a nivel de la regulación del crecimiento celular y de la diferenciación. Así de esta manera se podían utilizar análogos no calcémicos como medicamentos potenciales para el tratamiento de algunas enfermedades. Se describen históricamente tres generaciones de análogos.

La primera generación de análogos mimetizan o antagonizan la acción de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Entre estos análogos se describe la $1\alpha\text{OHD}_3$, $1\alpha,24(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1\alpha,25(\text{OH})_2-26,27\text{-F}_6\text{-D}_3$, la 25-N-D3 y la 25-F-D3.

Abe y cols (361) al describir la capacidad de inducir diferenciación celular por la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se intenta modificar la estructura química de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para evitar la regulación del calcio. Se inician la síntesis de varios análogos en forma cronológica, la $1\alpha, 25\text{S}, 26\text{-trihidroxi-22-ene-colecalciferol}$ en 1985 por Wovkulich y cols (362); el 22-oxacalcitrol (OCT;maxacalcitol) por Murayama y cols (363) en 1986; el MC-903 (calcipotriol) por Calverley y cols (364) en 1987; el 25-/26-análogo-homólogo de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ por Perlman y cols (365) en 1990; y la $1\alpha,25(\text{OH})_2-16\text{-ene-26-Yne-vitamina D}_3$ (366) en 1990. Abe y cols (367) en 1987 investigan la actividad biológica del OCT e informan que lograron separar la actividad calcémica de la que induce la diferenciación en 1987. Iguales hallazgos los realizan Binderup y cols con el calcipotriol en 1988, y Okano y cols (369) en 1989. A partir de 1990 se ha logrado separar la actividad calcémica de la diferenciación celular a través de los diferentes análogos de la vitamina D como el MC-903 (calcitriol) y el OTC (maxacalcitol). Aprovechando su acción en la diferenciación celular y su efecto antiproliferación celular se empezaron a utilizar en el tratamiento de la psoriasis y el 19-nor- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el OCT para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes sometidos a diálisis. Otros compuestos como la ED-71 por Chugai Pharmaceutical se prescribieron para el tratamiento de la osteoporosis (355), la EB-1089 por Leo Pharmaceuticals para el cáncer de glándula mamaria (355). Es tan grande el auge de los análogos de la vitamina D, en varios campos de la medicina, que gracias a la revisión de Bouillon Okamura y Norman (370) en 1995, se reforma una lista de 280 análogos de la vitamina D. Los análogos antes mencionados se consideran como la segunda generación.

A partir de 1995, se logra desarrollar nuevos análogos por varios grupos de investigación como los 3-epianálogos por Nakagawa y cols (371), los 18-nor- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el 19-nor OTC por Okano y cols (372), el 2-metil-10-epi- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también del grupo Okano y cols (373), y los análogos de la vitamina D no esteroidea por Bouillon (374). Estos son los análogos de la tercera generación, en los cuales los japoneses juegan un papel importante en su desarrollo.

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

UTILIZACIÓN DE LOS ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Los análogos de la vitamina D, se utilizaron primero en el tratamiento de la osteoporosis. En el caso de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que la multinacional japonesa Chugai Pharmaceutical en 1981, desarrolló el $1\alpha\text{OHD}_3$ que es una prodroga de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como un producto farmacéutico para el tratamiento de la osteoporosis. Se conoció con el nombre comercial de Alfarol (355). En los pacientes con osteoporosis se ha logrado demostrar una mala absorción intestinal del calcio y una disfunción de la activación renal de la vitamina D; por ello los japoneses empezaron a utilizar la $1\alpha\text{OHD}_3$, de todas maneras a pesar de existir controversias con la utilización de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, hormona que tiene su papel en el tratamiento de la osteoporosis, análisis que vamos a ampliar en un capítulo posterior.

Otros análogos utilizados por los japoneses como el OTC y la ED-71, son más potentes que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en su capacidad para inducir diferenciación y la ED-71 es más efectiva que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el tratamiento de la osteoporosis. Tanto el OTC y la ED-71 son ocho veces más débiles en unirse al receptor VDR y la afinidad de la unión con la proteína transportadora de la vitamina D (DBP) es mucho más débil que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; en cambio

la unión del ED-71 es mucho más fuerte con DBP que la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esto permite que el OTC se acumule en los tejidos blancos como las glándulas paratiroides, intestino, glándulas adrenales, y otros sitios después que se administren, por ello tienen una gran capacidad de diferenciación y menos efecto calcémico (355).

OTRAS APLICACIONES DEL OTC

Chugai Pharmaceutical ha realizado una serie de investigaciones con el OTC para tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes en diálisis y psoriasis sin inducir hipercalcemia.

La historia se origina en 1989, cuando Brown y cols (375-380) del grupo Slatopolsky mostraron que el OTC como la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción de PTH en cultivos primarios de células paratiroides de bovinos. Además, utilizando análisis de Northern, se demostró el efecto inhibitorio de OTC sobre extractos de RNA citoplasmáticos de glándulas paratiroides (375-380). Varios estudios realizados por este grupo utilizando modelos en perros y ratas con falla renal, demostraron la eficacia del OTC en la supresión de la paratormona *in vivo*, de esta manera, Chugai Pharmaceutical inició estudios de eficacia clínica del OTC en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con diálisis utilizando inyecciones I.V. (380). En esos estudios clínicos los niveles de calcio se han mantenido por debajo de los niveles normales y el Koseisho japonés aprobó el OTC para utilizarlo tanto en el hiperparatiroidismo secundario como el ungüento (maxacalcitol) para el tratamiento de la psoriasis (355).

Actualmente Chugai Pharmaceutical se encuentra conduciendo estudios de fases I y II con el uso del ED-71 para el tratamiento de la osteoporosis (355).

En el libro de Norman, Bouillon y Tomasset, Nishii y cols (380) en forma

magistral explican los aspectos estereo-estructurales de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, OTC y el ED-71, y predicen la posibilidad de diferentes uniones a nivel del VDR por los diferentes análogos de la vitamina D, que son diferentes a la unión de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con su VDR, generando cambios conformacionales distintas con los diferentes análogos. Yamada y cols (381), extendieron el estudio a nivel del grupo 25-hidroxilo para unirse con el VDR y lograron demostrar cinco regiones en la cadena lateral de los análogos de la vitamina D y observaron que la zona F es importante en la diferenciación y en su capacidad hipocalcémica. Esto plantea la posibilidad de los diferentes mecanismos biológicos de estos productos y su potencial uso en muchas patologías.

TADASHI KOBAYASHI

Uno de los investigadores más importantes en los estudios de los análogos de la vitamina D es Tadashi Kobayashi, a quien en noviembre de 1997 en la primera conferencia internacional sobre química biológica de los análogos de la vitamina D, se le rindió un homenaje y un reconocimiento por impulsar la investigación de los análogos de la vitamina D (355-382, 383).

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ANÁLOGOS

Para corregir o mejorar algunos de los efectos de la PTH y de la HPTS, tales como la asociación con la hipercalcemia se empezó a utilizar el calcitriol y los análogos de la vitamina D. Para desarrollar estos análogos en los últimos años se han tenido en cuenta todos los conocimientos relacionados con la hormona D teniendo como objetivo disminuir la hipercalcemia y la hiperfosfatemia. La elaboración y generación de estos productos se realizó pensando en su acción sobre los VDR, la farmacocinética que está relacionada por su afinidad a la proteína circulante unida a la vitamina D (DBP). Sin

embargo tienen varios problemas: la vida media prolongada que restringe su acceso al VDR, su unión al receptor retinoide X, la conformación del complejo (análogo D-VDR-RXR), su interacción con el ADN, y la activación de los elementos de respuesta en el núcleo, es decir, los mismos mecanismos del calcidiol y del calcitriol (348, 385).

El desarrollo de estos análogos es lograr restaurar los niveles de PTH, a los valores normales, prevenir la hiperplasia de las glándulas paratiroides, mantener los niveles de Ca^{2+} y PO_4^{3-} y tratar de mantener una función normal, especialmente en aquellos pacientes con IRC y sometidos a diálisis (384-386).

Entre los análogos de la vitamina D que se están descubriendo, se encuentran los siguientes: $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el 22-oXA, calcitriol de la casa farmacéutica Chugai Pharmaceuticals, falecalcitriol de la casa farmacéutica Taisho/Sumitome Pharmaceutical Co, Ltda.; paracalcitol, o la 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ (Zemplar™ de la Abbott Laboratories), doxercalciferol $1\alpha(\text{OH})\text{D}_2$ o Hectoral™ Gelcaps. Solo se ha aprobado el paracalcitol, el calcipotriol (Dovonex)®, Daivonex® en Chile y Colombia; el doxercalciferol se aprobó en la Unión Americana para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, y los sometidos a diálisis (384-390).

En modelos animales se ha logrado demostrar supresión de la PTH con pocos efectos sobre el calcio y el fósforo, pero aun se requieren más estudios. En otros estudios relacionados con dosis-respuesta se ha demostrado que la 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ es 10 veces más potente en movilizar el calcio y fósforo de los huesos, que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (387-389).

En cuanto a las diferencias entre los análogos y la hormona D, sobre sus efectos a nivel de los diferentes blancos está relacionada: Primero con la afinidad al DBP, existe una disminución de la afinidad al DBP, como se

ha demostrado con la 22-oxa-1,25(OH)₂D₃ (OCT) que es 400 a 500 veces menos afín con la DBP, por ello, la vida media es más corta y se depura más rápidamente de la circulación. Además, el DBP disminuye el acceso del análogo a los tejidos blancos y por ello ayuda a evitar la intoxicación con la vitamina D. Normalmente, la hormona D es metabolizada por la 24-hidroxilasa; al modificarse las cadenas laterales de los análogos, se modifica la tasa de catabolismo. Al unirse los análogos de la hormona D a su blanco en los tejidos, estos pueden permanecer más tiempo en los tejidos y de esta manera se compromete el metabolismo de la hormona D. También se ha demostrado que los análogos tienen menor afinidad al receptor VDR como se observó con el OCT que es 8 veces menos afín al receptor VDR que la 1,25-(OH)₂D₃ (384-390).

Al conformarse en el núcleo el heterodímero con el receptor VDR, y el RXR, con los elementos de respuesta a la vitamina D o VDRE, este complejo activa a varios coactivadores, mientras que la OTC o los otros análogos solo reclutan un subgrupo de coactivadores. Como estos análogos tienen poco tiempo de haberse elaborado, es necesario esperar otros años para entender mejor sus mecanismos, pero por ahora su mejor aplicabilidad es en el hiperparatiroidismo secundario y en la psoriasis (384-390).

En un reciente trabajo publicado en el *New England Journal of Medicine*, Teng y cols utilizan el paricalcitol en un estudio comparativo con el calcitriol en pacientes sometidos a un tratamiento con hemodiálisis y analizan la mortalidad a 36 meses de seguimiento. Observaron una reducción de la tasa de mortalidad especialmente cardiovascular en un 18% en el grupo del paricalcitol comparado con un 22.3% en el grupo de calcitriol. Esta diferencia de 4 a 5% es importante, pero se requieren más estudios para analizar mejor estos resultados (391-392).

HORMONA D Y CÁNCER

En los últimos años se ha estudiado el papel de los análogos de la vitamina D₃, entre los que sobresalen el EB 1089, RO24-5531, y la 1 α hidroxivitamina D₅. Actualmente estos compuestos se encuentran en la fase I de los ensayos para analizar la tolerancia y efectividad en varios tumores, aprovechando su acción genómica y no genómica a través de la proteína quinasa C y sus implicaciones en los canales de calcio induciendo un efecto importante en la diferenciación celular y en la proliferación celular. Por ello, se está estudiando su efecto en células leucémicas, en líneas celulares de cáncer de glándula mamaria, de colon y de próstata. Se requieren algunos años para analizar y comprender estos resultados, en la hormona D pero ya se inició esta nueva era (392-399).

HORMONA D Y SISTEMA NERVIOSO

Se considera que la suplenia de la 1,25-(OH)₂D₃ era dependiente de la concentración de 1,25-(OH)₂D₃, pero recientemente se ha logrado demostrar la localización de la vitamina D₃ 25-hidroxilasa y la 25-hidroxivitamina D₃ α -hidroxilasa en el tejido cerebral. La presencia de estas enzimas en el cerebro permitió el estudio de la bioactivación de la prohormona vitamina D₃, como se estableció en los cultivos de las células de la microglia en la producción de la 1,25-(OH)₂D₃ y sus precursores, también se logró establecer el catabolismo de la hormona a través de la 24-hidroxilasa (400-409).

Acciones genómicas a través del receptor VDR y no-genómica a través de canales de Ca²⁺ y de algunas vías como la proteína quinasa y algún receptor en el plasmalema, son los estudios que se están realizando en animales de experimentación y en el humano. Se está llevando a cabo, una serie de investigaciones sobre neuroprotectores e inmuno-modulares. Actualmente se están generando una serie de estudios experimentales en animales en

la esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas, neuropatía periférica en ratas diabéticas inducida por estreptozotocina y en gliomas (405-409).

Estas investigaciones que se están realizando a nivel experimental, pueden ser una caja de Pandora para los futuros estudios de la hormona D y sus análogos.

CALCITRIOL E INMUNOLOGÍA

Hasta finales de la década de 1980 e inicio de la década de los noventa, se empezó a analizar el papel del calcitriol en algunos mecanismos inmunológicos, como la presencia del VDR en las células mononucleares periféricas como lo demostraron Pillai y cols (410) en los queratinocitos en 1987 y Holick (180, 181) en 1994 y 1995. Los estudios *in vitro* con células mononucleares al exponerse y estimularlas con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se transforman en macrófagos. Una de las áreas mejor estudiadas es la epidermis, cuyas células poseen VDR.

De acuerdo a los estudios de Pillai (410) y Holick (180, 181) al utilizar la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en cultivos celulares de queratinocitos humanos, esta hormona inhibe la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, por ello en 1988, Smith, Pincus, Donovan y Holick (411) plantearon la posibilidad de utilizar estos compuestos para tratar aquellas enfermedades de la piel como la psoriasis y empezaron a utilizar análogos de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el calcipotriol (Dovonex® y Daivonex®) y el Bionalfa®. Un año después de la publicación de Smith y cols (411), Kragballe y cols (412) empezaron a utilizar el compuesto análogo de la vitamina D₃, denominado MC 903 como precursores del Dovonex® y Daivonex® y el Bonalfa®.

Otro de los mecanismos interesantes relacionados con el calcitriol, es

que los linfocitos T y B, no poseen receptores VDR, pero al activarse, ellos expresan el receptor y responden a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de acuerdo a los primeros estudios desarrollados por Provvedine y cols (413) en 1983. Los linfocitos T activos responden a la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ al disminuir la producción de IL-2 y también se ha demostrado que inhibe la síntesis de ADN y la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B.

Cuando en 1952 Tanaka y cols (414) utilizaron la línea celular HL-60 derivada de células leucémicas promielocíticas y exponerlas a cantidades fisiológicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, adquirieron características bioquímicas y fisiológicas de los macrófagos. Por el efecto anti-proliferativo de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el grupo de Koeffler y cols (415) intentaron su uso para el cáncer de glándula mamaria y algunas leucemias, pero los resultados no fueron buenos y se presentaron recurrencias e hipercalcemias.

VITAMINA D Y MÚSCULO

Además de la función de la vitamina D sobre la homeostasis del calcio y del fósforo, participan en el equilibrio de la PTH y la calcitonina, dentro de las acciones a nivel de los órganos blancos, el músculo es uno de ellos, y la hormona D tiene varias funciones sobre su metabolismo.

Desde la descripción del raquitismo, y los diferentes tipos de osteomalacia como la nutricional, la enteropatía sensible de gluten, el síndrome de mala absorción y la relacionada con la insuficiencia renal crónica, se notó que uno de los síntomas predominantes era la debilidad muscular en todos ellos como una de las características clínicas.

Se ha demostrado que el calcitriol ejerce varios efectos sobre los sistemas transportadores y canales iónicos de la membrana plasmática y retículo sarcoplásmico que modulan la homeostasis intramuscular del calcio, y de

esta forma la interacción de los miofilamentos en la contracción y relajación muscular. Al parecer el calcitriol participa en el influjo de fosfato a través del sistema co-transportador $\text{Na}^+ / \text{PO}_4^{3-}$ del sarcolema del músculo, promoviendo la síntesis de ATP en las mitocondrias, y participan como un factor regulador del crecimiento muscular. Estos efectos de la vitamina D sobre el músculo son importantes para un buen equilibrio fisiológico; pero cuando se demuestra que existe un déficit de la hormona D, los parámetros cinéticos de la contracción y relajación se hallan alterados, lo que indica que la miopatía es un desorden de la función muscular por bajo déficit de vitamina D (416-427).

Pero además de ello, se produce una alteración del calcio intracelular, y este ión regula la concentración y relajación muscular, debido a la captación de calcio dependiente de ATP desde el citoplasma al lumen del retículo sarcoplásmico y la extrusión de calcio desde el citoplasma celular llevados a cabo por la ATPasa, funcionan lentamente lo que explica el retardo en la velocidad de relajación. También se ha demostrado una disminución de los niveles de proteínas contráctiles como actina y troponina C cuando existe deficiencia de vitamina D y un defecto en la captación de fosfato, lo que implica una disminución de los niveles de ATP y por ende se compromete la provisión de energía para la contracción muscular (416-427).

FORMAS DE LA VITAMINA D

La familia de la vitamina D está conformada por 9 a 10 secosteroides, la cual difiere por la estructura de las cadenas laterales. Se han clasificado en cinco formas: vitamina D₂ o ergosterol, D₃ o colecalciferol, D₄ o la 22,23-dihidroergocalciferol, la D₅ o sitosterol o 24-etilcolecalciferol, y la D₆ o stigmaterol. También se han aislado aproximadamente 400 análogos de la vitamina D₃ que se han sintetizado para evaluar su eficacia y su toxicidad.

OTROS EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA HORMONA D

1. Glándulas paratiroides
 - a. Reduce la síntesis y la secreción de la PTH
 - b. Inhibe la proliferación de las células de las glándulas paratiroides
2. Intestino
 - a. Incrementa la absorción de calcio y fosfatos
3. Hueso
 - a. Participa en el desarrollo y el mantenimiento de la mineralización del hueso normal y el remodelamiento óseo
4. Músculo cardíaco
 - a. Efectos antiproliferativos y prodiferenciación
 - b. Mejoría de la función ventricular
5. Músculo esquelético
 - a. Efectos proliferativos y prodiferenciación
 - b. Mejoría de la debilidad muscular y de la atrofia observada en los pacientes con deficiencia de vitamina D
6. Hematopoyesis
 - a. Diferenciación de células inmaduras
 - b. Mejoría de la anemia
7. Piel
 - a. Efectos antiproliferativos y de proliferación en varios tipos celulares
8. Riñones
 - a. Reduce la síntesis de calcitriol
 - b. Incrementa la reabsorción de calcio y fosfatos
9. Sistema nervioso central
 - a. Mejora la regeneración del tejido neuronal
 - b. Incrementa la síntesis del factor del crecimiento nervioso y de la neurotrofina

- 10. Hígado
 - a. Incrementa la regeneración del tejido hepático
- 11. Páncreas
 - a. Incrementa la síntesis y liberación de insulina
- 12. Tejido reproductor
 - a. Mejora la fertilidad
 - b. Efecto antiproliferativo en el útero y en el endometrio
 - c. Aumenta la espermatogenesis y la función de las células de Sertoli en los testículos

VITAMINA D Y SALUD ÓSEA

La vitamina D participa en todas las etapas de la vida del ser humano, desde el embarazo, lactancia, niñez, etapa prepuberal, adolescencia, adultez, menopausia, andropausia y tercera edad, pero se carece de los estudios en todas estas etapas de la vida; solo existen algunos estudios relacionados con la salud ósea y las diferentes etapas de la vida (428, 429).

Uno de los pocos informes sobre recomendaciones para la salud ósea es el de Bess, Dawson-Hughes (428) de Tufts University quien en *Osteoporosis International* en el suplemento publicado en 1998, describe que en 1997, the National Academy of Sciences y el Institute of Medicine en la Unión Americana revisaron lo relacionado con los requerimientos sobre calcio, magnesio, fósforo, fluoruro y vitamina D. Analizaron conceptos de requerimiento promedio estimado y especialmente la dieta permitida y recomendada definida, como los de los nutrientes que satisfagan las funciones de las diferentes etapas de la vida. Así de esta manera elaboraron una tabla entre la ingestión adecuada, lo recomendado y los límites tolerables (428, 429-433).

Tabla 1. Requerimientos de la vitamina D

Edad	Dosis adecuada UI (ug/día)	Dosis recomendada IU (ug/día)	Dosis máxima tolerable IU (ug/día)
0-6 meses	200 ul (5ug)	300 ul (7.5ug)	1000 ul (25ug)
6 meses-12 meses	200 ul (5ug)	300 ul (7.5ug)	1000 ul (25ug)
1 año-18 años	200 ul (5ug)	400 ul (10ug)	2000 ul (50ug)
19 años-50 años	200 ul (5ug)	200 ul (5ug)	2000 ul (50ug)
51 años-70 años	400 ul (10ug)	200 ul (5ug)	2000 ul (50ug)
71 y más años	600 ul (15ug)	200 ul (5ug)	2000 ul (50ug)
Embarazo	200 ul (5ug)	400 ul (10ug)	2000 ul (50ug)
Lactancia	200 ul (5ug)	400 ul (10ug)	2000 ul (50ug)

De acuerdo a la evaluación del Standing Committee on Scientific Evaluation of Dietary Reference Intake concluyen que es más apropiada la dosis adecuada, ya que existen limitaciones a estas recomendaciones en lo relacionado con el contenido de vitamina D de los alimentos y la variabilidad de la exposición solar en los diferentes países de acuerdo al invierno (428).

VITAMINA D Y SALUD ÓSEA A TRAVÉS DE LA VIDA

1. Embarazo. Durante el embarazo, ocurre un incremento del calcio a partir del primer trimestre, producto de una mayor absorción intestinal e incremento de la filtración glomerular, debido a la mayor actividad de la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D, calcitriol relacionado con el incremento de ciertas hormonas como la PTHrp (proteína asociada a la paratormona), prolactina, estradiol y el lactógeno placentario (349, 434).

Se han informado en la literatura algunos casos de osteoporosis regional de caderas, en la que se sugiere que existe una resorción excesiva, bajos niveles de calcio y de vitamina D, o un incremento de la PTHrp. La incidencia de este tipo de patología es bastante rara. Kovacs (435) ha demostrado en los estudios experimentales que la deficiencia materna de vitamina D

produce pérdida de masa ósea al final del embarazo. Se recomienda una ingesta de vitamina D de 200 UI durante el embarazo; en algunos países que tienen un invierno con elevadas latitudes se ha descrito deficiencia de vitamina D y en estos casos se sugiere una buena suplementación.

2. Lactancia. En muchas publicaciones se afirmaba que la baja concentración de calcio en la leche materna podría estar influenciada por los niveles de vitamina D, pero estas afirmaciones, no las pudieron confirmar Prentice y cols (436) en 1997. A diferencia del embarazo, durante la lactancia, la absorción intestinal del calcio disminuye y esta reducción coincide con los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D a valores prenatales; también se produce una disminución de la filtración glomerular, con la que se reduce la excreción renal del calcio en 24 horas.

Kovacs y Kronenberg (437) demostraron un gran incremento tanto de la actividad remodeladora ósea, como de los biomarcadores óseos, alcanzando niveles 2-3 veces superiores a los del tercer trimestre de embarazo. La pérdida ósea que ocurre en la lactancia solo se puede revertir 3-6 meses después de terminada la lactancia.

3. Niñez. Uno de los problemas que tuvo la niñez hasta comienzos del siglo XX fue la deficiencia de vitamina D en el esqueleto en crecimiento que ocasiona un raquitismo carencial, como se analiza en esta historia. Existen grupos y razas con mayor riesgo de sufrir esta deficiencia, sobre todo aquellos que reciben una exposición disminuida de las radiaciones ultravioleta de acuerdo a:

- a) Zona geográfica con latitudes altas (ejemplo, países nórdicos, Minneapolis, Boston, New York, Norte de la Unión Americana, Canadá, Patagonia en Argentina) (349, 434, 438, 439).
- b) Razones socioeconómicas, culturales y religiosas que impiden que niños pequeños y mujeres embarazadas se expongan al sol (349,

434).

- c) Prematuros y primeros dos años de edad (349, 434).
- d) En algunos países como en China y en el continente africano se ha observado raquitismo con ingesta de calcio entre 90 mg y 300 mg/día, a pesar de un adecuado nivel de vitamina D (349, 434, 440, 441).
- e) En algunos casos requiere evaluar el estado nutricional de la vitamina D, y este se analiza de acuerdo a los niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D. De acuerdo a las series estudiadas, el riesgo de desarrollar raquitismo varía cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D oscilan entre 8 y 12 ng/ml (349, 434).

Argentina es el país que más ha estudiado el raquitismo carencial hasta los 14 años, especialmente en la Patagonia y específicamente en Ushuaia por la doctora Beatriz Oliveri y su grupo. El grupo de Oliveri y cols (442-445) demuestra que el raquitismo carencial se incrementa a medida que se aumenta la latitud. En los estudios practicados en Ushuaia (Tierra del fuego), a 55° sur, mostraron que aproximadamente el 50% de los niños sanos, de 7 años en promedio, durante el invierno tenían niveles séricos disminuidos de 25-hidroxivitamina D, menores a 8 ng/ml y esa variación estacional de hormona paratiroidea, con niveles mayores en el invierno. Este grupo también evaluó la suplementación con una dosis de vitamina D, al principio del otoño de 150.000 UI que aumenta los niveles de 25-hidroxivitamina D al final del invierno en forma significativa comparado con los niños sin suplementación; además la suplementación disminuyó los niveles de PTH (442-445).

4. Pubertad y adolescencia. El depósito de calcio en el esqueleto es muy acentuado en la pubertad. Para que se produzca este depósito, se requieren varias hormonas como la del crecimiento, IGF-1, esteroides sexuales, hormonas tiroideas y el calcitriol, promoviendo el flujo y la retención del calcio. Al final de la segunda década se alcanza el 90-95% del pico de masa

ósea que termina al final de la tercera década. Este pico es determinado por la combinación de factores endógenos (genéticos y hormonales) y factor exógeno como los nutricionales y actividad física. Esta etapa es vulnerable para que se produzca una buena ganancia ósea, o ser susceptibles para desarrollar una enfermedad metabólica ósea por un depósito inapropiado por la constitución genética y desarrollar una enfermedad metabólica ósea, por eso el papel del calcitriol es fundamental para mantener la salud ósea (349, 434, 446, 447, 448, 449, 450).

5. Adultez. Varios factores hormonales, genéticos y ambientales se interrelacionan y pueden afectar la acumulación del tejido óseo hasta obtener el pico de masa ósea o su integridad durante la vida adulta. Dentro de los factores nutricionales, la deficiencia de calcio y de vitamina D, como también la de proteínas, perturban el crecimiento esquelético o aceleran su pérdida. Existen fuertes evidencias tanto para el calcio como para la vitamina D (derivada de la piel o de origen exógeno) para preservar la masa ósea durante la adultez. El calcitriol es importante para el mantenimiento de la integridad ósea durante la adultez. Su déficit severo y prolongado puede producir la osteomalacia, que se expresa bioquímicamente por una disminución del calcio y fósforo séricos o con un incremento de la fosfatasa alcalina. Nuestra experiencia y deseo es detectar aquellos casos sub-clínicos en esta etapa, ya que puede detectarse un hiperparatiroidismo relativo; sin embargo, en este grupo de pacientes, casi siempre los valores del calcidiol y calcitriol son normales (349, 434, 451).

En esta etapa de la vida se ha llevado a cabo una serie de estudios como los de Carnevale y cols (452) quienes demostraron una prevalencia de hipovitaminosis D en el sur de Italia durante el invierno, y se demostró una prevalencia más pronunciada en mujeres jóvenes, con mayor índice de remodelamiento óseo. Zitterman y cols (453) analizan el efecto de la exposición

solar en las diferentes estaciones sobre la absorción de calcio y el recambio óseo en un grupo de mujeres jóvenes, con el objetivo de determinar la necesidad de suplementar con vitamina D a este grupo etario. No encontraron modificación en los marcadores de recambio óseo y concluyen, que con una buena ingesta de calcio de 200 mg/día, no se requieren los suplementos con vitamina D.

En cuanto a la contribución del polimorfismo del VDR sobre la eficiencia de la absorción de calcio, los estudios realizados por Wishart y cols (454) y Kinyamu y cols (455) sobre ingesta de calcio, calcitriol y los genotipos del VDR, demuestran que los polimorfismos de este gen tienen una influencia menor en la absorción del calcio, por lo tanto es imposible demostrar claramente que los diferentes genotipos del VDR (BB-bb) interactúan con la ingesta de calcio alta o baja y contribuyan a su absorción. Hay que anotar que no se debe olvidar el papel de la acción no genómica en la absorción del calcio intestinal.

En las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, en un 50% tienen mala absorción de calcio, esto genera una disminución en la concentración de vitamina D, una disfunción renal y una disminución de la sensibilidad gastro-intestinal al calcitriol de acuerdo a los estudios de Wishart y cols (454), Bolscher y cols (456) quienes demostraron que los estrógenos pueden estimular la absorción intestinal de calcio, independiente del calcitriol; además, Thomas y cols (457) demostraron la presencia de receptores intestinales a estrógenos.

A través de las diferentes etapas de la vida, se ha podido demostrar en los diversos estudios la importancia de la vitamina D en el mantenimiento adecuado de la salud ósea y que una falla por deficiencia de la vitamina D o por un defecto de su acción a nivel de los diferentes receptores de los diferentes tejidos blancos puede generar un defecto en el pico de masa

ósea ocasionando una osteopenia, raquitismo o una osteomalacia. De todas maneras es un hecho aceptado la relación existente entre la masa ósea y la carga genética de la población, a pesar de la existencia de estudios contradictorios, especialmente en lo relacionado con las implicaciones fisiológicas y terapéuticas en una patología tan frecuente como la osteoporosis.

LIBROS ANTIGUOS SOBRE RAQUITISMO

1. Whistler D. Morbo puerile Anglorum, quem patrio idiomate indigenal vocant Lugduni Batavorum, 1645.
2. Arnold Boate (Bootius, de Boot) Observaciones medical de affectibus omissis London, Whittaker, 1649.
3. Glisson F. De Rachitide sove morbo purili qui vulgo. The Rickets diciteur. London, 1650.
4. Glisson F. A treatise of the Rickets Being a Disease Common to children London, 1668.
5. Levacher de la Feutrie T. Traite durakitis, ou l'art de redresser les enfants contrefaits. París, Lacombe, 1772.
6. Levacher di la Feutrie T. Du raquitis, ou abrege de son historie: Suivi de propositions aphoristiques sur celt maladie. París, Lacombe, 1803.

HITOS DE LA HISTORIA DE LA VITAMINA D LA VITAMINA D

PREHISTORIA

1. Hace más o menos 750 a 500 millones de años, la vitamina D se encontraba en las platas de los plankton. Se transfirió a lo lego de la cadena de alimentos del plankton animal a los peces marinos, la cual se almacenó y se concentró.

2. Hace más o menos 300 a 500 millones de años, la función fisiológica de la vitamina D se desconoce en los primeros organismos de la escala de la evolución, pero se concentró en los pescados como el bacalao, el esqueleto y los huevos calcificados.

RAZAS

3. Durante la evolución humana, las razas de origen Africoide requirieron mínimo substrato y almacenamiento en un ambiente tropical. Después de una excesiva exposición a la luz ultravioleta, la pre-vitamina D es fotoisomerizada a Isomeros inertes. En el ambiente de la edad del hielo, la piel blanca se adaptó mejor a la producción de la vitamina D. 2 a Centuria d. C. Soramus de Efeso describe el raquitismo en los niños Romanos.
4. 1645. Glisson Sheaf, Bate, Regemorter, Pagett, Goodbard y Trench describen la enfermedad inglesa, en los niños (4).
5. 1822. Snia decki en Varsovia y Polonia en 1822 identifica el "poder curativo de la exposición solar".
6. 1912. Hopkins describe las vitaminas.
7. 1921. Mellanby describe por primera vez la vitamina D soluble en grasa.
8. 1923. Goldblatt y Soames demuestran la conversión de un precursor a vitamina D en la piel, bajo los efectos de la luz ultravioleta. Previamente en 1921, Hess, Unger y la ppenheimer previenen el raquitismo en las ratas al exponerlas a las radiaciones ultravioletas.
9. 1930. Windaus en Göttingen (Alemania) informa la estructura química de la vitamina D.
10. 1931. Albright describe el raquitismo resistente a la vitamina D.
11. 1950. Carlsson y Nicolaysen describen el efecto de la vitamina D sobre

la absorción del calcio de los alimentos.

12. 1968. Hector Peluca identifica la 25 hidroxivitamina D.
13. 1970. Kodicek y Fraser identifican el calcitriol renal.
14. 1975. Mark Haussler de la Universidad de Arizona descubren el receptor proteico que una el calcitriol al núcleo de las células del intestino.
15. 1988. Baker, Mc Donnell, Hughes et al clonaron el receptor de la vitamina D (Grupo del Bert O'Malley de Biotecnología en California).
16. 1997. Fu, Lin Zhang y cols donaron las 25 O HD-1 α Hidroxilasa.

BIBLIOGRAFÍA

138. Wilson TH, Wiseman G. The use of sacs of the everted small intestine for the study of the transference of substances the mucosal to serosal surface. *J. Physiol (London)* 1954;123:116-125.
139. Schachter D., Rosen SM. Active transport of Ca⁴⁵ by the small intestine and its dependence on vitamin D. *Am J. Physiol.* 1959;196:357-362.
140. Omdahl JL, DeLuca HF. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiological Reviews* 1973;53:327-372.
141. Wasserman RH, Kallfelz FA, Comar CL. Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. *Science* 1961;133:883-884.
142. Wasserman RH, Taylor AN. The non-essentiality of sodium ions for intestinal calcium transport. *Proc.Soc. Exptl. Biol. Med.* 1963;114:479-482.
143. Schachter D. Vitamin D and the active transport of calcium by the small intestine. In: *The Transfer of Calcium and Strontium Across Biological, Membranes*, edited by R.H. Wasserman. New York: Academic, 1963, p.197-210.
144. Harrison HE, Harrison H. Transfer of calcium Ca⁴⁵ across intestinal wall in vitro in relation to action of vitamin D and cortisol. *Am J. Physiol* 1960;199:265-271.
145. Harrison HE, Harrison H. Intestinal transport of phosphate: action of vitamin D, calcium and potassium. *Am J. Physiol* 1961;20:1007-1012.
146. Krawitt EL, Schedl HP. In vivo calcium transport by rat small intestine. *Am J. Physiol.* 1968;214:232-236.
147. Rasmussen H. the influence of parathyroid function upon the transport of calcium in isolated sacs of rat small intestine. *Endocrinology* 1959;65:517-519.
148. Wasserman RH, Kallfelz. Vitamin D₃ and unidirectional fluxes across rachitic chick duodenum. *Am J. Physiol.* 1962;203:221-224.
149. Ussing HH. Some aspects of the application of tracers in permeability studies. *Advan.*

- Enzymol.* 1952,13:21-65.
150. Walling MW, Rothman SS. Phosphate in dependent, carrier-mediated active transport of calcium by rat intestine. *Am. J. Physiol.* 1969;217:1144-1148.
151. Walling MW, Rothman SS. Apparent increase in carrier affinity intestinal calcium transport following dietary calcium restriction. *Am J Physiol.* 1970;245:5007-5011.
152. Martin DL, DeLuca HF. Influence of sodium on calcium transport by the rat small intestine. *Am J. Physiol.* 1969;216:1351-1359.
153. Martin DL, DeLuca HF. Calcium transport and the role of vitamin D. *Arch. Biochem. Physiol.* 1969;134:139-148.
154. Adams TH, Norman AW. Studies on the mechanism of action of calciferol. I. Basic parameters of vitamin D mediated calcium transport. *J. Biol. Chem.* 1970;245:4421-4431.
155. Wasserman RH, Taylor AN, DeLuca F. Vitamin D₃-induced calcium-binding protein in chick intestinal mucosa. *Science* 1966;152:791-793.
156. Wasserman RH, Corradino RA, Taylor AN. Vitamin D-dependent calcium-binding protein: purification and some properties. *J. Biol. Chem.* 1968;243:3978-3986.
157. Wasserman RH, Taylor AN. Vitamin D-dependent calcium-binding protein: response to some physiological variables. *J. Biol. Chem.* 1968;243:3987-3993.
158. Wasserman RH. Calcium transport by the intestine: a model and comment on vitamin D action. *Calcified Tissue Res.* 1968;2:301-313.
159. Wasserman RH. Interaction of vitamin D-dependent calcium-binding protein with lysolecithin: possible relevance to calcium transport. *Biochim. Biophys. Acta* 1970;203:176-179.
160. Wasserman RH, Corradino RA; Taylor AN. Binding proteins from animals with possible transport function. *J. Gen. Physiol.* 1969;54:1145-1175.
161. Wasserman RH, Taylor AN. Evidence for a vitamin D₃-induced calcium-binding protein in new world primates. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 1971;136:25-28.
162. Mac Gregor RR, Hamilton JW, Cohn DV. The induction of calcium binding protein biosynthesis in intestine by vitamin D₃. *Biochim. Biophys Acta* 1970;222:482-490.
163. Martin AL, Melancon MJ Jr., DeLuca HF. Vitamin D stimulated, calcium-dependent adenosine triphosphatase from brush borders of rat small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1969;35:819-823.
164. Haussler MR, Nagode LA, Rasmussen H. Induction of intestinal brush border alkaline phosphatase by vitamin D and identity with Ca-ATPase. *Nature* 1970;228:1199-1201.
165. Taylor AN, Wasserman RH. Correlations between the vitamin D-induced calcium binding protein and intestinal absorption of calcium. *Federation Proc.* 1969;28:1834-1838.
166. Taylor AN, Wasserman RH. Immunofluorescent localization of vitamin D-dependent

- calcium-binding protein. *J. Histochem. Cytochem.* 1970;18:107-115.
167. Fairbanks BW, Mitchell HH. The relation between calcium retention and the store of calcium in the body with particular reference to the determination of calcium requirements. *J. Nutr.* 1936;11:551-572.
168. Rottensten KV. CLXXI. The effect of body stores on the efficiency of calcium utilization. *Biochem J.* 1938;32:1285-1292.
169. Norman DA, Fordtran JS, Brinkley LJ, Zerwekh JE, Nicar MJ, Strowig SM, Pack CYC. Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium. Changes in calcium and magnesium absorption and pathogenic role of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J. Clin Invest* 1981;67:1599-1603.
170. Sakhaee K., Baker S., Zerwekh J., Poindexter J., García-Hernández PA, Pak CYC. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994;152:324-327.
171. Blunt JW, Deluca HF, Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry* 1968;7:3317-3222.
172. Lawson DEM, Wilson PW, Kodicek E. Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochem. J.* 1969;115:269-277.
173. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25 dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;130:228-230.
174. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca F. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971;68:803-804.
175. Norman AW, Mytle JF, Midgerr RJ, Nowicki HG, Williams V, Popjak G. 1,25-dihydroxycholecalciferol: Identification of the proposed active form of vitamin D3 in the intestine. *Science* 1971;173:51-54.
176. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications In: *Primer on the of mineral metabolism* third edition. Edetor Murray J Favus chapter 13, pp. 74-81 Lippincott. Raver, Philadelphia. New York.
177. Rapado Errazti A, Díaz-Curiel M. Hipovitaminosis D en España. Editado por FHOEMO, capítulo 1, pp. 1-13.
178. DeLuca H. The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Fed Proc Am Soc Wxper Biol* 1988;2:224-236.
179. Reichel H., Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1889;320:981-991.
180. Holick MF. Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am J. Clin Nutr* 1994;60:619-630.

181. Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: DeGroot L, Besser H, Burger HG, et al. (eds) *Endocrinology*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995;990-1013.
182. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet radiation. *Lancet* 1989;4:1104-1105.
183. Theiler R, Balthasar Stahelin H, Kranzlin M, et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodeling in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2000;143:673-379.
184. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982;216:1001-1004.
185. Tian XQ, Chien TC, Matsuoka LY, et al. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993;268:14888-14892.
186. Tian XQ, Cehn TC, Lu Z, et al. Characterization of the translocation process of vitamin D3 from the skin into the circulation. *Endocrinology* 1994;135:655-661.
187. Malick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin poikilothermic animals. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995;92:3124-3126.
188. Matsuoka LY, Ide L., Worstman J., et al. Sunscreen suppresses cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-1168.
189. Matsuoka LY, Worstman J., Hanifan N., et al. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. *Arch Derm* 1988;124:1802-1804.
190. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D3. *Lancet* 1982;1:74-76.
191. MacLaughlin J., Holick MF. Sunscreen again decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J. Clin Invest* 1985;76:1536-1538.
192. Holick MF. Vitamin D in health and prevention of metabolic bone diseases. In *Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles* Edited by Rosen C. Totowa, NJ: Humana Press 1996:29-43.
193. Need H., Morris A., Horowitz H., et al. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993;58:882-885.
194. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J. Clin Nutr* 1967;20:1234-41.
195. Harrison HE. The disappearance of rickets. *Am J Public Health* 1966;56:734-7.
196. Bachrach S., Fisher J., Parks JS. An outbreak of vitamin D deficiency rickets in a susceptible population. *Pediatrics* 1979;64:871-7.
197. Feldman KW, Marcuse EK, Springer DA. Nutritional rickets. *Am Fam Physician* 1990;42:1311-8.

198. Rudolf M., Arulanantham K., Greenstein RM. Unsuspected nutritional rickets. *Pediatrics* 1980;66:72-6.
199. Leerbeck E., Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J. Nutr* 1980;44:7-12.
200. Reeve LE, Chesney Rw, DeLuca HF. Vitamin D of human milk; identification of biologically active forms. *Am J. Clin Nutr* 1982;36:122-6.
201. Edidin DV, Levitsky LL, Schey W, Dumbovic N, Campos A. Resurgence of nutritional rickets associated with breast-feeding and special dietary bpractices. *Pediatrics* 1980;65:232-5.
202. O'Connor P. Vitamin D-definciency rickets in two breast-fed infants who were not receiving vitamin D supplementation. *Clin Pediatr* 1977;16:361-3.
203. Eugster EA, Sane KS, Brown DM. Minnesota rickets. Need for a policy change to support vitamin D supplementation. *Minnesota Med* 1996;79:29-32.
204. Pugliese MT, Blumberg DL, Hludzinski J., Kay S. Nutritional rickets in suburbia. *J Am Coll Nutr* 1998;17:637-41.
205. Sills IN, Skuza KA, Horlick MNB, Schwartz MS, Rapaport R. Vitamin D deficiency rickets. Reports of its demise are exaggerated. *Clin Pediatr* 1994;33:491-3.
206. Binet A, Kooh SW. Persistence of vitamin D- deficiency rickets in Toronto in the 1990s. *Can J Public Health* 1996;87:227-30.
207. Ryan AS. The resurgence of breast-feeding in the United States. *Pediatrics* 1997;99:e12.
208. Rosengçberg KD, McMurrie C, Kerker BS, Na Y, Graham EH. Breast-feeding initiation in New York City, 1979 to 1996. *Am J Public Health* 1988;88:1850-2.
209. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fedd infants. *Journal Pediatrics* 2000;137:153-7.
210. Hartman JJ. Vitamin D deficiency rickets in children: prevalence and need for community education. *Orthop Nurs* 2000;19:63-68.
211. Bolck BH, Grant CC, McNeil AR, et al. Characteristics of children with florid vitamin D deficiency rickets in the Auckland region in 1988. *NZ Med J* 2000;113:374-376.
212. Biser-Rohhbaugh A., Haddley-Miller N. Vitamin D deficiency in breast-fed toddlers *J Pediatr Orthop* 2001;21:508-511.
213. Bishop N. Rickets today-children still need milk and sunshine. *N Engl Med* 1999;341:602-604.
214. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos* 1998;8:S25-S29.
215. Bell NH, Greene A., Epstein S., et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks *J Pediatr* 1985;76:470-473.

216. Krall E., Sahyoun N., Tannenbaum S., et al. Effect of vitamin D intake on season variations in parathyroid hormone secretion in postmenopause women. *N Engl J Med* 1989;321:1777-83.
217. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for Bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2000;22:477-501.
218. Kauppinen Makeline R., Tahtela R., Loytynieni EA, et al. High prevalence of hipovitaminosis D in Finnish medical in-and outpatients. *J Intern Med* 2001;249:559-563.
219. Malabanan A., Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-806.
220. Harris SS, Soteriades E., stina Coolidge JA, et al. Vitamin D insuficiency and Hyperparathyroidism in a low Income, Multiracial, Ederly Population *J Clin Endocrinol Metab* 2001;85:125-30.
221. Thomas KK, Lloyd Jones DH, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-783.
222. Dawson-Hughes B., Harris S, Krall EA, et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1140-1145.
223. Webb AR, Kline L., Holick MF. Influence of season and the cutaneous synthesis of vitamin D3. Exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 syntheisis in human skin *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-376.
224. Webb AR, DeCosta BR, Holick Mf. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradtation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:882-887.
225. Chen TC. Photobiology of vitamin D. In *Vitamin D-Physiology Molecular Biology and Clinical Applications*. Edited by Holick Mf. Totowa NJ. Humana Press 1999:17-37.
226. Holick MF. Evolution biologic functions and recommended dietary allowances for vitamin D. In *Vitamin D-Physiology Molecular Biology and Clinical applications* Edited by Holick MF. Totowa NJ. Humana Press 1998:1-16.
227. Holick MF. Biologic effects of light: historical and new perspectives. In *Biologic Effects of Light* Edited by Holick MF and Jung EG. Boston Kluwer Academic Publisher 1999:11-32.
228. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994. Vitamin D: new horizons for the 21st century *Am J Clin Nutr* 1994;60:619-630.
229. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In *primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, edn 3. Edited by MJ Favus. Philadelphia: Lippincott Raven 1999:92-98.
230. Lund B., Sorensen OH. Measurement of 25-hydroxvitamin D in serum and its relation to sunshine age and vitamin D intake in the Danish population. *Scand J Clin Lab Invest*

- 1979;39:23-30.
231. Reid IR, Gallagher DJA, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1985;15:35-40.
 232. Holick MF. Vitamin D: underappreciated D-light hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2002;9:87-98.
 233. Chuck A., Todd J., Diffey B. Subliminal ultraviolet B irradiation for the prevention of vitamin D deficiency in the elderly: a feasibility study. *Photoderm Photoimmun Photomed* 2001;17:4, 168-171.
 234. Koutkia P., Chen TC, Lu Z., et al. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B irradiation. *Gastroenterology* 2001;121:1485-1488
 235. Huldshinsky K. Die Behandlung der Rachitis durch Ultraviolet-bestrahlung. *Z. Orthop Chir* 1920;39:426-451.
 236. Holick MF, Shao Q., Liu WW, Chen TC. The vitamin D content of fortified milk and infant formula. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
 237. NO ESTÁ EN LA LISTA DE LAS REFERENCIAS.
 238. Norman AW, DeLuca HF. The preparation of H³-vitamins D2 and D3 and their localization in the rat. *Biochemistry* 1963;2:1163-1168.
 239. Norman AW, DeLuca HF. Chromatographic separation of mixtures of vitamin D2, ergosterol, and tachysterol2. *Anal Chem* 1963;35:1247-50.
 240. Lindberg O, Duffy JJ, Norman AW, Boyer PD. Characteristics of bound phosphohistidine labeling in mitochondria. *J Biol Chem* 1965;240:2850-4.
 241. Norman AW, Bieber LL, Linderberg O, Boyer PD. Relationship of Ca²⁺ to "protein-bound" phosphate fractions of mitochondria. *J Biol Chem* 1965;240:2855-62.
 242. Jensen EV, Jacobson HI. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962;18:387-414.
 243. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1966;55:2574-81.
 244. Edelman IS, Borgoroch R, Porter GA. On the mechanism of action of adosterone on sodium transport: The role of protein synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963;50:1169-80.
 245. Norman AW. The mode of action of vitamin D. *Biol Rev* 1968;43:97-137.
 246. Haussler MR, Myrtle JF, Norman AW. The association of a metabolite of vitamin D3 with intestinal mucosa chromatin, in vivo. *J Biol Chem* 1968;243:4055-64.
 247. Myrtle JF, Haussler MR, Norman AW. Evidence for the biologically active form of cholecalciferol in the intestine. *J Biol Chem* 1970;245:1190-6.
 248. Myrtle JF, Haussler MR, Norman AW. Evidence of biologically active form of cholecalciferol in the intestine; a nutrition classic. *Nutr Rev* 1991;49:302-5.
 249. Myrtle JF, Norman AW. Vitamin D: cholecalciferol metabolite highly active in promoting

- intestinal calcium transport, *Science* 1971;171:78-82.
250. Norman AW, Myrtle JF, Midgett RJ, Nowicki HG, Williams V, Popjak G. 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol: identification of the proposed active form of vitamin D3 in the intestine. *Science* 1971;173:51-4.
 251. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams DH. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971;230:228-30.
 252. Holick MF, Schonoes HK, DeLuca HF. Identification of 1, 25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D3 metabolically active in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:803-4.
 253. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci* 1969;62:155-62.
 254. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite: A nutrition classic. *Nutr Rev* 1969;43:181-3.
 255. Brickman AS, Coburn JW, Norman AW. Action of 1, 25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D3, in uremic man. *New engl J Med* 1972;287:891-5.
 256. Brickman AS, Coburn JW, Massry SG, Norman AW. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 in normal man and patients with renal failure. *Ann Intern Med* 1974;80:161-8.
 257. Narwid TA, Blount JF, Iacobelli JA, Uskokovic MR. Vitamin D3 metabolites III. Synthesis and X-ray analysis of 1 α , 25-dihydroxycholesterol. *Helv Chim Acta* 1974;57:780-9
 258. O'Malley BW, Schrader WT. The receptors of steroid hormones. *Sci Am* 1976;234:3243.
 259. Walters MR, Hunziker W, Norman AW. Unoccupied 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors: nuclear/cytosol ratio depends on ionic strength. *J Biol Chem* 1980;255:6799-805.
 260. Hunziker W, Walters MR, Bishop JE, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (XLVI) unoccupied and in vitro and in vivo occupied 1, 25-dihydroxyvitamin D3 intestinal receptors. *J Biol Chem* 1983;258:8642-8.
 261. Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J. Nuclear localization of unoccupied estrogen receptors. *Nature* 1984;307:747-9.
 262. King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize estrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 1984;307:745-7.
 263. Putkey JA, Spielvogel AM, Sauerheber RD, Dunlap CS, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. XXXIX. Vitamin D-mediated intestinal calcium transport: effect of essential fatty acid deficiency and spin label studies of enterocyte membrane lipid fluidity. *Biochim Biophys Acta* 1982;688:177-90.
 264. Putkey JA, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (XLV) vitamin D:

- its effect on the protein composition and core material structure of the chick intestinal brush border membrane. *J Biol Chem* 1983;258:8971-8.
265. Hunziker W, Siebert PD, King MW, Strucki P, Dugaiczky A, Norman AW. Molecular cloning of a vitamin D-dependent calcium-binding protein mRNA sequence from chick intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4228-32.
266. Nemere I., Leathers VL, Thompson BS, Luben RA, Norman AW. Redistribution of calbindin-D28k in chick intestine response to calcium transport. *Endocrinology* 1991;129:2972-84.
267. Chritakos S., Norman AE. Studies on the mode of action calciferol XXIX-Biochemical characterization of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in chick pancreas and kidney cytosol. *Endocrinology* 1981;108:140-9.
268. Norman AW, Frankel BJ, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823-5.
269. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action calciferol (XLIX) dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759-66.
270. Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose-tolerance and insulin-secretion in the vitamin D-deficiency rat in vivo. *Endocrinology* 1986;119:84-90.
271. Kadowaki S, Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol (LIX) time-course study of the insulin secretion after 1, 25-dihydroxyvitamin D3 administration. *Endocrinology* 1985;117:1765-71.
272. Cade C, Norman AW. Rapid normalization/stimulation by 1, 25(OH)2-vitamin D3 of insulin and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology* 1987;120:1490-9.
273. Wing RM, Okamura WH, Pirio MR, Sine SM, Norman AW. Vitamin D3; Conformations of vitamin D3, 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3, and dihydrotachysterol3. *Science* 1971;186:939-41.
274. Okamura WH, Norman AW, Wing RM. Vitamin D: concerning the relationship between molecular topology and biologic functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:4194-7.
275. Norman AW, Bishop JE, Song XD, Bula C, Okamura WH. Different shapes of the steroid hormone 1 α , 25(OH)2-vitamin D3 act as agonist for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids* 2001;66:147-58.
276. Norman AW, Adams D., Collins ED, Okamura WH, Fletterick RJ. Three-dimensional model of the ligand binding domain of the nuclear receptor for 1 α , 25-dihydroxy-vitamin D3. *J Cell Biochem* 1999;74:323-33.
277. Henry HL, Midgett RJ, Norman WA. Studies on calciferol metabolism X: Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase, in vivo. *J Biol Chem* 1974;249:7584-92.

278. Henry HL, Norman WA: Studies on calciferol metabolism IX. Renal 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase. Involvement of cytochrome p-450 and other properties. *J Biol Chem* 1974;249:7529-35.
279. Henry HL, Norman WA. Presence of renal 25-hydroxyvitamin-D-1-hydroxylase in species of all vertebrate classes. *Com Biochem Physiol* 1975;50:431-4.
280. Malluche HH, Henry HL, Meyer-Sabellek W, Sherman D, Massry SG, Norman AW. Effects and interactions of 24R, 25(OH)2D3 and 1,25(OH)2D3 on bone. *Am J Physiol* 1980;238:494-8.
281. Norman AW, Henry HL, Malluche HH. 24 R, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 are both indispensable for calcium and phosphorus homeostasis. *Life Sci* 1980;27:229-37.
282. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: Two dihydroxylated metabolites are required for normal chicken egg hatchability. *Science* 1978;201:835-7.
283. Seo EG, Einhorn TA, Norman AW. 24R, 25-dihydroxyvitamin D3: An essential vitamin D3 metabolite for both normal bone integrity and healing of tibial fracture in chicks. *Endocrinology* 1997;138:3864-72.
284. Kato A., Seo EG, Einhorn TA, Bishop JE, Norman AW. Studies on 24R, 25-dihydroxyvitamin D3: Evidence for a non-nuclear membrane receptor in the chick tibial fracture-healing callus. *Bone* 1998;23:141-6.
285. Nemere I., Yoshimoto Y., Norman AW. Studies on the mode of action of calciferol. LIV. Calcium transport in perfused duodena from normal chicks: enhancement with 14 min of exposure to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1984;115:1476-83.
286. Nemere I., Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, Norman AW. Identification of a specific binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3, in basal-lateral membranes of chicks intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J. Biol Chem* 1994;269:23750-6.
287. Norman AW, Okamura WH, Farach-Carson MC, Allewaert K, Branisteanu D, Nemere I, Muralidharan KR, Bouillon R. Structure-Function studies of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the vitamin D endocrine system. 1,25-Dihydroxy-pentadeuterio-previtamin D2 (as a 6-s-cis analog) simulates nongenomic but not genomic biologic responses. *J. Biol Chem* 1993;268:13811-9.
288. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E., Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *New Engl J Med* 1981;305:440-3.
289. Reichel H., Koeffler HP, Norman AW. Synthesis in vitro of 1 α ,25 dihydroxyvitamin D3 and 24, 25-dihydroxyvitamin D3 by interferon- γ -stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J. Biol Chem* 1987;262:10931-7.
290. Munker R., Norman AW, Koeffler HP. Vitamin D compounds: Effect on clonal prolifera-

- tion and differentiation of human myeloid cells. *Clin Invest* 1986;78:424-30.
291. Norman AW, Zhou JY, Henry HL, Uskokovic MR, Koeffler HP. Structure-function studies on analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: differential effects on leukemic cell growth, differentiation, and intestinal calcium absorption. *Cancer Res* 1990;50:6857-64.
292. Zhou JY, Norman AW, Chen D., Sun G., Uskokovic MR, Koeffler HP. 1 α ,25-Dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D₃ prolongs survival time of leukemic mice, *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:3929-32.
293. Norman AW, Litwack GL. *Hormones* 2nd ed San Diego, CA: Academic Press 1997, pp. 1-558.
294. Kodicek E. Metabolic studies on vitamin D In: *Ciba Found. Symp. Bone Structure and Metabolism*, edited by G.W.E. Wolsteholme and C.M. O'Connor. Boston: Little, Brown, 1956; pp. 161-174.
295. Kodicek E. The metabolism of vitamin D In: *Fourth Intern. Cong. Biochem. Vitamin Metabolism*. London: Pergamon, 1960, Vol. XI, pp. 198-208.
296. Norman AW, Lund J., DeLuca HF. Biologically active forms of vitamin D₃ in kidney and intestine. *Arch. Biochem. Biophys.* 1964;108:12-21.
297. Neville PF, DeLuca HF. The synthesis of (1,2-³H)-vitamin D₃ and the tissue localization of a 0.25 μ x (10 IU) dose per rat. *Biochemistry* 1996;5:2201-2207.
298. Lund J., DeLuca HF. Biologically active metabolite of vitamin D₃ from bone, liver, and blood serum. *J. Lipid. Res.* 1966;7:739-744.
299. Lund J., DeLuca HF, Horsting M. Formation of vitamin D esters in vivo. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967;120:513-517.
300. Imrie MH, Neville AW, Snellgrove W., DeLuca HF. Metabolism of vitamin D₂ and vitamin D₃ in the rachitic chick. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967;20:525-532.
301. DeLuca HF, Weller M., Blunt WJ, Neville PF. Synthesis, biological activity, and metabolism of 22,23-³H-vitamin D₄. *Arch. Biochem. Biophys.* 1968;124:122-128.
302. Fraser DR, Kodicek E. Vitamin D esters: Their isolation and identification in rat tissues. *Biochem. J.* 1965;96: pp. 59-60.
303. Fraser DR, Kodicek E. The synthesis of vitamin D esters in the rat. *Biochem. J.* 1996;100:p. 67.
304. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature.* 1970;228:764-766
305. Moril H, Lund J., Neville PF, DeLuca HF. Biological activity of vitamin D metabolite. *Arch. Biochem. Biophys.* 1967;120:508-512.
306. Blunt J., DeLuca F., Schnoes HK. 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1968;7:3317-3322.
307. Blunt J, Tanaka Y, DeLuca HF. The biological activity of 25-hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1968;61:1503-1506

308. Blunt J, DeLuca F. The synthesis of 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D₃. *Biochemistry* 1969;8:671-675
309. Ponchon G., Kennan AL, DeLuca HF. "Activation" of vitamin D by the liver. *J. Clin. Invest.* 1969;48:2023-2037.
310. Ponchon G., DeLuca HF. Metabolites of vitamin D₃ and their biologic activity. *J. Nutr.* 1969;99:157-167.
311. Ponchon G., DeLuca HF. The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J. Clin. Invest.* 1969;48:7748-7754.
312. Horsting M., DeLuca F. In vitro production of 25-hydroxycholesterol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1969;36:251-256.
313. Haussler MR, Myrtle F, Norman W. The association of metabolite of vitamin D₃ with intestinal chromatin in vivo. *J Biol. Chem.* 1968;243:4055-4064.
314. Kodicek E. Turnover and distribution of vitamin D and its mode of action. In: *the transfer of calcium and strontium across biological membranes*, edited by R.H. Wasserman. New York: Academic 1963; pp. 185-196.
315. Holick MF, DeLuca HF. A new chromatographic system for vitamin D₃ and its metabolites: resolution of a new vitamin D₃ metabolite. *J Lipid Res.* 1971;12:460-465.
316. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T., Cousins J. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry* 1971;10:2799-2804.
317. Holick MF, Garabedian M., DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D₃ active on bone in anephric rats. *Science* 1972;176:1146-1147.
318. Holick MF, Garabedian M., DeLuca HF. The 5,6-trans isomers of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol: substitutes for 1,25-dihydroxycholecalciferol in anephric animals. *Biochemistry* 1972;11:2715-2719.
319. Semmler EJ, Holick F., Schnoes HK, DeLuca HF. The synthesis 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol a metabolically active form of vitamin D₃. *Tetrahedron letters* 1972;40:4147-4150.
320. Haussler MR, Boyce W., Littledike W., Rasmussen H. A rapidly acting metabolite of vitamin D₃. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971;68:177-181.
321. Omdahl JL, Holick M., Suda T., Tanaka Y., DeLuca HF. Biological activity of 1,25-hydroxycholecalciferol. *Biochemistry* 1971;10:2935-2940.
322. Omdahl JL, Gray RW, Boyle IT, Knutson J., DeLuca HF. Regulation of metabolism of 25-hydroxycholecalciferol by kidney tissue in vitro by dietary calcium. *Nature (New Biol)* 1972;237:63-64.
323. Tanaka Y., DeLuca HF. Bone mineral mobilization active of 1,25-dihydroxycholecalciferol; a metabolite of vitamin D. *Arch. Biochem. Biophys.* 1971;146:574-578.
324. Tanaka Y., DeLuca HF, Omdahl J., Holick MF. Mechanism of action of 1,25-dihydroxy-

- cholecalciferol on intestinal calcium transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971;68:1286-1288.
325. Boyle I., Gray W., DeLuca HF. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 21,25-dihydroxy cholecalciferol. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 1971;68:2131-2134.
326. Boyle I., Miravet R., Gray W., Holick F., DeLuca HF. The response of intestinal calcium transport to 25-hydroxy and 1,25-dihydroxy vitamin D in nephrectomized rats. *Endocrinology* 1972;90:605-608.
327. Suda T., DeLuca HF, Schnoes HK, Ponchon G., Tanaka Y., Holick MF. 21,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D3 preferentially active on bone. *Biochemistry* 1970;9:2917-2922.
328. Suda T., DeLuca HF, Schnoes HK, Tanaka Y., Holick MF. 21,25-dihydroxycholecalciferol; a metabolite of vitamin D3 with intestinal calcium transport activity. *Biochemistry* 1870;9:4776-4780.
329. Suda T., Hallick RB, DeLuca HF, Schnoes HK. 21,25-dihydroxycholecalciferol3. Synthesis and biological activity. *Biochemistry* 1970;9:1651-1657.
330. Bouillon R., Carmeliet G., Daci E., Segaert S., Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int.* 1998 (suppl)8:S13-19.
331. Kato A., Seo EG, Einhorn TA, Norman AW. 24R,25-hydroxyvitamin D3, essential for the fracture healing process and has a receptor in the fracture healing callus. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone.* University of California-Riverside 1997;645-646.
332. no esta en la lista
333. Morris JG. Ineffective synthesis of vitamin D in kitters exposed to sun or UV light in reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ 7-reductase. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D, Chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone.* University of California Riverside, 1997:721-722.
334. Xu G., Salen G., Shefer S., Ness GC, Chen TS, Zhao Z, Tint GS. Reproducing abnormal cholesterol biosynthesis as seen the Smith-Lemli-Opitz syndrome inhibiting the conversation of 7-dehydrocholesterol in rats. *J Clin Invest* 1995;95:76-81.
335. Cunniff C., Kratz LE, Moser A., Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome abnormal cholesterol metabolism. *AM J Med Genet* 1997;68:263-269.
336. Okuda KI, Usui E., Ohyama Y. Recent progress in enzymology and molecular biology of enzymes involved in vitamin D metabolism. *J Lipid Res* 1995;36:1641-1652.
337. Leitersdorf E., Safadi R., Meiner V., Reshef A., Björkhem I., Friedlander Y., et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in the Israeli Druze: molecular genetics and phenotypic characteristics. *Am J Hum Genet* 1994;55:907-915.

338. St. Arnaud R., Arabian A., Travers R., Glorieux FH. Abnormal intramembranous ossification in mice deficient for the vitamin D 24-hydroxylase gene. In: Norman AW, Bouillon R., Thomasset M, editors. *Vitamin D: chemistry biology clinical applications of the steroid hormone.* University of California-Riverside. 1997:635-641.
339. Miller WL. Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;15:95-109.
340. Ohyma Y., Noshiro M., Okuda K. Cloning and expression of cDNA encoding 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *FEBS Letters* 1991;278:195-198.
341. Ohyma Y., Noshior M. Eggertsen G et al. Structural characterization of the gene encoding rat 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase. *Biochemistry* 1993;32:76-82.
342. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α ,25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta* 1993;90:4543-4547.
343. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α ,25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995;1263:1-9.
344. Norman Aw, Putkey JA, Nemere I. Intestinal calcium transport: pleiotropic effects mediated by vitamin D. *Fed Porc* 1982;41:78-83.
345. Wasserman RH, Fullmer CS, Shimura F. Calcium absorption and the molecular effects of vitamin D3. In: Kumar R (ed) *vitamin D: Basic and Clinical Aspects.* Nijhoff, Boston, pp. 233-257, 1984.
346. Morrison NA, Qi JC, Tokita A., et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287.
347. Hustmyer FG, Peacock M., Hui S., Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptors on osteoclasts of calcium-deficient chicken despite demonstrable receptors on circulating monocytes. *J Clin Invest* 1986;77:312-314.
348. Norman AW. Intestinal calcium absorption a vitamin D-hormone-mediated adaptativo response. *Am J Clin Nurt* 1990;51:190-300.
349. Sánchez A., Puche R., Zenis, Oliver B., Galich AM, Maffei L., Plantalech L., Poudes G., Bregni C. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (parte I) *REEMO* 2002;11:201-217.
350. Silver J., Naveh-Many T., Mayer H., et al. Regulation by vitamin D metabolites of messenger RNA of parathyroid hormone in isolated parathyroid in isolate parathyroid cells. *Proc Nate Acad Sci USA* 1985;82:4270-4273.
351. Norris KC. Secondary hyperparathyroidism: defining a model of optimal managemwnt. *Dial. Transplant* 1999;28:630-640.
352. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the velop-

- ment of secondary hyperparathyroidisms. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998;13:3-8.
353. Silver J. Regulation of the parathyroid hormone gene by Ca^{2+} , phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998;13:40-44.
354. Friedman TC, Norris KC. The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease. *The Endocrinology & Metabolism* 2002;13:189-194.
355. Nishii Y., Okano T. History of the new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OTC) and 2 β -(3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). *Steroids* 2001;66:137-146.
356. Holick MF, Schoneker HK, DeLuca HF, Suda T., Cousins RJ. Isolation and identification of 1, 25-dihydroxy-cholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry* 1971;10:2799-804.
357. Brumbaugh PF, Haussler MR. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ receptor: Competitive binding of vitamin D analogs. *Life Sci* 1973;13:1737-46.
358. Kream BE, Reynolds RD, Knutson JC, Eisman JA, DeLuca HF. Intestinal cytosol binders of 1 α , 25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D. *Arch Biochem Biophys* 1976;176:779-87.
359. Strumpf WE, Sar M., Reid FA, Tanaka Y., DeLuca HF. Target cells 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroids. *Science* 1979;206:1188-90.
360. Pike JW, Gooze LL, Hausler MR. Biochemical evidence for 1 α , 25-dihydroxyvitamin D receptor macromolecules in parathyroid, pancreas, pituitary and placental tissues. *Life Sci* 1980;26:407-14.
361. Abe E., Miyaura C., Sakagami C., Takeda H., Konno M., Yanazaki K., Yoshiki T., Suda T. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:4990-4.
362. Wovkulich PM, Batcho AD, Baggolini EG, Boris A, Truitt G, Uskokovic MR. Synthesis of 1 α , 25-trihydroxy- Δ^{22} -cholecalciferol, a potent inducer of cell differentiation. In: Norman AW, Schaefer K, Grigoleit HG, Herrath D, editors. *Vitamin D: Chemical Biochemical and clinical update*. Walter de Gruyter. Berlin, New York. 1985, pp. 755-7.
363. Murayama E., Miyamoto K., Kubodera M., Mori T., Matsunaga I. Synthesis studies of vitamin D₃ analogs. VIII. Synthesis of 22-oxavitamin D₃ analogs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1986;34:4410-3.
364. Calverley MJ. Synthesis of MC903, a biologically active vitamin D metabolite. *Tetrahedron* 1987;43:4609-19.
365. Perlman K., Kutner A., Prah J., Smith C., Inaba M., Schones HK, DeLuca HF. 24-Homologated 1,25-dihydroxyvitamin D₃ compounds: Separation of calcium and cell differentiation activities. *Biochemistry* 1990;29:190-6.
366. Zhou JY, Norman AW, Chen D., Sun GW, Uskokovic MR, Koeffler HP. 1,25-dihydroxyvitamin-16-ene-23-yne-vitamin D₃ prolongs survival time of leukemic mice. *Proc*

- Natl Acad Sci USA* 1990;87:3929-32.
367. Abe J., Morikawa M., Miyamoto K., Kaiho S., Fukushima M., Miyaura C., Abe E., Suda T., Nishii Y., Synthesis analogues of vitamin D₃ with an oxygen atom in the side chain skeleton. *FEBS Lett* 1987;226:58-62.
368. Binderup L., Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol* 1988;37:889-95.
369. Okano T., Tsugawa N., Masuda S., Takeuchi A., Kobayashi T., Takita Y., Nishii Y. Regulatory activities of 2 β -(3-hydroxypropoxy)-1,25-dihydroxyvitamin D₃, a novel synthetic vitamin D₃ derivative, on calcium metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:1444-9.
370. Bouillon R., Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995;16:200-7.
371. Nakagawa N., Sowa Y., Kurobe M., Ozono K., Siu-Caldera ML, Reddy GS, Uskokovic MR, Okano T. Differentiation activities of 1 α , 25-dihydroxy-16-ene-vitamin D₃ analogs and their 3-epimers on human promyelocytic leukemia (HL-60) cell differentiation and apoptosis. *Steroids* 2001;66:327-37.
372. Okano T., Nakagawa K., Tsugawa N., Ozono K., Kubodera N., Osawa A., Terada M., Mikami K. Singly dehydroxylated A-ring analogues of 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 22-nor-22-oxa-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃: Novel vitamin D₃ analogues with potent transcriptional activity but extremely low affinity for vitamin D receptor. *Biol Pharm Bull (Tokyo)* 1998;21:1300-5.
373. Okano T., Nakagawa K., Kurobe M., Ozono K., Konno K., Fujishima T., Takayama H. Structure-specific control of apoptosis by novel 2-methyl-A-ring stereoisomers of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in HL-60 cells. *Biochem Pharmacol (in press)*.
374. Bouillon R. Increasing evidence for cooperative effects between 1 α ,25(OH)₂ D₃ and other immunosuppressants. In: Suda T, editor. *International Bone Forum, Cancer, Inflammation and Bone*. Tokyo: Medical Culture 1998, pp. 8-13.
375. Brown AJ, Ritter CR, Finch JL, Morrissey J., Martin KJ, Murayama E., Nishii Y., Slatopolsky E. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 1989;84:728-32.
376. Finch JL, Brown AJ, Mori T., Nishii Y., Slatopolsky E. Suppression of PTH and decreased action on bone are partially responsible for the low calcemic activity of 22-oxacalcitriol relative to 1, 25(OH)₂ D₃. *J Bone Miner Res* 1992;9:835-9.
377. Dusso AS, Negrea L., Finch J., Kamimura S., Lopez-Hilker S., Mori T., Nishii Y., Brown AJ, Slatopolsky E. The effect of 22-oxacalcitriol on serum calcitriol. *Endocrinology* 1992;130:3129-34.
378. Finch J., Brown AJ, Kubodera N., Nishii Y., Slatopolsky E. Differential effects of

- 1,25(OH)₂ D₃ and 22-oxacalcitriol on phosphatase and calcium metabolism. *Kidney Int* 1993;43:561-6.
379. Denda M., Finch J., Brown AJ, Nishii Y., Kubodera N., Slatopolsky E. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats- *Kidney Int* 1996;50:34-9.
380. Nishii Y., Abe J., Sato K., Kobayashi T., Okano T., Tsugawa N., Slatopolsky E., Brown AJ, Dusso A., Raisz LG. Characteristic of two novel vitamin D₃ analogs; 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃[OTC] and 2 β -(3-hydroxypropoxy) 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ [ED-71]. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, editors. *Vitamin D: gene regulation, structure-function analysis and clinical application*. de Gruyter: Berlin, New York 1991, pp. 289-97.
381. Yamada S., Yamamoto K., Masuno H., Ohta M. Conformation-function relationship of vitamin D: conformational analysis predicts potential side-chain structure. *J Med Chem* 1998;41:1467-75.
382. Kobayashi T., Tsugawa N., Okano T., Masuda S., Takeuchi A., Kubodera N., Nishii Y. The binding properties, with blood proteins, and tissue distribution of 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in rats. *J Biochem (Tokyo)* 1994;115:373-80.
383. Okano T., Tsugawa N., Masuda S., Takeuchi A., Kobayashi T., Nishii Y. Protein-binding properties of 22-oxa-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, a synthetic analogue of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989;35:529-33.
384. Slatopolsky E., Finch J., Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney International* 2003;63:S83-S87.
385. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: New actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocrine Rev.* 1992;13:765-784.
386. Brown AJ, Dusso A., Slatopolsky E. Selective vitamin D analogs and their.
387. Slatopolsky E., Finch J., Ritter C et al. A new analog of Calcitriol, 19-nor-1,25(OH)₂D₂, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):852-860.
388. Takahashi F., Finch JL, Denda M., et al. A new analogue of 1,25(OH)₂D₃, 19-nor-1,25(OH)₂D₂, suppresses PTH parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997;30(1):105-112.
389. Martin KJ, Gonzales EA, Gellens M, et al. 19-nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1427-1432.
390. Maung HM, Elangovan L., Frazao JM, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1 α -hydroxyvitamin D₂) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001;37:532-543.

391. Teng M., Wolf M., Lowrie E Ofsthun N., Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-456.
392. Drüeke TB. Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2003;349:496-499.
393. Mehta RG, Mehta RR. Vitamin d and cancer. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002;13:252-264.
394. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-dihydroxyvitamin D₃ *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998;7:391-395.
395. Tangpricha V., Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng TT, Chen TC, Holt PR, Lipkin MS, Holick MF. 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet* 2001;357:1673-1674.
396. Cross HS, Baeris P., Hofer H, Bischof MG, Bajna E., Kriwanek S., Bonner E., Peterlik M. 25-hydroxyvitamin D₃-1(hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human mucosa in elevated during early carcinogenesis. *Steroids* 2001;66:287-292.
397. James SY, Williams MA, Kelsey SM, Newland AC, Colston KW. The role of vitamin D derivatives and retinoids in the differentiation of human leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 1997;54:625-634.
398. Park WH, Seol JG, Kim ES, Hyun JM, Jung CW, Lee CC, Binderup L, Koeffler HP, Kim BK, Lee YY. Induction of apoptosis by vitamin D₃ analogue EB1089 in NCI-H929 myeloma cells via activation of caspase 3 and p38 MAP kinase. *Br. J Haematol* 2000;109:576-583.
399. Suzuki S., Takenoshita S., Furukawa H., Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)₂D₃ and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int. J. Mol. Med.* 1999;4:611-614.
400. Garcion E., Wion-Barbot N., Montero Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D, functions in the nervous system trend in *Endocrinology & Metabolism* 2002;13:100-105.
401. Balabanova S., et al. 25-Hydroxyvitamin D₂₄-25 dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-1090.
402. Pardridge WM, et al. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J. Neurochem* 1985;44:1138-1141.
403. Neveu I., et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994;38:214-220.
404. Naveilhan P., et al. Expresión of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *NeuroReport* 1993;5:255-257.
405. Nemere I., et al. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell

- surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1998;248:443-449.
406. Rupprecht R., et al. Neuroactive steroids: mechanism of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 1999;22:410-416.
407. Zakon HH, et al. The effect of steroid hormones on electrical activity of excitable cells. *Trends Neurosci* 1998;21:202-207.
408. Lemire JM, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 1001;87:1103-1107.
409. Matkovits T., et al. Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation. *Mol Endocrinol* 1995;9:232-242.
410. Pillai S., Bikle DD, Elias PM. 1,25-dihydroxyvitamin D production and receptor binding in human keratinocytes varies with differentiation. *J Biol Chem* 1987;263:5390-5395.
411. Smith EL, Pincus SH, Donovan L., Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:516-528.
412. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel vitamin D3 analogue MC 903. *Arch Dermatol* 1988;125:516-528.
413. Provvedine DM, Tsoukaas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Sciences* 1983;221:118.
414. Tanaka H., Abe E, Miyaura C., et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and human myeloid leukemia cell line (HL-60): The presence of cytosol receptor and induction of differentiation. *Biochem J* 1982;204:713-719.
415. Koeffler HP, Hirjik J., Ili L. The Southern California Leukemia Group: 1, 25-dihydroxyvitamin D3: In vivo and in vitro effects on human preleukemic and cells. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1399-1406.
416. Giuliani DL, Boland RL. Effects of vitamin D, metabolites on calcium fluxes in intact chicken skeletal muscle and myoblasts cultured in vitro. *Calcif Tissue Int* 1984;36:200-205.
417. De Boland AR, Boland RL. Suppression of 1,25-dihydroxy-vitamin D3-dependent calcium transport by protein synthesis inhibitors and changes in phospholipids in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 1985;845:237-241.
418. Drittanti LN, de Boland AR, Boland RL. Changes in muscle lipid metabolism induced in vitro by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochim Biophys Acta* 1987;918:83-92.
419. Sellés J., Boland RL. In vitro calcium transport properties of skeletal muscle mitochondria from vitamin D-deficient and 1,25-dihydroxy-vitamin D3-treated chicks. *Calcif Tissue Int* 1990;47:46-50.
420. Boland RL. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;7(4):434-446.
421. Boland RL, de Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed chicks. *Calcif Tissue Int* 1938;35:190-194.

422. Boland AR, Albornoz L., Boland RL. The effects of cholecalciferol in vivo protein and lipids of skeletal muscle from rachitic chicks. *Calcif Tissue Int* 1983;35:795-803.
423. De Boland AR, Gallego S., Boland RL. Effects of vitamin D3 on phosphate and calcium transport across and composition skeletal muscle plasma cell membranes. *Biochim Acta* 1983;733:264-273.
424. Boland R., Norman AW, Ritz E., Hasselbach W. Presence of a 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biophys Res Commun* 1985;128:305-309.
425. Zanello SB, Boland RL. Detection of calbindin D-0K and vitamin D receptor expression in chick muscle. *An Asoc Quim Argent* 1993;81(2-3):189-195.
426. Drittanti LN, de Boland AR, Boland RL. Stimulation of calmodulin synthesis proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Cell Endocr* 1990;74:143-153.
427. Boland RL, Zanello SB, Marinissen MJ. Acción de la vitamina D en el músculo. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 1995;4:33-31.
428. Hughes DB: Vitamin D calcium: Recommended intake for bone health. *Osteoporosis Int* 1998;8:S30-S34.
429. Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC. National academy Press, 1997.
430. Spender H., Kramer L., Lesniak M., DeBartolo M., Norris C., Osis D. Calcium requirements in humans: report of original data and a review. *Clin Orthop* 1984;184:270-280.
431. Malm OJ. Calcium requirement and adaptation in adult men. *Scand J Clin Lab Invest* 1958;10(36):1-280.
432. National Institute of health. Consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-1948.
433. Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Calcium balance and calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am J Clin Nutr* 1985;41:254-263.
434. Sánchez A., Puche R., Zenis, Oliver B., Galich AM, Maffei L., Plantalech L., Poudes G., Bregni C. Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (parte II) *REEMO* 2003;12:14-29.
435. Kovacs C. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2344-2348.
436. Prentice A., Yan L. Jarjou L., Diva B., Laskey MA, Stirling DM, et al. Vitamin D status does not influence the breast-milk calcium concentration of lactating mothers accustomed to a low calcium intake. *Acta Paediatr* 1997;86:1006-1008.
437. Kovacs C., Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during preg-

- nancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 1997;18:832-872.
438. Zeni S., Portela ML. Estado nutricional con respecto al calcio en la Argentina. *Arch Latinoam Nutr* 1988;38:209-218.
439. García M., Langni S., Leal G., et al. Perfil bioquímico nutricional con respecto al calcio y vitamina A en un grupo de gestantes del gran Buenos Aires (resumen). *Arch Latinoam Nutr* 1994;44:20.
440. Lee WTK, Leung SSF, Ng MY, et al. Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 1993;23:195-206.
441. Pettifor JM. Dietary calcium deficiency. En: Rickets Glorieux F, editor. *Nestlé Nutrition Workshop Series (21)*. New York: Raven Press 1991;123-143.
442. Oliveri M., Mautalen C., Alonso A., Velásquez H., Trouchet HA, Porto R., et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1993;53:3125-320.
443. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA. Seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city the world. *Bone Miner* 1993;20:88-108.
444. Olliveri MB, Cassinelli H., Ayala M., Mautalen CA. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150,000 UI of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:807-810.
445. Oliveri MB, Wittich A., Mautalen C., et al. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000;67:220-224.
446. Lloyd T., Martel JK, Rollings N., et al. The effect of calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
447. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S., et al. Calcium enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Invest* 1997;99:1287-1294.
448. Bonjour JP, Theintz G., Buchs B., et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol* 1993;73:555-563.
449. Lee WTK, Leung SSF, Leung DMY, Cheng JCY. A follow-up study on the effects of calcium supplements withdrawal and puberty on bone acquisition of children. *Am J Clin Nutr* 1996;64:71-77.
450. Gigimoto T., Kanatani M., Kano H., et al. OGF-I mediates the stimulatory effect of high calcium concentration on osteoblastic cell proliferation. *Am J Physiol* 1994;266: E709-E716.
451. Peacock NH, Eximan JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimate. *J Bone Miner Res* 1991;6:561-567.

452. Carnevale V., Modoni S., Pileri M., et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001;12:1026-1030.
453. Zitterman A., Scheld K., Sthele P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Eur J Clin Nutrition* 1998;52:501-506.
454. Wishart JM, Horowitz M., Need AG, et al. Relations between calcium intake, calcitriol, polymorphisms of the vitamin D receptor gene, and calcium absorption in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:798-802.
455. Kinyamu HK, Gallagher JC, Prael JM, et al. Association between intestinal vitamin D receptor, calcium absorption, and serum, 1,25-dihydroxyvitamin D in normal young and elderly women. *J Bone Miner Res* 1997;12:922-928.
456. Bolscher MT, Netelenbos JC, Barto R., van Burner LM, Van der Vijgh WJF. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. *J Bone Miner Res* 1999;14:1197-1202.
457. Thomas LM, Xu X., Norfleet AM; Watson CS. The presence of functional estrogen receptors in intestinal epithelium cells. *Endocrinology* 1993;132:426-430.

ANEXO 1 BIOGRAFÍAS



HECTOR F. DELUCA, PHD

Natural de Colorado, Estados Unidos; con estudios en Química en la Universidad de Colorado y Bioquímica a nivel de maestría, doctorado y postdoctorado, todos en la Universidad de Wisconsin. Ha participado activamente en el reconocimiento de la importancia de la vitamina D y sus diferentes funciones en el organismo. Se ha desempeñado como Profesor y Jefe del Departamento de Bioquímica de la Universidad de Wisconsin desde hace varias décadas desarrollando numerosos trabajos y publicaciones científicas que han permitido ampliar el conocimiento de la vitamina D y sus diferentes aplicaciones clínicas. En su laboratorio se han desarrollado diferentes medicamentos basados en vitamina D para el manejo de diversas entidades asociadas. Ejemplos de ello son el calcifidiol para el manejo de la osteodistrofia renal; calcitriol y calcidiol para osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo, raquitismo resistente a vitamina D y osteoporosis; Hectorol, para osteodistrofia renal, y hexafluoro-1,25-dihidroxitamina D₃, para osteodistrofia renal, entre otros medicamentos.

Así mismo posee cerca de 1.120 publicaciones científicas en los campos de la vitamina D, vitamina A, hormona paratiroidea y calcitonina, siendo un referente obligado en la literatura mundial sobre estos tópicos.

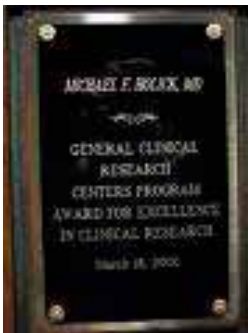
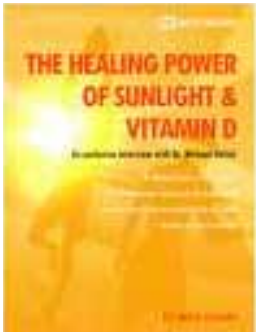
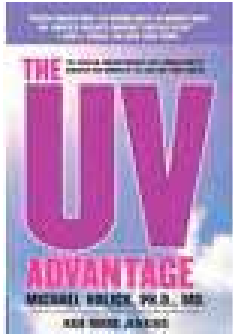
Debido a su importante labor como docente e investigador ha recibido en los últimos 40 años más de 50 premios y reconocimientos por su brillante carrera como docente e investigador por una gran cantidad de empresas y sociedades públicas y privadas.



MICHAEL F. HOLICK. M.D. PHD

De acuerdo a sus cargos como director of the vitamin D, Skin and bone research laboratory y director Biologic effects of light research center en Boston University, nos demuestra el área de interés, de este extraordinario investigador, de los nuevos mecanismos y conocimiento de la vitamina D. Su extraordinario trabajo está dirigido a dilucidar una serie de enfermedades crónicas relacionadas con la vitamina D. Representa uno de los 300 endocrinólogos en el mundo dedicados a la investigación básica, la práctica clínica, la universidad y la industria farmacéutica.

Termino sus estudios médicos en Wisconsin en 1976, posteriormente



Holick ingreso al staff del MASS General Hospital, que estaba interesado en la investigación de la fotobiología de la vitamina D relacionado con las enfermedades de la piel, las enfermedades metabólicas óseas y el metabolismo del calcio. En 1987 Holick ingreso a Boston University, como jefe de endocrinología del Boston City hospital center y director de la Clinical Research Center. Además de sus trabajos de vitamina D y Psoriasis, contribuyó al conocimiento de los aspectos básicos de la vitamina D, la comprensión de las hormonas calcitropicas y de la PTHrP y sus usos.

Ha recibido los siguientes reconocimientos McCollum Award en el campo de la fotobiología en 1994, la Psoriasis Research Achievement Award, American Skin Association en el año 2000; la Robert H Herman en nutrición clínica en el 2002, la General Clinical Research Center Program Award for Excellence in clinical Research en el 2006; y en el 2007 la Functional Medicine Linus Pauling y la Eli Lilly lecturer Award.

Uno de sus libros más interesantes sobre la vitamina D "The UV ADVANTAGE" es una recopilación moderna de la vitamina D y su relación con las diferentes enfermedades, en las que Holick ha contribuido.



MARK R. HAUSSLER, PHD

Químico, UCLA

PhD en Bioquímica, Universidad de California.

Postdoctorado en señalización endocrina, Universidad de Pennsylvania.

Profesor y Jefe del Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Bioquímica y Biofísica Molecular. Escuela de Medicina, Universidad de Arizona, Phoenix, AZ, Estados Unidos.

Luego de sus estudios iniciales en química en UCLA, realizó estudios a nivel de doctorado y postdoctorado en bioquímica y señalización endocrina en las universidades de California y Pennsylvania, respectivamente.

Durante su labor como investigador y docente ha empleado el estudio en ciencias básicas como modelo racional para la resolución de problemas clínicos.

En Phoenix, trabaja como Jefe del Departamento de Ciencias Básicas en donde integra diferentes disciplinas tradicionales como la anatomía, bioquímica, biología celular, fisiología con otras más novedosas como la informática biomédica, la genética humana y la biología molecular, entre otras. En su laboratorio en la Universidad de Arizona, ha contado con el respaldo y reconocimiento del NIH durante más de 3 décadas, obteniendo diferentes

Grants y alcanzando el estatus MERIT.

Como docente fue exaltado en el 2003 como Educador del Año por estudiantes del primer año de Medicina.

Su trabajo como investigador se ha centrado principalmente en el entendimiento molecular de las funciones biológicas de la superfamilia de receptores nucleares hormonales, específicamente del receptor de la vitamina D (VDR) y del receptor retinoide (vitamina A) X (RXR). Este complejo de receptores controla la expresión de numerosos genes implicados en la regulación del metabolismo óseo, diferenciación epitelial, quimioprevención, detoxificación xenobiótica, inmunomodulación y función glandular endocrina, entre otras funciones.

Recientemente con su trabajo ha logrado importantes aportes al entendimiento de la acción de la vitamina D, identificando que la unión del calcitriol con el receptor binario VDR-RXR induce la expresión de TRVP6, un canal celular que favorece la absorción de calcio a nivel intestinal; LRP5, un ligando del correceptor Wnt que actúa sobre el osteoblasto con funciones anabólicas; RANKL, un principio osteoclastogénico de los osteoblastos que promueve resorción ósea; FGF-23, una hormona con acción hipofosfatémica que previene la calcificación ectópica, y CYP3A4, una enzima de detoxificación xenobiótica.

Un segundo campo de investigación se centra en descifrar el papel del VDR en el ciclo de formación de pelo en mamíferos, como su potencial papel en la reducción del riesgo de cáncer de colon, próstata, mama, piel y otros tejidos epiteliales.

CAPÍTULO III POLIMORFISMO DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y SUS IMPLICACIONES PATOLÓGICAS

A través del origen de la vida y de la ontogenia del sistema inmunitario, esta se ha desarrollado a través del concepto del receptor ligando y los mecanismos de la activación intercelular e intracelular, por ello se originan las superfamilias de inmunoglobulinas, integrinas, selectinas caderinas, superfamilia del TNF y de su receptor, que originan las células, tejidos y órganos. En este concepto evolutivo, se originan la familia de los receptores como la de los estrógenos, progesterona, glucocorticoides, tiroides y de la hormona D, que no necesitan receptores de membrana, ya que penetran en el interior de la célula y se unen a receptores intracelulares, a través de los cuales actúan sobre el genoma celular.

Una vez que se une la hormona y su receptor, se integran rápidamente a la maquinaria que regula la transcripción de genes específicos, siendo esta unión más inmediata y directa que la originada a través de los receptores de membrana (458).

Inicialmente Jensen y cols (459) fueron los primeros en plantear la teoría de los dos pasos; según este investigador, el receptor no ocupado por

la hormona, se encuentra en el citoplasma celular, y al unirse con la hormona, se transforma en un complejo hormona-receptor (primer paso), posteriormente se transloca al núcleo y se modifica la expresión génica (segundo paso). Actualmente se conoce que la hormona D, las hormonas tiroideas y el ácido retinoico se encuentran permanentemente en el núcleo. El receptor de la Hormona D, en ausencia de la hormona D, se encuentran asociados a otras proteínas, y unidos muy lábilmemente a otras estructuras celulares. Al unirse a la hormona, el receptor, se transforma y se libera de las proteínas mencionadas anteriormente (458, 460, 461).

De esta manera, el receptor adquiere una mayor afinidad por las estructuras nucleares y facilita su estado de actividad, como factor de transcripción. El tamaño de la molécula del receptor de la hormona D, ese 427 aminoácidos, tiene 6 regiones de homología de la A a la F. Los dominios de la hormona D, son estructuras capaces de realizar algunas de las funciones del receptor, como el dominio C, que se une al ADN, el E se une a la hormona (458, 459, 460, 461).

Actualmente se ha podido identificar el receptor de la vitamina D, para la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en muchos de los tejidos. Por lo tanto existen los sitios clásicos de unión hormona-receptor de la hormona D como intestino, hueso y riñón, y los otros receptores en los diferentes tejidos como piel, células hematopoyéticas, páncreas, hipófisis, placenta, sistema nervioso central, conformándose un grupo de acciones de la hormona sobre otros tejidos, cuyos horizontes, aun no logramos vislumbrar (458, 459, 461).

El entusiasmo del estudio del receptor y del polimorfismo abrió la caja de Pandora de una serie de patologías que se comentaron algunas anteriormente y que históricamente analizaremos a partir de estas páginas, ya que el receptor de la vitamina D (VDR) plantearon las bases del entendimiento del raquitismo familiar (primera epidemia informada por Glisson) que hoy se

conoce como raquitismo resistente, y además de ello, las bases genéticas de los problemas de la masa ósea en la osteoporosis (463-469).

Actualmente con el estudio del genoma humano, se ha establecido que el receptor de la vitamina D (VDR) se encuentra en el cromosoma 12 del mapa genético. La mayoría del ADN genómico (60%) no es codificante, por lo tanto no está sujeto a una estrecha selección, por ello existen diferencias de secuencias de nucleótidos entre los individuos y así de esta manera se establece el polimorfismo que se transmite por herencia mendeliana. Se han logrado establecer tres genotipos: BB, Bb y bb (458-461).

En 1992, Morrison y cols (470) informan el primer trabajo que estudia la base genética de la osteoporosis y relaciona un grupo de gen o genes con el recambio óseo. Esta apertura de Morrison (470), amplió el estudio del receptor de la vitamina D y su relación con la masa ósea y la osteoporosis; se han realizado otros estudios en la población general por Morrison y cols (470), Vitterlinder y cols (471) y Yamagata y cols (472); en parejas de gemelos como el estudio de Morrison y cols (470) y Hustmyer y cols (473); en mujeres premenopáusicas como los estudios de Garnero y cols (474), Gallagen y cols (475), Recker y cols (476), Houston y cols (477); en mujeres postmenopáusicas por Houston y cols (477), Sosa y cols (478), Keen y cols (479); Krall y cols (480), Krogen y cols (481), Gross y cols (482); en mujeres ancianas por Ferrani y cols (483), Melthus y cols (484); en mujeres con osteoporosis por Riggs y cols (485); y diversos estudios en diferentes poblaciones como la italiana, francesa, norteamericana, inglesa, filandesa, sueca, holandesa, australiana y oriental.

Finalmente el estudio de los diferentes genotipos del receptor de la vitamina D, pudiese tener implicaciones terapéuticas, ya que al establecerse al genotipo en forma temprana, se puede iniciar una terapéutica en forma más temprana.



JOHN SNOW, EL SIGLO XIX Y EL RAQUITISMO

Los griegos en el siglo V a.C. y algunas civilizaciones de Mohenjo-Daro, Harappa o Taxila, del valle del Indo, unos cinco o seis siglos antes, sabían que el saneamiento era fundamental para evitar las epidemias, pero del saneamiento sabían los príncipes, reyes, comerciantes y algunos médicos, pero el “hacinamiento” no era ningún problema, por ello las epidemias pasaban y los estragos no eran tan evidentes (486). El hacinamiento fue creciendo y se empezaron a generar las “pestes” del siglo XIV y de la Edad Media que arrasaron pueblos y villarios enteros. Los romanos en las casas de las ciudades tenían la vivienda separada de un área de almacenamiento y en las casas medievales tenían un henil donde se guardaban los granos, el cual posibilitaba el albergue de la rata negra, de esta manera era fácil que la peste se propagara de una casa a otra. Por ello las epidemias eran desastrosas desde el siglo XIV hasta el siglo XVII como lo narra el libro de Hecker, *Las epidemias de la Edad Media*, que generalmente eran de

origen infecciosos (486). Ya en el siglo XVIII y especialmente después de la segunda mitad del siglo XIX predominaba en la medicina la teoría de los gérmenes para explicar todas las enfermedades; inclusive Farr y Simon de Inglaterra le atribuían al miasma o contagio el origen de las enfermedades, y en otro sector se alineaban los liberales radicales como Virchow en Alemania, Villerme en Francia y Alison en Escocia (486). Se ignoraban muchas publicaciones por estos autores sobre todo en las enfermedades relacionadas por deficiencia. Este concepto nace con el estudio de James Lind (487) en los cruceros por el Canal de la Mancha: uno de 10 semanas y otro de 11 en 1746 y 1747 en el Salisbury, un barco de cuarta categoría del rey de Inglaterra. Allí realizó su trabajo sobre el escorbuto y nadie le prestó atención y durante cincuenta años la gente murió de escorbuto. Después del trabajo de Gilbert Blane que tituló “Observación sobre las enfermedades de los marinos” se empezó a pensar en esta enfermedad. Pero Blane no ocultó los trabajos iniciales de Lind y Cook sino que fundamentó su trabajo en las experiencias de estos dos investigadores (487). Igual resultado fue el de Kamaherotakaki con el beriberi en 1882, cuando fungía como Director del Hospital Naval de Tokio; le llegaron a atribuir al beriberi a un régimen alimentario deficiente y convenció al almirantazgo japonés para que realizara reformas dietéticas masivas, de esta manera a la tripulación se les dio carne fresca y hortalizas y cebada en vez de arroz acabando así con la estadística en 1882 de 400 casos de beriberi por cada 1000 hombres. En cinco años, eliminó la enfermedad. Otra observación interesante fue la de Gaspar Casal: en un extracto de *Memorias de la historia natural y médica de Asturias en 1762*, es la historia de Casal quien vivió en Asturias, al Norte de España, durante la primera mitad del siglo XVIII. Según su relato, la gente del pueblo manifestaba que estaba ocurriendo una nueva enfermedad, llamada “mal de la rosa” debido a la dermatitis que producía; más tarde esta enfermedad se

empezó a conocer con el nombre italiano de pelagra (488). Casal empezó a estudiar por qué la enfermedad empezó a aparecer en esa región y logró observar que quienes la contraían no conocían la carne, ni los huevos, ni nada que fuese caro, solo comían maíz procedente de América, que utilizaban también para el ganado, porque era barato (488). Pero además de describir la enfermedad, lo más importante de Casal es cómo desde 1735, narra la historia de la enfermedad a través de un cuestionario y así describe en el lenguaje de la época la dermatitis, la neuropatía, la diarrea y la última etapa de la demencia (488).

De esta manera al analizar un extracto de un aforismo hipocrático “aires, aguas y lugares”, Hipócrates utilizó los términos *epidemeion* y *endemeion*, es decir epidémico y endémico, hace más o menos 2416 años en la escuela de Cos, y utilizó la palabra epidemiología que en su etimología significa “enfermedades que visitan a la comunidad”. Su escrito constituye la base de la investigación epidemiológica como es: “la distribución de la enfermedad en términos de tiempo, espacio y población afectada” (488). Najera (487) en el libro *El desafío de la epidemiología*, con un grupo de investigadores describe que la palabra “epidemiología” se empleó en España por el médico Angelerio en el siglo XVI al describir un estudio sobre la peste que tituló *Epidemiología*; en 1802 otro médico español compiló todas las epidemias en un libro que denominó *Epidemiología Española* en el que se narran las epidemias que se habían registrado en España desde el siglo V a.C. hasta 1801 (487).

John Snow (1813-1859), médico inglés, quien murió muy joven, realizó aportes a la medicina, primero como anesthesiólogo, ya que empleó el cloroformo que fue utilizado por Simpson, Keith y Mathew Duncan por primera vez el 8 de noviembre de 1847 en obstetricia en la esposa de un médico quien llamó a su hija Anestesia. Después de este informe, J. Snow

en 1853 utilizó el cloroformo en el octavo parto de la reina Victoria y lo repitió en el noveno parto cuatro años después, y popularizó su uso y la técnica, que llamó cloroformo a la reina (490-493).

Pero sus investigaciones más importantes están relacionadas con la epidemiología del cólera y del raquitismo hipofosfatémico. Antes de realizar estos avances es necesario contextualizar la época en que vivía Snow (490-493). En 1789 ocurre la Revolución Francesa y se incorporan por primera vez los intereses de la comunidad a la organización social del Estado y se pierde el concepto de que las medidas de salud pública (como la cuarentena del siglo XIV) se utilizaban solamente para el rey, la nobleza y los comerciantes. La Revolución Francesa logró ampliar el ámbito de lo que se conoce hoy día como la cobertura hacia el pueblo. De acuerdo a esto, Villermé empezó a implementar la salud pública en las primeras fábricas en Francia, por ello la salud pública en el sentido moderno comenzó en la Francia del siglo XIX y no en Inglaterra, ni en Alemania, como lo planteaba Richardson, el colega de Snow quien en 1855 señalaba que los ingleses se encontraban rezagados con respecto a los trabajadores franceses de la salud pública, Villermé escribió acerca de las condiciones existentes en las fábricas de productos textiles y demostró la relación entre la situación económica y la mortalidad (487). El otro fenómeno que ocurrió durante la segunda mitad del siglo XVIII, pero que se aceleró especialmente en el siglo XIX fue la necesidad de mayor número de mano de obra (obreros) para las diferentes fábricas en ciernes, en las grandes ciudades, como Londres, Manchester, Paris o Berlín; es lo que se conoce como la industrialización (487). Esta industrialización hizo que afloraran las condiciones humanas de trabajo, las viviendas miserables, la polución y el hacinamiento (487, 490-493). En esto contribuyen algunos reformistas como Edwin Chadwick (1800-1890) quien

impulsaba la teoría miasmática, al igual que Smith y Virchow como el origen de las infecciones, a diferencia de los contagionistas como William Budd o Snow. Chadwick, en Inglaterra, donde existía un ambiente social especial, promulgó la nueva ley de pobres, donde la gente humilde debería atenderse en el área de trabajo y no en las parroquias, esto permitió el traslado de la gente del campo a las ciudades para trabajar en las fábricas. Los industriales de la época aprovecharon esa afluencia de mano barata, circunstancia que incrementó el hacinamiento, como consecuencia los problemas de salud pública empezaron a gestarse. Chadwick desarrolla la salud pública en Inglaterra, pero generó también algunas condiciones sanitarias inadecuadas por lo que lo consideraban el hombre más odiado de Inglaterra. De estas condiciones narraban muy bien Charles Dickens, ya que él padeció los estragos de la miseria, los barrios pobres pues trabajó en las fábricas desde niño (487, 492, 494). Estas condiciones permitieron a Snow esbozar la epidemiología del cólera, especialmente su modo de transmisión, en los trabajadores de las minas de carbón (487). Sin embargo, uno de los trabajos de investigación de John Snow, que se conoce muy poco, es la investigación relacionada con el raquitismo debido a la adulteración del pan, que se empezó a observar en Londres desde 1839 (490). Al analizar los niños pobres de Londres, de dos y tres años, observaron la deformación de los miembros inferiores en las calles y parques de Londres (490). Previamente a la descripción de Snow, se cuentan las observaciones de Justus Von Leibig (1803-1873) un alemán que estudió la importancia de la química en la agricultura, la medicina, farmacia y en la industria (493, 495-498).

En la agricultura se utilizó el agua de alumbre y calvita en el trigo, lo que permitió las primeras observaciones sobre la deprivación del fosfato (493). Arthur Hill Hassall (1817-1894), un microscopista, escribió una serie de tra-

bajos sobre el análisis de los alimentos y su adulteración entre 1851-1854 en la revista *Lancet* (499-500). Entre las adulteraciones que se realizaban en Londres, se encuentra la fabricación del pan, no el casero. Así de esta manera entre las observaciones de Leibig (495-498) y Hassall (499-500) se demuestra que las Sales de Aluminio reaccionaban con los compuestos que tenían fósforo para formar fosfato de aluminio insoluble y se inhibía la absorción del fósforo dietético que es requerido para la formación del fosfato de calcio del esqueleto. Con estas premisas, Snow (490) propuso el estudio de casos y controles para analizar la prevalencia de la deformidad ocasionada por el raquitismo en los niños menores de cuatro años. Snow demuestra que los niños alimentados con la dieta del pan adulterado con las sales de aluminio sufrían de raquitismo, en cambio aquellos alimentados con pan no adulterado. Esto se asoció además a las dietas que utilizaban las mujeres de la clase trabajadora que destetaban a sus niños y los alimentaban con pan, té y azúcar, ocasionalmente una mermelada de frutas. Estas observaciones de Snow sobre el raquitismo las observó especialmente en el norte de Londres y en el sur de Inglaterra donde se consumía el pan adulterado, en contraste con el norte de Inglaterra como Newcastle, Yorkshire, Pately Bridge y Burnop Field (490-493). En el norte de Londres y en el sur de Inglaterra no se acogieron a la ley en 1757 para evitar la adulteración del pan con el sulfato de aluminio. Simultáneamente con Snow, el pediatra húngaro A. Schoepf Merei (495), planteaba en 1850, que el raquitismo en Inglaterra estaba asociado a problemas nutricionales. Otra teoría era la de August Hirsch (501) quien analizó en 1886 una perspectiva geográfica que concluía que el raquitismo era prevalente en los climas fríos y húmedos como Holanda, Inglaterra, Alemania y en el norte de Italia, pero no se observaba en climas tropicales y subtropicales. Cuatro años más tarde Teobald Palm (44), un

inglés que trabajó en el Japón y además consultó con varios misioneros médicos que estuvieron en la India, China y en norte de África intuyó que las radiaciones solares eran necesarias para la nutrición y salud animal y propuso el concepto de la “Chemistry of Light”, planteó que la falta de las radiaciones solares era un elemento importante en la etiología en el raquitismo. Palm (44) en forma meliciosa pudo intuir que los niños con una dieta mejor y con mejores condiciones sanitarias, no padecían raquitismo, en cambio los niños que vivían en Gran Bretaña tenían más riesgo de sufrirlo que los niños de los trópicos, ya que las radiaciones solares los protegía. Por ello Palm (44) recomendaba en forma sistémica los baños solares como una medida preventiva y terapéutica.

Así, de esta manera, el siglo XIX finaliza con tres hipótesis fundamentales, la de Snow (490) con la adulteración del pan y la pérdida del fosfato como una contribución al estudio de una enfermedad metabólica; el concepto de la geografía y el clima asociado al raquitismo (44), las condiciones de la pobreza y mala alimentación de los niños, y la falta de exposición de la luz como causal (44, 490-493).

Ciento tres años después, Bloom y Flinchum (502) confirmaron la hipótesis de Snow realizada en 1857, al demostrar que la ingestión crónica de sales de aluminio, pueden inducir osteomalacia hipofosfatémica. Con la introducción de las sales de aluminio como un antiácido o para tratar la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica ocasionaba hipofosfatemia, hipercalciuria con un incremento de la resorción ósea y esto generaba debilidad muscular y anorexia en los pacientes con insuficiencia renal, agravaba la osteodistrofia renal con deterioro de la función cognitiva, encefalopatía y demencia (503, 505). Así, de esta manera, este estudio que inició Snow, se confirmó en 1960, 1968 y 1976 (490, 502-504).

DEFINICIÓN Y PRIMERAS DESCRIPCIONES

El raquitismo, de acuerdo a la definición de la primera Enciclopedia de 1911 se definía “como una condición frecuente en los niños, que se caracterizaba por un reblandecimiento de los huesos y por otras evidencias nutricionales, que ocasionan el defecto óseo”. Este concepto de nutrición o carencia como causal del raquitismo se evidencia con la descripción parcial de algunos síntomas y signos del médico inglés Daniel Whistler, en 1645.

DANIEL WHISTLER

Nació en 1619 y estudió en Merton College, Oxford. Estudió medicina en Leyden y recibió su grado de MD. Se incorpora como profesor de geometría en Gresham College de Londres (505). Cuando tenía 26 años y era estudiante de medicina de la universidad de Leyden, presenta una monografía, “Inaugural medical disputation on the disease of English children with is popularly termed the rickets” (10). Algunos historiadores médicos del siglo XVIII piensan que Whistler escribió esta obra por lo que “Contaban de los niños en algunas poblaciones de Inglaterra” y así de esta manera anecdótica describe algunos síntomas o signos en forma sucinta en su tesis y describe un término, “Paedosteocaces”, para describir los síntomas clínicos del raquitismo. Realiza una excelente descripción clínica de la enfermedad como el incremento del tamaño del cráneo, el compromiso de las epífisis de los huesos, el rosario raquíptico, el aspecto del abdomen, la flacidez, la pérdida del tono muscular y la prominencia del esternón. Una de las ideas de Whistler sobre la etiología del raquitismo, es que el origen de la enfermedad es atenatal, debido a que las madres ingieren bastante alcohol. (505). Después de escribir su libro sobre el raquitismo fue *fellow* de la Royal Society en 1663, *fellow* del London College of Physician en 1649, orador Harveiano en 1659. Murió en 1684 de una neumonía y su cuerpo reposa en Christ Church

en Niégate Street. Su único portarretrato conocido se encuentra en el Royal College of Physicians en Londres (10, 505, 506). Estas primeras observaciones de Whistler surgen debido al incremento de raquitismo a mediados del siglo XVII, probablemente se empezó a descubrir esta nueva enfermedad por el incremento de la urbanización en algunos pueblos de Gran Bretaña, asociadas a algunas prácticas como una lactancia prolongada. Los obstetras como Willugh en Inglaterra y Van Deventer en Holanda, comentan en esa época los problemas de los partos de los niños que vienen en posición podálica y el origen del fórceps por la familia Chamberlen (505). Se empieza a observar en las calles la presencia de niños con deformación en los miembros inferiores en los pueblos del sur de Inglaterra como Dorset y Somerset, lo que llamó la atención a un grupo de *fellows* en Caius College en Cambridge. El número de niños con estos problemas se incrementó y se volvió una epidemia en Inglaterra. Era una enfermedad que comprometía los huesos largos, la reja costal y la columna (505, 506). Estos fellows fueron Glisson, Sheaf, Bate y Regermorter, Pagett, Goddard y Trench.

FRANCIS GLISSON

Nació en 1597, fue el segundo hijo de William Glisson de Ranpisham de Dorset. Admitido al Caius College en Cambridge en 1617, se graduó en 1620, se incorpora a Oxford en 1627 y se graduó de MD en Cambridge en 1634. Fue *regius profesor* de medicina por 41 años (505). Durante la guerra civil en Gran Bretaña, vivió en Colchester donde practicó la medicina con gran reputación, y en 1648 vivió en Londres. Se une a un grupo de distinguidos médicos y científicos, quienes semanalmente discutían la filosofía natural y experimental. Este grupo, después de la guerra civil, en 1650 con otros nuevos miembros crean la Royal Society (505).

Bate y Regermorter fueron asignados para publicar el libro de Glisson

quien tenía un entusiasmo y una entrega, tales que elaboraba bosquejos de sus observaciones y animó al resto de los investigadores, de esta manera con Bate, Regermorter y cinco de los asociados escribieron el *Tractatus de Rachitide Sive morbo Puerilii, qui vulgo the rickets diciteur*. El libro aparece en latín y es un clásico de la literatura médica. Una edición inglesa, fue editada por Nicholas Culpeper (1616-1654) con el título *A treatise of the rickets, being a disease common to children* apareció en 1651. Hubo otras ediciones en 1660, 1668, 1671 y 1682 (505, 506).

Glisson manifestaba que él estudió el raquitismo durante cinco años y afirmaba que era una enfermedad y que no existía ningún libro antiguo o de su época sobre esta enfermedad en los niños (505). De acuerdo a esta afirmación, al parecer Glisson no conoció el texto de Whistler, sin embargo, se especula, sin mucha evidencia, que Glisson conoció la obra de Whistler. De todas maneras, la enfermedad apareció 30 años antes en las poblaciones de Dorset, Somerset y Londres (505, 506).

Glisson describe el inicio de la enfermedad en el inglés antiguo de la siguiente forma:

“On the onset o the disease:

We affirm therefore that this disease doth very rarely invade children presently after their birth, or before they are six moneths old; (yea, perhaps before the minth moneth) but after that time it beginneth by little and little daily to rage and more to the period of eighteen moneths, then is attaineth its pitch and exaltation, and is were restech in it, till the child be two years and six months old: so that the time of the thickest invasion is that whole year, which bears date from the eighteenth month, two years and a half being expired, the disease falleth into its declination, and seldom invadeth the child, for the reason already alleged”.

Glisson fue uno de los primeros en diferenciar el escorbuto infantil

del raquitismo. Reconoció además que el raquitismo no era de origen congénito, no relacionado con la herencia, no contagioso y no era causado por la sífilis (505).

Las observaciones de Glisson y sus colaboradores se basan en sus observaciones clínicas y su experiencia *postmortem*. Es un libro que empieza a renovar la evolución histórica del raquitismo desde la época Hipocrática de Soranus (6) el médico romano de la primera y segunda centuria quien describía que las deformaciones en las piernas de los niños romanos y no griegos se debía a la carencia en la forma de criar, educar y a la higiene de la madres romanas, y las observaciones de Galeno. Otras descripciones que existían, no se han podido confirmar, por ello en el libro de Glisson y colaboradores al describir el raquitismo en un tono científico, se vislumbra la transición entre el misticismo medieval, que tuvo Glisson en la descripción de la enfermedad, especialmente relacionada con las incomodidades del frío, la escasez, las penurias de la gente y el estupor de los espíritus, ya que Glisson afirmaba que el raquitismo no era ni contagioso ni hereditario. En cambio, detectó en su estudio que la enfermedad no se presenta al nacimiento, o antes de los 6 meses, sino a partir de los 18 y 24 meses. En otro texto en 1668, afirma que la enfermedad es exclusivamente de los niños, que ocasiona una devastadora consecuencia en la deformación de la pelvis de las mujeres ocasionando una mortalidad materna muy alta. Esta enfermedad se conocía como *The English disease, morbus anglicus, morbus anglorum y rachitic* (4, 505, 506).

Lo que describe Glisson sobre el tratamiento, era el reflejo de la medicina medieval: el uso del cauterio, incisiones para extraer los malos humores, aplicar un vejigatorio o cantárida, ligadura, utilizar lana alrededor de los miembros para retardar el retorno venoso. Para la deformación de las piernas utilizaba el entablillado y suspensión de los miembros de los ni-

ños más afectados. En conclusión, hasta finales del siglo XVII se detectó la epidemia del raquitismo por Whistler y por el grupo de Glisson quienes describen el cuadro clínico, es una descripción clásica de la enfermedad, se plantean algunos tratamientos empíricos y se empezó a utilizar la palabra *rickets* del viejo lenguaje inglés (*Wrickken, to twist*) y se empezó a fusionar y a crear el nombre médico *rachitas* del griego espina o columna, que es una de las áreas que se compromete (4, 505, 506).

Además del trabajo fantástico que realizó sobre el raquitismo, Glisson fue un finoanatomista de la tradición Haveriana y en 1654 publicó un libro titulado *Anatomía Hepatis*, en el cual describe la cubierta del hígado, que se conoce como la cápsula de Glisson (507); murió el 15 de octubre de 1677, a la edad de 81 años. Sus restos se encuentran en ST. Bride's Church en Fleet Street. Su portarretrato se encuentra en la galería de la Royal College of Physician de Londres (505, 506).

Una centuria después, el médico francés Levacher de la Feutrie (1738-1790) (1) quien era una persona docta y sabia para su época escribió un libro sobre el raquitismo en 1772 y apareció en París como *Traite du rakitis, ou l'art de redresser les enfants contrefaits* (13). Su libro se inicia describiendo la escasa historia del raquitismo, la influencia del urbanismo; ya la enfermedad no se observaba en las calles de Londres, sino también en París (1, 13). Analiza las teorías propuestas, algunas las refuta, propone otras de acuerdo a sus criterios, describe la enfermedad y su diagnóstico, analiza la deformación de los huesos, el pronóstico y los remedios que utilizaba, además Levacher de la Feutrie incursionaba en el campo de la ortesis para el tratamiento de las deformaciones de los miembros inferiores, como abrazaderas, laña o grapón, corsets e instrumentos para realinear la columna. En conclusión, Levacher de la Feutrie describe en el siglo XVII la enfermedad en París y utiliza mejor los conocimientos de la clínica para el tratamiento.

ERA INDUSTRIAL Y RAQUITISMO

A finales del siglo XVIII y comienzos del siglo XIX se inicia la era industrial y a mediados del siglo XIX la ciencia médica se encuentra abocada a esta sentencia “o la medicina se hace ciencia natural, o no será nada” como lo declaró Hermann Von Helmholtz y Claude Bernard respondía que “el verdadero santuario de la ciencia médica es el laboratorio”. Gracias al desarrollo del laboratorio como la introducción del microscopio, la mejoría de la semiología que desarrollaron Bichat, Laennec, Bright, Bell, Magendie, Halle, May le dieron paso a las ideas de Rokitansky y Skoda en Viena donde conjugan el método, el sistema y el fundamento para un mejor conocimiento de la enfermedad como es el concepto clínico patológico o mentalidad anatomoclínico y se deja el concepto naturfilosofía.

En esta época, cuando la era industrial crece en forma acelerada en Inglaterra en Inglaterra, Francia, Alemania, Holanda y Polonia se permitió a muchas de las poblaciones de los villarios que migraran a las ciudades. Debido a la escasez de empleo, pobreza, empezaron a migrar a ciudades como Londres, cuyo clima en invierno es extremo; esto generó hacinamiento, polución y la contaminación del ambiente, creando en consecuencia un problema a los migrantes: la utilización de los niños en el trabajo de las minas y en las fábricas. De esta manera, con la Revolución Industrial en Gran Bretaña, Francia y los países del norte de Europa se genera un crecimiento no planificado de las ciudades, en condiciones de oscuridad. No se había descubierto en forma clara la energía eléctrica, sino hasta después de 1870, eran ciudades oscuras, con aposentos con excedentes llenos de familias con muchos hijos pobremente alimentados y en condiciones de pobreza, lo que obligó a la población infantil a una reducción en la exposición de las radiaciones solares. En Gran Bretaña, para poner un ejemplo, en 1801 la quinta parte de su población vivía en los pueblos y villarios, mientras

que en 1901, las cuatro quintas partes vivían en las grandes ciudades. La falta de radiaciones solares, aunada a una mala nutrición permitió que en Londres, Boston, París empezaran a observarse los niños con deformación en los miembros inferiores caminando en las calles y parques de estas ciudades (486, 494, 508, 512). Una publicación, el *British Medical Journal* de 1889 (512) revela la alta incidencia del raquitismo en las conglomeraciones urbanas y su virtual ausencia en los pequeños villarios de menos de 5000 habitantes (486, 494, 508, 509, 510, 511, 512).

Una observación que pasó desapercibida fue la que hizo Jędrzej Sniadecki en 1822 quien observó que los niños de la ciudad de Varsovia tenían una alta tasa de raquitismo comparado con los niños de pequeñas villas o pueblos y que esto se debía a la carencia de radiaciones solares, observación rescatada en el artículo de Mozolowski publicado en la revista *Nature* en 1939 (513). Dos años después de la observación de Sniadecki, D. Schutte (514) informó acerca de la importancia del valor del aceite del hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo. Así, de esta manera, quiero resaltar que antes de 1830, dos observaciones importantes pasaron desapercibidas por casi 100 años, y no se les dio la importancia que requerían las observaciones de Sniadecki (513) y de Schutte (514), es decir, se consideró un concepto minimalístico. Aún así, la enfermedad con la Revolución Industrial no se denominó raquitismo, sino “enfermedad de los ingleses”, ya que se consideró esta patología como un problema endémico en este país y el no uso de las radiaciones solares y el aceite de hígado de bacalao ocasionó una morbilidad importante en los niños de varios países europeos.

HISTORIA DEL ACEITE DE HÍGADO DE BACALAO

El uso del aceite de pescado en medicina es mencionado por Hipócrates y Plinio, quienes afirmaban que los aceites de hígado se utilizaban para el

tratamiento para las lesiones empitivas de tipo crónico de la piel. Bennett (516) informa que no solo los griegos y los romanos (31, 514, 515) utilizaban el aceite de pescado, también lo usaban en las costas del norte de Europa por muchos años. En las islas de Shetland en el norte de Escocia, el hígado de bacalao se consideraba con especial delicadeza para ser utilizado en los inválidos, la gente con problemas de salud y para los dolores crónicos (31). Pero el uso medicinal del aceite de hígado de bacalao era utilizado por médicos especialmente por Darbey (31) en Inglaterra en el Manchester Infirmary en 1789, quien escribió lo siguiente:

“A woman who labored Under the most excruciating Rheumatism, and was an outpatient of this infirmary, being advised to rub her joints with the oil, was induced to take it at the same time internally. A few weeks restored her to the use of her limbs, and she was cured. However, little attention was paid this case, as it was supposed that the alteration the weather, and the medicine she had before taken, had caused the cure. About a twelve month

Jędrzej Śniadecki (1768–1838) on the Cure of Rickets

It is a view generally accepted that the English physician, Dr. T. A. Palm, first directed the attention of the scientific world to the curative effect of sunlight on rickets. L. J. Harris¹, when dealing with the frequency of the occurrence of rickets in relation to the climate, writes: “The explanation was given by an English medical man, Dr. T. A. Palm, in 1890. He it was who first pointed out that rickets is prevalent wherever there is little sunlight and unknown or comparatively rare wherever sunshine is abundant”.

afterwards, her complains returned with double violence, and the same remedy restored her to health again. Encouraged by this second recovery. Dr. Kay (1766), one of the physicians to the infirmary, prescribed it for other patients in similar cases; and it answered his most sanguine expectations. Since then, it has been used by the other physicians with the greatest success.” (517)

Pero el aceite de hígado de bacalao, también se utilizó en el Manchester Infirmary para el reumatismo crónico; existe un informe de la farmacopea británica por Percival (517) en 1771. Existe un escrito del Dr. Bardsley en 1807 (31, citado por 516, p. 32) quien afirmaba:

“1. In the chronic Rheumatism of elderly persons, where the muscles and tendons have become rigid, and the Joints nearly inflexible, in consequence of the disease having been brought on by excessive labour, hard fare, dampness, and cold. 2. In women whose constitution have been worn out by repeat rheumatic attacks after parturition, and more especially in the decline of life. I have seen a few patients recover entirely by exhibition of the oil; who, on their admission into the house, were unable either to preserve the body in an erect posture, or support its weight on the lower extremities” (31 citado por 516, pp. 32). Se ha pensado que algunos casos de reumatismo, fuesen casos de osteomalacia. A finales del siglo XVIII y comienzos del XIX el aceite de hígado de bacalao se utilizó como un remedio familiar y muy poco por los médicos. De acuerdo al estudio de Bennett (516) en Gran Bretaña, casi no se volvió a utilizar hasta el año 1841 (31). Bennett viajó a Alemania y observó que en ese país se utilizaba. En 1822 la Sociedad de Artes y Ciencias de Utrecht analizó los aspectos químicos y terapéuticos del aceite de hígado de bacalao y en Holanda se conocía los beneficios en el tratamiento del raquitismo (31, 518 citado por 31). En el mismo año Schenck (31, 59, 519 citado por 31) publicó en Alemania un artículo del aceite de

hígado de bacalao como un agente terapéutico, e informa sobre “la mejoría de algunos pacientes con gota y reumatismo”. Schüte (514) en 1824 informó claramente los casos tratados con el aceite de hígado de bacalao en niños de 3 a 5 años, que eran incapaces de caminar y quienes mejoraron después de 9 semanas de tratamiento. Este investigador le atribuye a Percival (517) la introducción del aceite de hígado de bacalao en la literatura médica. En 1826 (31, 519 citado por 31), Schenk informó sobre el uso del aceite de hígado de bacalao en cuatro casos de raquitismo. Él escribe lo siguiente:

“I am able to recall that my venerated teacher Michaelis in Marburg recounted to us in his lectures in special therapy, Under the chapter on chronic Rheumatism, that he had during his stay in England at the Hospital in Manchester seen cod liver oil used with striking success against chronic Rheumatism”.

La introducción del aceite de hígado de bacalao en Francia, se demoró unos años más que en Alemania, de acuerdo al informe que realiza en el texto *clinique médicale* de l'Hôtel-Dieu (31).

ARMAND TROUSSEAU

Nació en Tours en 1801. Fue un pupilo del profesor Pierre Fidelé Bretonneau (1778-1862) en Tours, antes de graduarse en París en 1825 como MD (520). Tuvo gran reputación en 1826 al estudiar la fiebre amarilla y la “tisis laríngea o differia” al introducir la traqueotomía en 1831 para tratar esta enfermedad (520). Con Belloc escribió un libro sobre enfermedades laríngeas en 1837 y con Pidoux un texto sobre terapéutica (520). Fue el primero en realizar un aspirado de la cavidad pleural en 1843 y realizó la primera descripción de la hemocromatosis (520). En 1839, Trousseau empezó a trabajar en el Hôpital Ste. Antoine en París, y posteriormente se traslada como jefe médico del hospital Hotel-Dieu en 1850 (520). Entre 1861-62 publicó su

famoso texto en dos volúmenes *Clinique Médicale del Hotel-Dieu*. Este excelente trabajo tuvo varias ediciones y la tercera edición en 1869 se tradujo al inglés por Sir John Cormack y fue publicado por la New Sydenham Society. Casi todo el libro está dedicado a las enfermedades infecciosas y resalta al labor de Pasteur (520).

A continuación describiremos textos de Trousseau relacionados con el raquitismo y la osteomalacia:

“The manner in which M. Bretonneau of Tours was induced to give the oil in this disease deserves notice. He has treated the rachitic child of a rich Dutch merchant with preparations of iodine and means, for some time, without success. He was then told by father that the elder children had previously suffered under the same malady, and had been cured by the cod liver oil, which, in Holland, was a popular remedy. Bretonneau gave the same substance to his young patient, and was much struck with the every rapid and successful result which followed. He commenced making researches with it on other patients, and it was only then that he learnt for the first time what had been written by the German authors on this subject. He has since given it extensively in rachitic, with the happiest results. This fact was communicated to the Society de Medicine de París, in 1837, by M. Roche”.

En este aparte reconoce la importancia de Bretonneau de utilizar el aceite de hígado de bacalao (31).

Descripción del cuadro clínico del raquitismo, especialmente las deformidades (520,521,522):

“Rickets is a disease of early infancy: it generally supervenes at the approach of dentition, that is to say, towards the end of the first year of life, or during the first six months of the second year...when rickets is arrested in this progress after having acquired certain intensity, the lesions which it has produced often remain and are incurable, continuing for life, so that the un-

fortunate sufferers retain horrible deformities... these deformities are due to softening of the bones: so great is the softening, that when one tries to bend the limbs in their continuity, very great flexion is the result... while the cavity of the true pelvis has, on the contrary, a greater pelvis becomes spread out, and this spreading out contributes to the contraction of the lesser pelvis”.

Descripción de la etiología del raquitismo:

“I now come, Gentleman, to a great question –the etiology of rickets– a question of far greater importance than one might at first be inclined to suppose... Climate has an undoubted influence upon the development of rickets. The disease is unquestionably much more common in damp cold countries than elsewhere...But of the causes of this disease, insufficient aliments is the most powerful...rickets is in great part dependant upon disorder in the function of nutrions, which is again dependant upon faulty feeding...attentive observation convinces me that it is most common in infants weaned before dentition is sufficiently advanced, and fed on pap, vegetables, and even meat, in place of milk regimen which is better adapted to their digestive aptitudes...”.

Una de las ideas brillantes de Trousseau es el análisis que realiza sobre el raquitismo en la niñez y la osteomalacia en el adulto como una enfermedad con características similares:

“Ought we to consider, that there is a similarity between osteomalacia and rickets? I say we ought...Osteomalacia supervenes at a period when the component parts of the skeleton have attained their complete development; and the rickets of children supervenes when the process of ossification is in progress...In the genesis of osteomalacia, as well as in that of the rickets of children, we can trace the influence of bad hygienical conditions...At puberty, that is, at the period of life nearest to the period of childhood, the disease most frequently develops itself...After puberty, there are other cir-

cumstances which may favour the development of the disease. Thus, it is not uncommon to see women attacked with rickets after having had several children, or even, it may be, after a first confinement, the disease beginning immediately after delivery...There exist, therefore, in pregnant women, a certain kind of rickets, of which osteomalacia may be considered as a more advanced stage...”

Otra idea brillante es la utilización del aceite de hígado de bacalao para el tratamiento del raquitismo y la osteomalacia...

“Gentleman, I am also strongly led to relieve, that rickets and osteomalacia are the same disease, by the fact, that both are wonderfully combated by the same medication. This medication may be considered as really heroic in the treatment of rickets: it consist in giving cod-liver oil, and, in a more general way, fish oil...For very young infants, for those in whom the first dentition is not completed, milk, particularly the milk of a good nurse, must constitute the exclusive food. I attach so much importance to this rule, that I do not hesitate to prolong lactation beyond the usual term. By doing so, and without the use of any other means, I have seen the recovery of rachitic children...In infants, after the first period of infancy, and in adults, the regimen ought to consist of a varied combination of animal and vegetable food, care being taken that the former predominates...”

Trousseau no solo fue un excelente clinico, e investigador sino un gran maestro en el estudio del raquitismo y de la osteomalacia. Se conoce el signo de Trousseau en la práctica clínica, como las contracturas musculares en aquellos pacientes con hipocalcemia. Pero Trousseau no solo estudió la importancia del aceite de hígado de bacalao, sino la importancia de las radiaciones solares para el tratamiento del raquitismo y la osteomalacia. Como profesor de la Universidad de París, se le recuerda como uno de los grandes maestros de la medicina francesa. Entre sus discipulos sobresalen Dieula-

foy, DaCosta, Brown-Sequard y Lasègne; apoyó los trabajos de Duchene y de Charcot. Recibió todos los honores académicos y murió a los 65 años, en 1867 (14, 20, 521, 522).

A pesar de que en 1836, de Villards publicó el primer artículo en Francia sobre el valor terapéutico del aceite de hígado de bacalao, los trabajos de Trousseau y Bretonneau fueron los que realmente con sus observaciones clínicas y terapéuticas demostraron la importancia del aceite de hígado de bacalao. Desafortunadamente estos aportes extraordinarios se olvidaron a finales del siglo XIX e inicios del XX, hasta que Mellanby y otros investigadores descubren la vitamina D (520, 521, 522).

INICIO DEL SIGLO XX

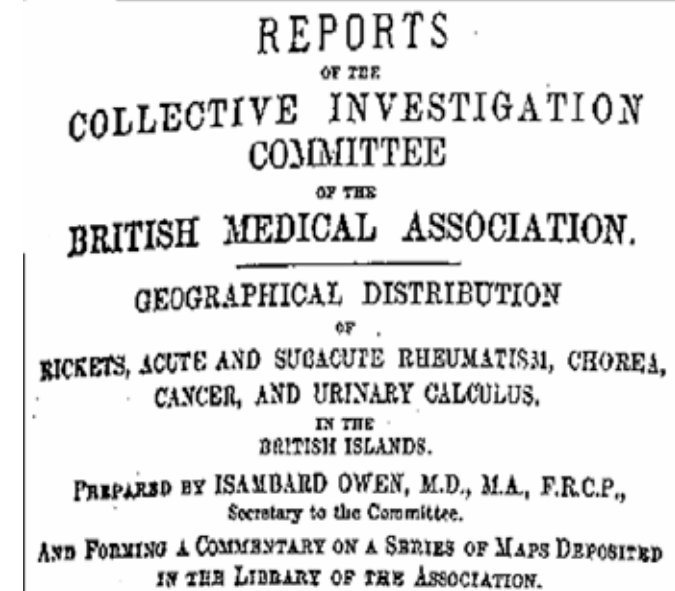
En 1872, J.S. Parry escribió lo siguiente: "It look as if the blood lack something that would allow the salts to deposit themselves in the cartilage of the growing bone". Es decir, Parry planteaba la posibilidad de la existencia de un factor que participaba en el depósito de las sales de calcio en el cartílago de los huesos en crecimiento, ya que a finales del siglo XIX e inicios del siglo XX era aceptado que los huesos de los niños con raquitismo tenían un contenido mineral bajo, específicamente de calcio y de fósforo, pero además las sales de calcio no curaban o mejoraban el raquitismo, por ello la observación de Parry es extraordinariamente importante (523).

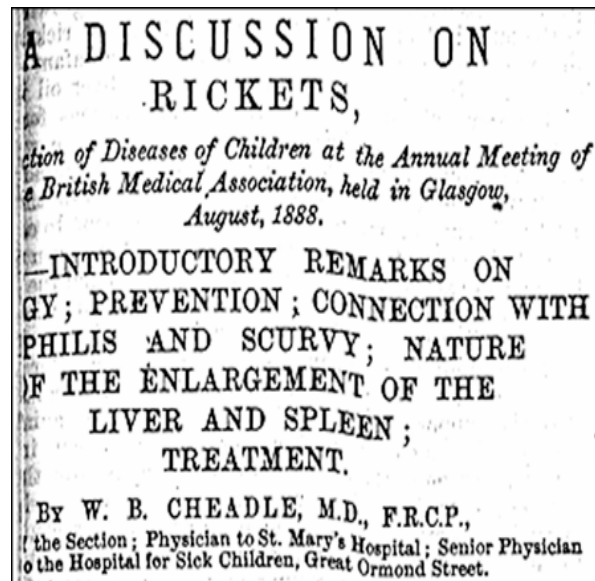
Para esa época Owen (524) en 1889 y Snow (525) en 1895 estaba de acuerdo que la enfermedad ocurría más frecuente en las latitudes norte; una explicación era la carencia de la exposición de las radiaciones en el área donde se generaban estas enfermedades, de acuerdo a las observaciones de Palm en 1890, Mozolwski en 1939 quien cita una publicación de 1822 con esta observación. Además, en algunos países se utilizaba el aceite de hígado de bacalao que algunos médicos como Trousseau (141, 521) en

1873 empezaban a divulgar, otros como Cheadle (526) en 1888, Hutchinson (527) en 1907 pensaban que la enfermedad se debía a la carencia de una dieta deficiente en grasa animal por el destete rápido de los niños. Con estas teorías se llega al siglo XX, pero para fortuna de un grupo de médicos, se logra descubrir la fotografía de rayos X en 1900, y así se podía medir el efecto de los diferentes tratamientos a nivel de la calcificación de los huesos que sirvió poco tiempo después para confirmar la mejoría (59).

El valor "curativo" de la exposición solar directa y de la luz artificial ultravioleta fue informado por Huldshinsky (51, 235) en 1919 y 1920, Raczyński (67) en 1912/1913 y que Chick (47) y cols en 1922 en un estudio controlado en Viena, después de la Primera Guerra Mundial, demostraron que tanto con la luz solar como con el aceite de hígado de bacalao confirman su efecto curativo.

Las primeras experiencias de comienzo del siglo XX a nivel experimental se realizó en los perros, como un modelo para el estudio del raqui-





tismo, ya que las ratas, pensaban los científicos de la época, podían vivir sin recibir las radiaciones solares y se podían desarrollar a través de una dieta consistente en semillas de vegetales y ellas no generaban vitaminas anti-raquíticas (59). Pero EV McCollum y cols (62, 63, 74, 76) en 1921 lograron demostrar que las ratas jóvenes podían desarrollar el raquitismo, cuando se las sometía a una dieta con un contenido rico en calcio y fósforo, pero carente de otros factores. Esto permitió abrir un espacio a nivel de la experimentación con ratones y confirmar el valor de la luz ultravioleta y del aceite de hígado de bacalao como lo demostró Park (528) en 1923. El factor activo que se demostró en el aceite de hígado de bacalao no era la vitamina A, sino otro factor soluble que se denominó vitamina D, ya que previamente se había descubierto las vitaminas A, B, y C (59, 62, 63, 74, 76, 528).

A comienzo del siglo XX, existía un debate muy interesante y entre las personas que lo promovían se encontraba Hopkins (80) quien en 1912 referencia la posibilidad de la existencia de pequeñas cantidades de una sustan-

cia que eran necesarias como las proteínas, carbohidratos, sales y grasas necesarias para el crecimiento. Uno de estos incrédulos era McCollum quien en 1915 afirmaba lo siguiente en la revista *Journal of Biological Chemistry*. The assumption that some unknown substance are indispensable for growth is a convenient device for explaining experiments that result in failure a device that becomes superfluous soon as the experiment succeeds" (57). Pero la incredulidad de McCollum, se empezó a despejar a través de un accidente histórico que ocurre entre 1919 y 1920, cuando sir Edward Mellanby (61, 65, 69, 70), trabajando exclusivamente con perros en el interior de una casa, ideó una dieta, que permitió establecer sin dejar ninguna duda que la enfermedad ósea llamada raquitismo, fuese ocasionada por la deficiencia de un componente traza presente en la dieta. Así de esta manera Mellanby (70) en 1921 escribe lo siguiente "the action of fats in rickets is due to a vitamin or accessory food factor which they contain, probably identical with the soluble vitamin". Estas observaciones de Mellanby (61, 65, 69, 70) y los estudios y observaciones del incrédulo de McCollum (57, 59), le permitió observar que las burbujas de oxígeno a través de una preparación de la vitamina soluble en grasa, logró diferenciar a la vitamina A que se inactivaba de la vitamina D que mantenía su actividad; a esto se denominó factor antirraquítico, se determinó que esta vitamina era capaz de promover el depósito de calcio (59, 62, 63, 74, 76).

Esta observación de McCollum y cols (64, 65, 68, 529) en 1922 fue un acontecimiento histórico, ya que a través de la experimentación animal en forma primitiva, al igual que los estudios de química y bioquímica, les permitió descubrir la vitamina D. Un año después Goldblatt y Soames (126) lograron identificar que un precursor de la vitamina D en la piel, cuando se irradiaba con las radiaciones solares o la luz ultravioleta generaba una sustancia equivalente a la vitamina soluble en grasa, descubierta por el grupo

de McCollum; dos años antes Hess (42, 43, 127) había logrado prevenir el raquitismo exponiendo las ratas a la luz ultravioleta. Unos trabajos realizados por Hume y Smith en 1924 (531-533, 535) y por Nelson y Steenbock (99, 534, 535) en 1925 fueron olvidados. A través de unos experimentos sencillos, al utilizar tres grupos de experimentos los autores lograron demostrar la importancia de la irradiación ultravioleta en la síntesis del factor anti-raquítico. El primer grupo de ratas, no se irradiaron y empezaron a tener el raquitismo; el grupo dos, se irradiaron y fueron individuos sin raquitismo. En el tercer grupo se irradiaron las cajas vacías, es decir sin ratas, pero que tenían los excrementos del grupo dos y nuevamente se colocaban las ratas. Después de irradiar las cajas y consumir sus excrementos, estas ratas eran saludables, lo que confirmaba que las irradiaciones generaban una sustancia anti-raquítica en los excrementos de las ratas (531-533, 534, 535).

Estos experimentos fueron confirmados por Estvelt y cols (530) en 1978 y por Holick y cols (536) en 1979. Otro grupo de investigadores como Kugelmans y McQuarrie (537) en 1924 de la Universidad de Yale, informaron que algunas sustancias como el aceite de hígado de bacalao, la yema del huevo y la bilis al oxidarse, a través de las radiaciones ultravioleta podían curar el raquitismo. Así, de esta forma, a través de las irradiaciones de la piel de las ratas y de un compuesto de las excretas de las ratas, los investigadores se fueron acercando al aislamiento de la vitamina D. Este rompecabezas de armar y descubrir la estructura de la vitamina D fue determinada en 1932 por A. Windaus y cols (101,102) en Göttingen (Alemania). Ellos descubrieron que la vitamina D2 es producida por la irradiación ultravioleta del ergosterol y la vitamina D3 resultaba de la radiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol (101, 102).

En los comienzos de la década de 1930, se estaban descifrando algunos de los misterios del raquitismo como la variación estacional, la latitud,

el papel de la pigmentación cutánea y la exacerbación del raquitismo en los meses de invierno, el papel de la dieta, las radiaciones solares y se había, observado además que la leche materna *per se* tenía poca vitamina D, como lo describe Hess (42) en su libro *Rickets including Osteomalacia and Tetany* publicado en 1929. Pero en la década de 1930, el uso del aceite de hígado de bacalao empezó a utilizarse en la prevención del tratamiento del raquitismo como una medida importante desde el punto de vista epidemiológico y en la Unión Americana el Ministerio de Salud Pública en forma visionaria tuvo la iniciativa de fortificar la leche materna con vitamina D, cuyo propósito final era la erradicación del raquitismo en los Estados Unidos (59, 538).

SIR LEONARD PARSON DE BIRMINGHAM (1879-1950)

Nació en Kidderminster el 25 de noviembre de 1879. Estudió medicina y luego pediatría, en esta área se destacó como un líder en la organización de esta especialidad naciente en el Reino Unido. Fue fundador y más tarde Presidente de la British Pediatric Association, vicepresidente de la International Pediatric y Presidente de la sección de Pediatría de la Royal Society of Medicine (539, 540, 541).

El interés de Parson fue la nutrición, la enfermedad de Celiaca y el raquitismo, pero además fue uno de los primeros en tratar el escorbuto con ácido ascórbico sintético preparado por Sir Normal Haworth, profesor de bioquímica en Birmingham. Con Diamond, Blackfan y Baty de Boston mostraron en 1933 que la *hydrops foetalis*, la ictericia del recién nacido era la misma o *eritroblastosis fetal*. En su artículo publicado en *Lancet* en 1828 sobre el conocimiento del raquitismo escribió muchos de los avances del conocimiento del raquitismo que él resume de la siguiente forma (542):

“...recent advances in our knowledge have shown that rickets is a disorder of calcium and phosphorus salt metabolism, usually the result of de-

fective absorption of these elements from the bowel; further, that this defective absorption is due either to an inefficient supply of these elements, or of some activating body in the tissue fluids; that this body is probably vitamin D, which in its turn is derived from the alimentary canal, or synthesized by the action of ultra-violet rays on sterols in the skin; but that occasionally the faulty metabolism may be entirely endogenous in origin, as occurs in renal rickets; and finally; that growth is an essential for the development of rickets (539).

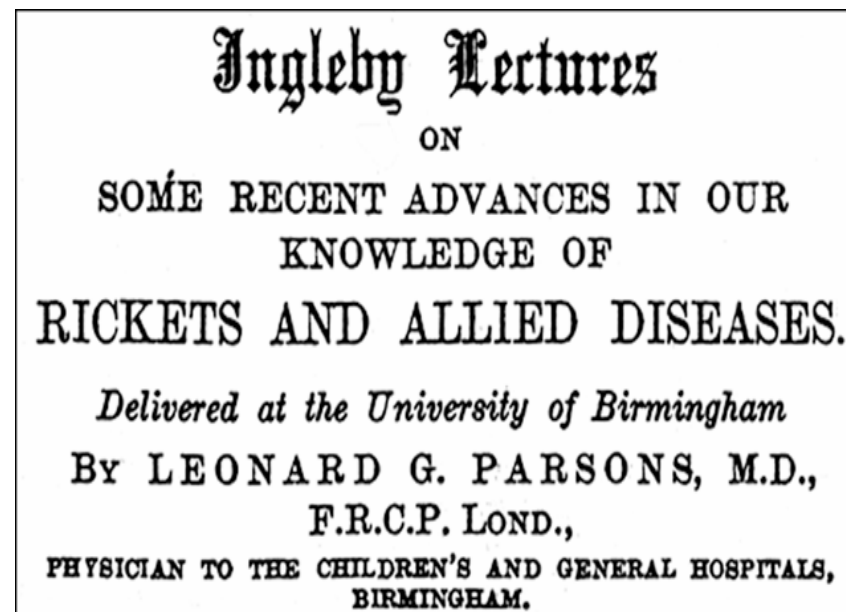
Although rickets existed before Glisson's time it certainly increased markedly after his day, and became almost universal in some grades of urban society, especially in districts like our own Black Country and Glasgow (539)."

En su artículo de *Lancet* sobre raquitismo, Parson propone que existía tanto la hipocalcemia como la hipofosfatemia como causa del raquitismo; analiza el concepto de tetamia como una manifestación del raquitismo, describe el raquitismo asociado a la enfermedad celiaca y el raquitismo de origen renal. Parsons empieza a puntualizar que existen diversas alteraciones que producen raquitismo (539).

Con las publicaciones de Parson en el campo de la pediatría en el Reino Unido y su libro escrito con Seymour Barling en 1933 *Diseases of infancy and childhood* y los estudios sobre el raquitismo, la enfermedad empezó a conocerse y la pediatría empezó a tener su lugar en el campo de la medicina. El conocimiento de la clínica del raquitismo y el puente trazado a través de conocerse que la fotosíntesis de la vitamina D en el aceite de hígado de bacalao eran similares, se empezó la reconquista del raquitismo.

INICIO DE LA CONQUISTA DEL RAQUITISMO

Después de dos centurias de la era Glissoniana del raquitismo, a finales del siglo XIX y comienzos del siglo XX fueron testimonio de un fenómeno



de expansión en el conocimiento del raquitismo, ya que la histopatología del raquitismo, los aspectos bioquímicos y radiológicos se empiezan a describir, el tratamiento a base de hígado de bacalao y la luz ultravioleta (helioterapia, utilizando lámparas con vapor de mercurio, método de Huldchinsky) salvaron y mejoraron las condiciones de vida en Inglaterra y las ciudades industrializadas del norte de la Unión Americana, es decir, se inició la conquista del raquitismo, como lo escribía Alfred Hess (42) en 1929 *the second great chapter and the renaissance in the history of rickets*.

El tercer capítulo de la historia del raquitismo se inicia en 1932, con el grupo de Göttingen (Alemania) que dirigía Windaus (100, 101) al descubrir que la vitamina D2 es producida por la irradiación ultravioleta del ergosterol y la vitamina D3 era el resultado de la irradiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol, medicamento que se empezó a utilizar por el grupo de Boston que lideraba Fuller Albright (122). De acuerdo a la narración histórica de

Dent (543), a comienzos del siglo XX Von Recklinhausen (544) en 1910 y Lawson Dick (545) en 1922 escriben dos libros donde resumen los aspectos clínicos y algunas evidencias históricas sobre el raquitismo y osteomalacia. Con estos libros y la recopilación del texto de Hess (42) se consideraba al raquitismo y a la osteomalacia como una enfermedad, el libro de Von Recklinhausen (544) generó más confusión que claridad y solo hasta 1937 cuando Albright, Butler y Bloomberg y plantean el concepto de raquitismo resistente a la vitamina D, se empezó a plantear que a todo lo que se denominaba raquitismo, podía ser un síndrome y que las etiologías del raquitismo pudiesen ser diferentes. Este grupo empezó a utilizar los compuestos de Vitamina D2 y D3 que Windaus y cols (100, 101) habían utilizado.

DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE LA VITAMINA D

La Organización Mundial de la Salud ha definido como una unidad internacional de vitamina D3 a la actividad de 0.025ug de la preparación internacional estándar de vitamina D3 cristalina (1). Así 1 IU de vitamina D3 es 0.025ug, o 65pmol. La definición de la unidad de calcitriol es el equivalente a molar a la vitamina inicial o D3. Así, 1 unidad es igual a 65pmol de calcitriol, de esta manera una unidad de calcitriol es mucho más activa

dem Oskar-Helene-Heim für Heilung und Erziehung ge-
brechlicher Kinder in Berlin-Zehlendorf.
(Direktor und Leitender Arzt Prof. Biesalski.)
**Heilung von Rachitis durch künstliche
Höhensonne.**
Von Dr. K. Huldshinsky, Assistent der Anstalt.

que la unidad de vitamina D *per se* (1). Históricamente, esta definición se estableció con base en el contenido de la vitamina D en una cucharadita de aceite de pescado. Creemos que "Unidad internacional" debe tener una revisión para definir en forma más rigurosa este concepto. En los comienzos de 1930 sirvió para cuantificar y tratar los pacientes, ya que en los primeros tratamientos el número de unidades se utilizaron en forma anecdótica pero que Albright y cols (122) lograron establecer el concepto de resistencia a la vitamina D, debido a la gran cantidad que utilizaron para tratar los primeros niños con raquitismo (1).

INICIO DEL CONOCIMIENTO DE LA PATOLOGÍA RELACIONADA CON LA HORMONA D.

CÓMO SE ESTRUCTURA EL CONOCIMIENTO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE RAQUITISMO

En este aparte del libro no describiremos ampliamente cada una de las enfermedades sino haremos una visión histórica de cómo se inició, quién la describió y lo más importante de sus alteraciones fisiopatológicas.

Uno de los primeros investigadores en analizar esta historia fue CE Dent, profesor del departamento de Metabolismo Humano de la University College Hospital Medical School de Londres quien describe un período histórico sobre raquitismo y osteomalacia entre los años de 1919 hasta 1969. A comienzos del siglo XX, existía mucha confusión en diferenciar el concepto de debilidad y deformación del esqueleto a pesar de que se conocía la clínica del raquitismo y de la osteomalacia. En 1910, Von Recklinhausen escribe un libro sobre raquitismo y osteomalacia, antes de los estudios de Mellanby y hay otro libro de Lawson Dick en 1922 después de la descripción de los estudios de Mellanby. En este libro, se informa un grupo heterogéneo de enfermedades óseas tales como: el escorbuto, la sífilis con-

génita, la osteogénesis imperfecta, la osteomalacia, las acondroplasias y varias patologías que se denominan condrodistrofia fetal, donde todo era confuso, pero a través del tiempo, especialmente en los últimos años con la modernización del conocimiento, la genética y la biología molecular se ha venido clarificando. Friedrich von Recklinhausen (1833-1910), médico alemán, catedrático de anatomía-patológica, además de describir la enfermedad que lleva su nombre, realizó la primera clasificación de las enfermedades metabólicas, las paróticas y las esclerosantes. Una de las primeras referencias escritas sobre osteoporosis, las describe von Recklinghausen, al inicio del siglo XX. Esta clasificación basada en estudios y criterios anatómopatológicos se aceptó durante un tiempo. Von Recklinhausen en su libro clasificaba también las enfermedades "raquíticas-osteomalacias" en 6 grupos:

1. Malacia porótica
2. Malacia hiperplásica
3. Malacia flegmatoplásica
4. Malacia metoplásica
5. Malacia hiperostótica-metaplásica
6. Malacia mieloplásica

Recklinhausen utilizó el término malacia como sinónimo de hueso blando; pero esto era bastante confuso, para diferenciar las distintas enfermedades que se estaban describiendo, en este período de cincuenta años entre 1910 hasta el inicio de la década sesenta, en la que prácticamente se describen casi todas las patologías relacionadas con la vitamina D.

En el Atlas de Pinturas de las Enfermedades Metabólicas Óseas, von Recklinhausen analizaba también los aspectos microscópicos, al raquitismo lo incluía en el grupo uno, la osteoitis fibrosa generalizada en el grupo cuatro, la enfermedad de Paget en el grupo cinco y la osteogénesis imperfecta

en el grupo seis. Así de esta manera, a comienzos de la década de 1920, no existía claridad sobre un concepto holístico sobre raquitismo y osteomalacia y no se conocía o no se diferenciaban los diferentes tipos de raquitismo y de la osteomalacia. Parsons fue uno de los primeros investigadores en ir asociando una causa etiológica, como la del raquitismo con la enfermedad renal crónica y con la enfermedad celíaca en 1927.

Fuller Albright en 1935 inició su trabajo en el Mass General Hospital y en 1937, 10 años después de las observaciones de Parsons, en conjunción con Allan M. Butler y Esther Bloomberg describen un paciente que se estudia desde el primer año de edad, a quien se le documenta un raquitismo con alopecia y que fue estudiado hasta los 16 años de edad. En el artículo se describen los hallazgos radiológicos, la biopsia ósea demuestra el incremento de la matriz osteoide, las radiografías antes y después de la utilización de la vitamina D que se conocía como viosterol 5000 U.S.P. Inicialmente se administran 150000 unidades día, además se le administró fosfato por vía intravenosa y se utilizó lámpara con rayos ultravioleta. Al utilizar dosis altas de vitamina D los investigadores notaron la poca mejoría de la enfermedad; ellos la denominaron raquitismo resistente a la vitamina D, pero plantearon algo muy importante al sugerir una resistencia intrínseca de la vitamina D (actualmente los defectos relacionados con el receptor de la vitamina D). Pero además sugieren que existía un incremento de las glándulas paratiroides, secundarias a una hiperplasia de las glándulas paratiroides o un defecto en la absorción intestinal del calcio, lo que generaba un incremento de los niveles séricos de la vitamina D por un "defecto" de la vitamina D. (Qué grandes observaciones en un solo caso clínico. Esto nos enseña, que describir un caso en medicina, se puede generar una línea de investigación.)

Es posible que el grupo de Boston (Albright, Butler y Bloomberg) conociera el artículo de Max W. Bloomberg sobre el tratamiento del raquitismo

persistente, en la que utilizaron calcio, fósforo, aceite de hígado de bacalao, para tratar ocho niños con raquitismo de origen franco-canadiense, italiano, y americano. Ellos utilizaron las palabras 'raquitismo persistente'. Estos niños se estudiaron en el Children's Memorial Hospital de Montreal.

La década de 1930, fue bastante productiva en la investigación de la etiología del raquitismo y de la osteomalacia. Dos investigadores extraordinarios como De Toni y Fanconi observaron una nueva forma de raquitismo de origen renal, en la que existía un raquitismo con enanismo en ausencia de insuficiencia renal o azotemia, en la que plantearon una difusión no en el glomerulo, sino en los tubulos renales, al observar una alteración en la concentración urinaria, un defecto en la regulación del pH, y una alteración de la reabsorción de glucosa, fosfato y otros aminoácidos que se filtran a través de los glomerulos. Así de esta manera, De Toni en 1933 describe la glucosuria renal y sugiere que la causa es una difusión tubular que él describe como "functional multiple miogragia of the epithelial tube".

Fanconi en 1931 y 1936 notó la presencia de un incremento de ácidos orgánicos en exceso en la orina, la presencia de aminoaciduria que aparecían tardíamente y notó además una acidosis a nivel del plasma y todo relacionado con un defecto a nivel de los tubulos renales. Fanconi, se interesó tanto por estos defectos tubulares y realizó varias publicaciones que la asociación de los defectos tubulares con las consecuencias de los defectos a nivel de los huesos se conoce como síndrome de Fanconi, pero por justicia histórica se debería denominar síndrome "De Toni-Fanconi"

A. PRADER

Este extraordinario investigador, en 1961, con un grupo de investigadores como Illig y Eireli describen varios casos del raquitismo que ellos denominan "*hereditary pseudo-deficiency rickets*", pero en la descripción de

este tipo de raquitismo en su artículo original no se entendía muy bien el concepto de Prader y cols (555) hasta que en 1960 el grupo de Hector DeLuca describe e identifica la 25-hidroxivitamina D y que el mismo grupo demuestra que se genera en el hígado. Dos años más tarde, Kodicek y David R. Fraser demuestran que existe un segundo metabolito que se produce en el riñón. Finalmente en 1971, tres grupos como Kodicek, DeLuca y Norman, analizan que este segundo metabolito se produce en el riñón y es un producto de la conversión de la 25-hidroxivitamina D3 a 1, 25(OH)₂D3 que es la forma activa de la vitamina o calcitrol. En 1973, en un artículo clásico, David R. Fraser y cols (555), demostraron que el raquitismo descrito por Prader y cols generaba un defecto en la última etapa a nivel renal, específicamente en la conversión de la 25 hidroxivitamina D a 1, (25OH)₂D3 y la denominaron "raquitismo dependiente de vitamina". Este artículo fue despejando el camino de los conceptos de persistente de Bloomberg, o resistente de Albright, por otra nomenclatura más relacionada con la base de su etiología. En 1997 el grupo de Walter Millar en UCSF clonó y secuenció el P450c1-alpha cDNA queratinocitos humanos y así se descifró la causa del raquitismo dependiente de la vitamina D o tipo I, que Prader y cols habían planteado con la poca información que tenían en 1961.

REFERENCIAS

458. Bernard M, Aguado P, Sánchez M, Martínez E. Polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D y masa ósea. Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas 1997; 6: 185-189.
459. Jensen EV, Sujuri T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, Desombre ER. A two stop mechanisms for the interaction of stradiol with rat uterins. Proct Natl Acad Sci USA 1968; 59: 632-637.
460. Welshons WV, Lieberman ME, Gorski J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. Nature 1984; 307: 747- 753.
461. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. Cell 1989; 56: 335-344.

462. Morrison NA, Qu JC, Tokita A, Kelly PJ, Croft L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density by vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
463. Smith D, Johnston W, Won Kang K, Christian J, Johnston CJ. Genetics factors intermingling bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52(2): 8002-8008.
464. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocok NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808-813.
465. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 20: 554-558.
466. Fraser DR. vitamina D. *Lancet* 1995; 345: 104-107.
467. González Macías J, Riancho JA. El sol, vitamina D, osteoporosis y la cara oculta de la luna. *Med Clin* 1996; 106: 60-62.
468. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez Calin MT, García JA, Sánchez-Cabezudo MJ, García-Cimbrello E, Munuera L. Evidencia de depleción de vitamina D en pacientes ancianos con fractura de cadera en Madrid. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas* 1993; 2(SB): 33.
469. Martínez ME, Del Campo MT, Sánchez-Cabezudo MJ, et al. Relation between calcidiol serum levels and bone mineral density in postmenopausal women with low bone density. *Calcif Tissue Int* 1994 Nov; 55(5): 402.
470. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-6669.
471. Vitterlinder AG, Pols H, et al. A large-scale populationbased study of the association of vitamin D receptor gene polymorphism with bone mineral density. *J Bone min Res* 1996; 11: 1241-1248.
472. Yamagata A, Mijamura T, Lijima S, Asaka A, Sasaki M, Kato J, Koizume K. Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in healthy Japanese women. *Lancet* 1994; 344: 1027.
473. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphisms at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2130-2134.
474. Garnero P, Borel O, Sonay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1283-1288.
475. Gallagher JC, Kinyamu HK, Knezetic JA, Ryschon KL. Creighton University. Omaha. Vitamin D receptor in premenopausal women. *ASBMR XVIII Annual Meeting* 1996; 480: 210.
476. Recker RR, Rogers I, White S, Johnson ML, Lappe JM, Kimmel DB. Creighton, Oma-

- ha, San Antonio. Vitamin D receptor (VDR) genotype influence on bone mass in transmenopausal women. *ASBMR 18th annual Meeting* 1996; 481: 210.
477. Houston LA, Grant FA, Reid DM, Ralston SH. Vitamin D receptor polymorphisms, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone* 1996; 18: 249-252.
478. Sosa M, Torres A, Salido E, Domínguez M, Martín N, Castro R. Vitamin D receptor alleles in the Canary islands. *ASBMR XVIII Annual Meeting* 1996; 483: 210.
479. Keen Rw, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD: Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone loss. *Lancet* 1995.
480. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Min Res* 1995; 10: 978-998.
481. Kroger H, Mahonen A, Ryhanen S, Turunen AM, Alhava E, Maenpaa P. Vitamin D and receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995; 345: 1239.
482. Gross C, Eccleshall RT, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D: The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexicanamerican women. *J bone Min Res* 1996; 11: 1805-1855.
483. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eximan JA, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the rate of change of lumbar spine bone mineral density in elderly men and women. *Lancet* 1995; 345: 423-424.
484. Melthus H, Kindmark A, Amér S, Wilén B, Lindh E, Ljunghall S. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994; 344: 949-950.
485. Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ 3rd, Morrison NA, et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women.
486. Buck C, Llopis A, Nájero E, Terris M. El desafío de la epidemiología. Problemas y lecturas seleccionadas. Organización Panamericana de Salud, Publicación Científica No. 505, 1989; 3-17.
487. Lind J. A treatise of the scurvy in three parts, containing an Inquiry into Nature, causes and cure of that Disease, together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edimburgo, Sans, Murray and Cochran, 1753.
488. Casal Gaspar. De la afeción que en esta provincia se llama vulgarmente mal de la rosa. Memorias de la historia natural y médica de Austria, 1762. Escuelas Tipográficas de Hospicio, 1900.
489. Hipócrates. Extracto de Hipócrates. Airs, waters, Places. W.S.H Jones (ed) Cambridge, Harvard University Press, 1948.
490. Snow J. On the adulteration of bread as a cause of rickets. *International Journal of*

- Epidemiology 2003; 32: 336-337.
491. Dunnigan MG, Henderson JB. An epidemiological model on privational rickets and osteomalacia. *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 939-956.
 492. Paneth N. Commentary: Snow rickets. *International Journal of epidemiology* 2003; 32: 341-343.
 493. Hardy A. Commentary: Bread and alum, syphilis and sunlight: rickets in the nineteenth century. *International Journal of Epidemiology* 2003; 32: 337-340.
 494. Chadwick E. Report to Her Majesty's Principal secretary of State for the Home Department, From the Poor Law Commissioners on an Inquiry into the Sanitary Condition of the Labouring Population of Great Britain; with Appendices. London: HMSO 1842; 369.
 495. Merei AS. On the infantile development, and rickets. London: John Churchill, 1855; 158.
 496. West C. Lectures on the diseases on infancy on childhood. London: Longman, Green 1854; 802.
 497. Brimblecombe J. The big smoke. A history of air pollution in London since medieval times: London: Routledge, 1987; 30, 63.
 498. Brock WH. Justus von Leibig. The chemical gatekeeper. Cambridge: Cambridge University Press, 1997, p. x.
 499. Hassall AH. Food and its adulterations. Reports of the analytical sanitary Longman, revised edition 1855.
 500. Hassall AH. Food and its adulterations. London: Longman, Brown, Green and Longmans 1855; IX, XIII, XV-XI; 159-160.
 501. Hirsch A. Handbook of geographical and historical pathology. London: New Sydenham Society 1886; 6: 732-742.
 502. Bloom WL, Flinchum D. Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminium hydroxide. *JAMA* 1960; 174: 1327-1330.
 503. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorusdepletion syndrome in man. *New Engl J Med* 1968; 278: 409-415.
 504. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. *New Engl J Med* 1976; 294: 184.
 505. Dunn PM, Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78: F154-F155.
 506. Munk W. The rol of Royal College of Physicians of London. London RCP, 1878; vol I.
 507. Glisson F. *Anatomia hepatitis*, London 1654.
 508. Hamlin C. Could you starve to death in England in 1839? The Chadwich-Farr controversy and the loss of social in public health. *Am J Public Health* 1995; 85: 856 866.
 509. Hamlin C. Public Health and social justice in the age of Chadwick: Britain, 1800-1854.

- Cambridge University Press, 1998.
510. Bynum Wf. Science and the practise of the medicine in the Nineteenth century. Cambridge: Cambridge University Press 1994.
 511. Petersen J. The medical proffesion in mid-victorian London. Berkeley and London: University of California Press, 1978.
 512. *British Medical Journal* 1889; i: 14.
 513. Mozolowski W. Jędrzej Sniadecki: on the cure of rickets. *Nature* 1939; 143: 121.
 514. Fedotoff. *De oleo Jecoris Aselli*, Diss. Leipsic, 1842.
 515. Pliny. *Nat Hist Lib Vol.* 32, p 27.
 516. Bennett. *Treatise on the Oleo Jecoris Aselli*, Edinburgh, 1848.
 517. Percival's *Essays*, 1790; 4: 360.
 518. *Hufeland's Journal Vol.* 56, p. 128.
 519. Schenck. *J d prac Heilk*, Vol. 55, p. 31, part 60.
 520. Dunn PM. Professor Armand Trousseau (1801-67) and the treatment of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F155-F157.
 521. Trousseau A. *Lectures on clinical medicine deliveral at Hôtel- Dieu, Paris.* 3rd Edn. 1868. translated by Sir Jol Cormarck, London: New Sydenham Society, 1872.
 522. Mayer J. Armand Trousseau and the arrow of time. *Nutrition Reviews* 1957; 15: 321-323.
 523. Parry JS. Remarks on the pathological anatomy causes and treatment of rickets. *Am J Med Sci* 1872; 63: 305-329.
 524. Owen I. Geographical distribution of rickets, acute and subacute rheumatism chorea, cancer and urinary calculus in the British islands. *Brit Med J* 1889; i: 113-116.
 525. Snow IM. An explanation of the great frequency of rickets among Neapolitan children in American cities. *Arch Pediatr* 1895; 12: 18-34.
 526. Chealdle WR. A discussion on rickets I *Brit Med J* 1888; i: 1145-1148.
 527. Hutchinson R. Rickets-treatment. *Repts Soc Study Dis Childr* 1907; 7: 71-75.
 528. Park EA. The etiology of rickets. *Physiol Rev* 1923; 3: 106-163.
 529. McCollum EV, Simmonds N, Becker E, Shipley PG. An experimental demonstration of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53: 293-312.
 530. Estvelt RP, Schnoes HK, DeLuca HF. Vitamin D3 from rat skin irradiated in vitro with ultraviolet light. *Arch Biochem Biophys* 1978; 188: 282-286.
 531. Hume EM, Smith HH. The effect of air, which has been exposed to the radiations of the mercury-vapour quartz lamp, in promoting to growth of rats, fed on a diet deficient in fatsoluble vitamins. *Biochem J* 1923;17: 364-372.
 532. Hume EM, Smith HH. The effect of irradiation of the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdust. *Biochem J.* 1924; 18: 1334-1345.

533. Hume EM, Simth HH. The effect of irradiation the environment with ultra-violet light upon the growth and calcification of rats, fed on a diet deficient in fat-soluble vitamins: the part played by irradiated sawdud II. *Biochem J* 1926; 20: 335-339.
534. Nelson Em, Steenbook H. Observations bearing on the alleged induction of growth-promoting properties in air by irradiation with ultra-violet light. *J Biol Chem* 1925; 62: 575-593.
535. Carpenter KJ, Zhao L. Forgotten mysteries in the early history of vitamin D. 1999; 923-927.
536. Holick MF, Richtand NM. Isolation and identification of previtam D3 from the skin of rats exposed to ultraviolet irradiation. *Biochemistry* 1979; 18: 1003-1008.
537. Kugelmars IN, McQuarrie I. The photoactivity of substances curative of rickets and the photolysis of the oxy-products by ultraviolet radiation. *Science* 1924; 60: 272-274.
538. Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 1234-1241.
539. Dunn PM. Sir Leonard Parsons of Birmingham (1879-1950) and antenatal pediatrics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F65-F67.
540. Smellie JM. Obituary: Sir Leonard Gregory Parsons. *Arch Dis Child* 1951; 20: 1-3.
541. Neale AV. Sir Leonard Parsons (1879-1950) *J Pediatr* 1956; 48: 530-538.
542. Parsons LG. Some recent advances in our knowledge of rickets and allied diseases. *Ingleby Lectures. Lancet* 1928; ii: 433-8, 485-9.
543. Dent CE. Rickets (and osteomalacia), nutritional and metabolic (1919-1969) *Proc Roy Soc Med* 1979; 63: 22-35.
544. Fuun Recklinhausen. *Untersuchungen über Rachitis und osteomalacie.* Jena 1910.
545. JL Dick .Rickets. A study of Economic conditions and their effects on the Health of the Nation, London. 1922.
546. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for Rickets in a Negro community. *Jama* 1917; 69: 1583
547. Hess AF, Unger LJ. The Diet of the Negro Mother in New York city. *JAMA* 1918; 70: 900.
548. Hess AF. The Cure of Infantile Rickets by sunlight accompanied by an increase in the inorganic phosphate of the blood. *JAMA* 1922; 78: 29.
549. Flexner A. Alfred Fabian Hess: Biographical Memoir In: Hess AF. *Collected writing Vol 1* Springfield, Ill: Charles C. Thomas: IX XXVIII
550. Rajakumar K, Thomas SB. Reemerging nutritional rickets. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 335 – 341.
551. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HNVR, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional Rickets in African – American breast – fed infants. *J. Pedatr* 2000, 1.37: 153-157

552. Biser – Rohribaug A, Hardley – Miller N. Vitamin D deficiency in breast – fed toddlers. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 508-511.
553. Tomashek KM, Nesby S, Scanion DS, et al. Nutritional Rickets in Georgia. *Pediatrics* 2001; 1: 107: 45 (editorial).
554. Bloomberg MW. The treatment of persistent rickets *Am J Dis Child* 1927; 34: 624-633.
555. Prader A, Illih R, Weierli E. Eine besondere form der primare vitamin D resitenden Rachitis mit Hypocalcemi und autosomal-dominantem Erbgang: Die hereditaere pseudomangel Rachitis. *Helv Paediatr Acta* 1961; 16: 452.
556. Fraser D, Kooh SW, Kind HP et al. Pathogenesis hereditary vitamin D-dependent rickets: An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25- hydroxyvitamin D to 1a,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1973; 289-817.

CAPÍTULO IV
ASPECTOS MOLECULARES
DEL SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

El sistema endocrino de la vitamina D ha sido implicado en numerosas actividades fisiológicas de los diferentes órganos en el cuerpo humano. La vitamina D por sí sola no tiene ninguna actividad biológica. Solamente cuando esta es metabolizada en moléculas biológicamente activas. Primero en $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el hígado y posteriormente en $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en el riñón. El complejo endocrino de la vitamina D lo componen diversos procesos moleculares, dentro de ellos está el proceso de fotoconversión de productos derivados del colesterol presentes en la piel como es el 7-hidroxicolesterol, que bajo la acción de la radiación UV se convierte en vitamina D₃. La conversión de la vitamina D₂, que normalmente obtenemos de la dieta, se procesa en el hígado a $25(\text{OH})_2\text{D}_3$, mayor metabolito circulante de la vitamina D₃. Este $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ debe ser metabolizado por el riñón para producir los más importantes metabolitos di-hidroxiados: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El transporte sistémico de estos metabolitos di-hidroxiados a los órganos blancos es de gran importancia para ejecutar la actividad reguladora propia de la vitamina D₃. Por último, la unión de la hormona $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a su

receptor nuclear o de membrana (VDR) en órganos blancos es la responsable de la generación de respuestas no genómicas y genómicas, de acuerdo a las necesidades metabólicas propias de cada tipo celular. Un componente adicional muy importante, en la operatividad de la vitamina D3 es la proteína de unión a la vitamina D (DBP), que lleva la vitamina D y sus metabolitos a los diferentes órganos blancos. El $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, posee un amplio espectro de funciones biológicas a través de su interacción con proteínas de membrana para la generación de segundos mensajeros, sus receptores de membrana y nucleares que permiten la generación de señales propias del VDR que en forma ordenada coordina su interacción con otras proteínas nucleares para regular la transcripción génica.

La amplitud y la magnitud de la actividad de la vitamina D3 le sugieren potenciales aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo aquellas con trastornos hiperproliferativos, disfunción inmune, desórdenes endocrinos y enfermedades metabólicas. La utilización del metabolito activo de la vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se ha precluido por sus efectos sobre el metabolismo del calcio, por su conocido efecto hipercalcémico. Sin embargo, se han podido desarrollar análogos de la vitamina D con una menor actividad sobre el metabolismo del calcio, conservando y mejorando sus propiedades farmacológicas. El desarrollo de nuevos análogos de la vitamina D han permitido modular diversos procesos moleculares que se reflejan en la consecución de la homeostasis del órgano afectado. Por ejemplo, es conocido su uso para el tratamiento de patologías tales como la psoriasis, donde se ha mostrado al calcipotriol como un potente regulador de la respuesta inmune *in situ*, como inhibidor de la proliferación, e inductor de la diferenciación celular en los queratinocitos psoriáticos. De igual forma, los análogos como el paracalcitol, y el doxercalciferol han

mostrado efecto terapéutico en el hiperparatiroidismo secundario. Por lo general, el mecanismo de acción de estos compuestos análogos se cumple por medio de sus propiedades genómicas y no genómicas que permiten a su metabolito activo, cumplir sus funciones reguladoras para mantener la homeostasis celular. Por ejemplo, en el caso de vitamina D, las respuestas rápidas de su metabolito activo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se postulan, son mediadas a través de la interacción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, con una segunda proteína receptora localizada en la membrana externa de la célula, que sería en este caso el receptor VDR de membrana.

Entre las respuestas rápidas estimuladas por $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, se incluyen: el fenómeno de transcaltiquia, que consiste en una estimulación rápida en la absorción del calcio intestinal por una estimulación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, la incorporación rápida del calcio por parte de los osteoblastos, y aumento en la concentración de fosfolípidos de membrana como segundos mensajeros en el intestino, con la elevación de la concentración de la proteína quinasa C, proteína tirosina quinasa, y proteínas kinasas mitógeno-activadoras (MAPK).

RESPUESTAS GEONÓMICAS DEL METABOLITO $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Las respuestas genómicas son el resultado de la interacción estéreo-específica de esta hormona con su receptor nuclear VDR. El receptor de la vitamina D es una proteína de 50kDa que se une al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con alta afinidad. El VDR, posee 1000 veces más afinidad por el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, comparado con el $25(\text{OH})\text{D}_3$, y otros metabolitos de la vitamina D3 hidroxilados. El gen del receptor de la vitamina D, está localizado en el cromosoma 12. Tiene 9 exones que originan el VDR, el cual contiene un dominio de unión al DNA en la región N-terminal y un dominio de unión al

1,25(OH)₂D₃. Mutaciones específicas sobre el exón han sido identificadas como causa de resistencia a los efectos del 1,25(OH)₂D₃. Existe también la presencia de polimorfismos en los exones y en los intrones del gen VDR, que no causan ninguna alteración en la composición de los aminoácidos del VDR. Estos polimorfismos son reconocidos por su importancia en la actividad transcripcional del gen VDR al igual que su estabilización del mRNA resultante. También existe evidencia de que estos polimorfismos pueden llevar a diferentes respuestas a la acción del 1,25(OH)₂D₃, en algunos tejidos como el intestino y el hueso.

La secuencia primaria de aminoácidos del VDR, al igual que todos los receptores nucleares para hormonas esteroideas, está dividido en 5 dominios funcionales; estos incluyen regiones, desde el N-terminal hasta el COOH-terminal, que normalmente están involucradas en la localización nuclear, unión al DNA, heterodimerización con otras proteínas nucleares, unión a ligandos y la activación transcripcional.

La proteína receptora para la vitamina D₃, fue clonada e identificada como un miembro de la familia de hormonas receptoras en 1988. El VDR, muestra una estructura común a todos los receptores nucleares, por ejemplo, es consistente con el dominio de activación, N-Terminal, un dominio de unión al DNA (DBD), que comprende dos anillos de zinc en forma de dedos como dominio, y el dominio de unión al ligando (LBD). Una vez el receptor se ha unido, el receptor dimeriza con los receptores del ácido retinoico (RXR), se une a los elementos respuesta del DNA en los promotores sobre los genes respuesta a la vitamina D, modulando los genes de expresión celular y tisular específicos. La estimulación y respuesta de la expresión génica a la vitamina D, como cualquier otro receptor de una hormona esteroidea, son una vez influenciados por un conjunto de proteínas coactivadoras

o represoras, las cuales son comunes para algunos de los receptores esteroideos, tales como los coactivadores de la familia de proteínas p160 y miembros del complejo proteico interactivo de la vitamina D (DRIP). La potenciación en el efecto del VDR es obtenido mediante la fosforilación de su cofactor. De esta forma, la verdadera señal es obtenida y ejercida por el dímero-complejo VDR/RXR de entre una variedad de señales estimuladoras en el compartimiento nuclear. Poco es conocido acerca de la vida media del receptor y los mecanismos que activan y desactivan la señal, característica que comparte con los demás receptores hormonales de la familia. Previos estudios han demostrado que tanto el receptor de los estrógenos, como el receptor de la vitamina D se translocan al citoplasma en forma temprana, 12 minutos, posterior a la estimulación por el 1,25(OH)₂D₃. Se ha podido determinar hasta cierto punto que la vida media del VDR en el núcleo es de 2 a 4 horas. Aunque no se dispone de más datos sobre las características de este proceso intranuclear, son eventos que podrían tener significado en la señalización de la vitamina D.

El proceso por medio del cual el receptor nuclear media la regulación de la transcripción génica, depende de una relación de complementariedad entre el receptor vacío y su ligando conocido. Así pues, el receptor libre, es incapaz de anclarse o unirse con la maquinaria transcripcional en forma significativa sobre la regulación transcripcional del gen. Es solamente hasta cuando el complejo ligando-receptor se forma, que resultan los cambios conformacionales en la proteína receptora, generando un receptor funcional. De esta forma, la detallada complementariedad del ligando con la superficie del receptor nuclear VDR, conocido como dominio ligando-receptor, es una pieza fundamental para entender no solo la base estructural de la acción del receptor y su formación de heterodímeros y su interacción con coactivadores,

pero también para el diseño de nuevas formas de medicamentos tipo-hormonal, incluyendo el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Los receptores proteicos para todas las hormonas esteroideas (estrógenos, progesterona, testosterona, cortisol y aldosterona) y los receptores proteicos para $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ácido retinoico, y hormona tiroidea son miembros de la misma superfamilia de genes. Esto permite, que se presente un alto nivel de conservación en su secuencia de aminoácidos, particularmente en sus dominios de DNA y ligandos. Por ejemplo, la estructura del ligando de la vitamina D₃, así como el de los otros receptores nucleares, consiste en 12 alfa-hélices que están arreglados para crear una capa de tres hojas que abarca completamente el ligando, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a un centro hidrofóbico. Más aún, las características estructurales secundarias y terciarias de esta familia de proteínas receptoras fueron encontradas notablemente similares.

Las acciones biológicas del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, están atribuidas a las interacciones de este metabolito con el VDR. La amplia distribución del VDR indica que los compuestos de la vitamina D pueden ejercer sus propiedades en una variedad de tejidos blanco, entre los que se cuenta los que forman el sistema osteomuscular. Como se mencionó anteriormente, el mecanismo de acción de la vitamina D₃ es cada vez más claro. Una vez el metabolito activo de la vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, o su análogo, el VDR sufre un cambio conformacional que permite que este interactúe con otras macromoléculas. El primero de ellos es otro factor de transcripción, el receptor de retinol X (RXR). El heterodímero formado (VDR-RXR), es el complejo que se une a secuencias específicas de la vitamina D, denominado, elementos respuesta de la vitamina D, (VDRE) en el tejido blanco. Una vez se ha unido al DNA, el complejo recluta otros factores, incluyendo coactivadores del receptor

esteroideo y otras proteínas que forman el complejo transcripcional. De esta forma los compuestos de la vitamina D pueden interactuar con más genes involucrados en la maquinaria transcripcional.

Claramente, tal como ocurre con la vitamina D₃, los análogos de la vitamina D con potencial terapéutico deben unirse al VDR con una alta afinidad que induce un cambio conformacional que es funcionalmente activo. Aunque hay una relación general entre la unión de afinidad por el VDR y su actividad biológica, especialmente con metabolitos naturales de la vitamina D, es claro hoy en día que los metabolitos análogos de la vitamina D tienen mucha más afinidad por el VDR. Esto puede resultar en una interacción más fuerte del complejo VDR-RXR, llevando a una mejor unión entre este heterodímero sobre los elementos respuesta del VDR en la célula blanco. En esta forma, la presencia de análogos de la vitamina D dentro del arsenal terapéutico es un recurso importante de tener en cuenta para el tratamiento de diferentes enfermedades.

Con lo anterior, podemos sugerir, que la vitamina D, sirve como un modulador de la actividad no transcripcional y transcripcional, para lo cual se hace necesario un entendimiento de la actividad de esa hormona esteroidea con las cascadas regulatorias presentes, íntimamente ligadas a otras proteínas y genes reguladores de la transcripción en los diferentes tejidos blanco de su acción pleiotrópica.

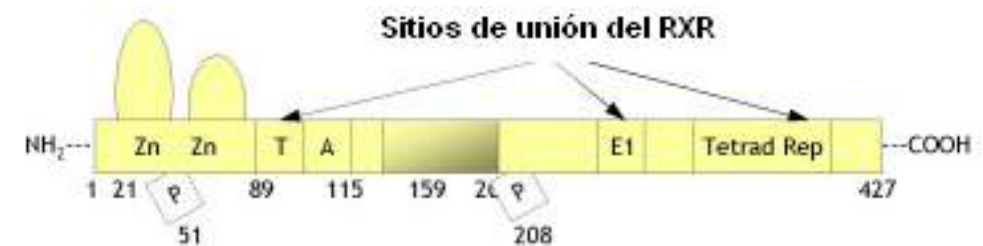


Figura 1. Estructura de la proteína VDR.

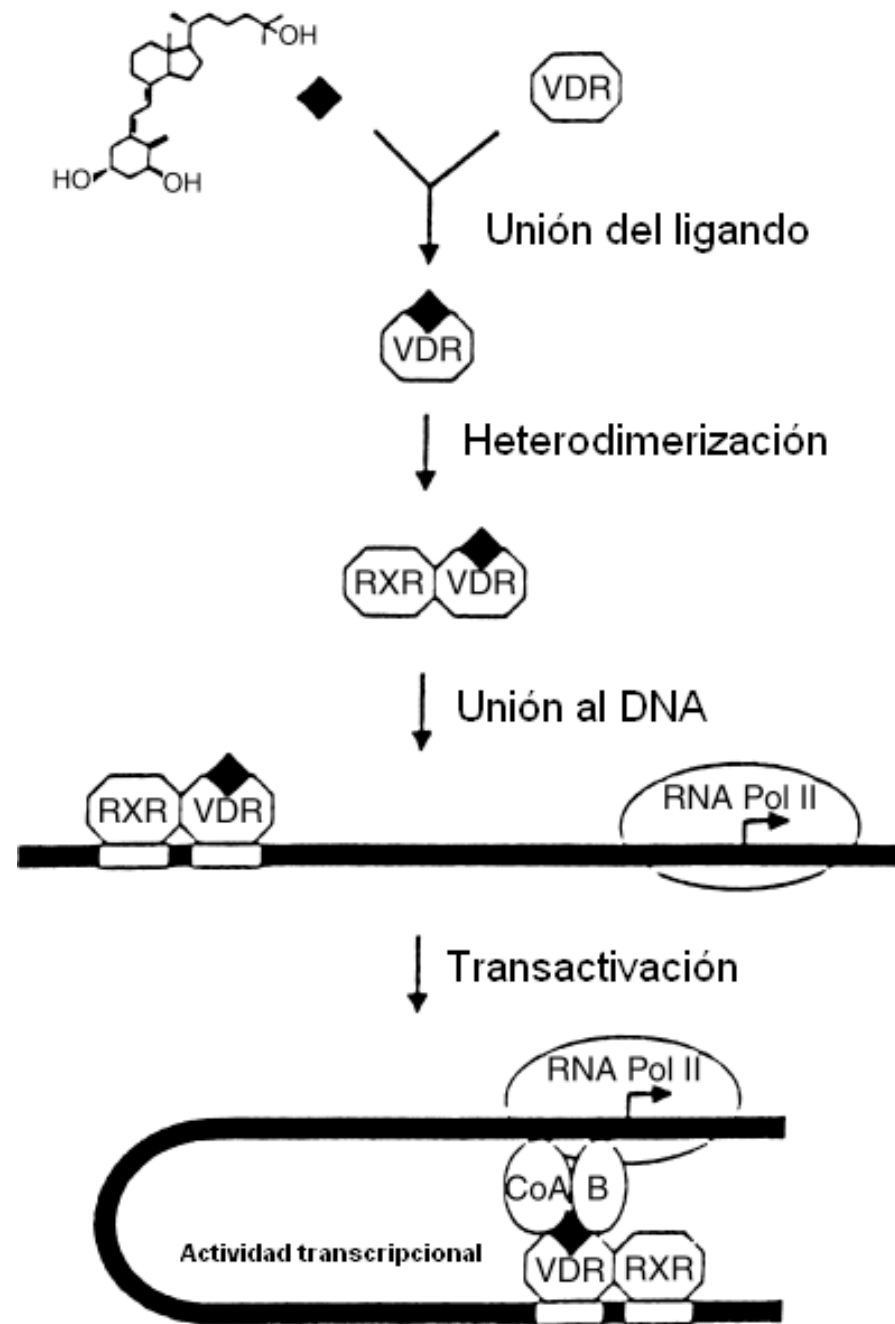


Figura 2. Regulación de la transcripción génica por 1,25(OH)₂D₃

REFERENCIAS

1. Belsey R, Cark MB, Bernant M., Clowacki J., Holck MF, DeLuca HF, et al. The physiologic significance of plasma transport of vitamin D and metabolites. *Am J Med.* 1974;57:50-56.
2. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JK, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:1009-1028.
3. Brown EM, Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Klfor O., et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-580.
4. Björn, L.O. Wang, T. 2000. Vitamin D in an ecological context. *Int. J. Circumpolar Health* 59 (1) 26-32.
5. Boyan B.D. Dean D.D. Sulvia. V.L. Schwartz Z. 2003. Steroid hormone action in musculoskeletal cells involves membrane receptor and nuclear receptor mechanisms. *Connect Tissue Res.* 44 (suppl. 1), 130-135.
6. Brown, M.A., Haughton, M.A., Grant S.F., Hunnell, A.S., Henderson, N.K., Eisman, H.A., 2001. Genetic control of bone density and turnover; role of the collagen 1α1, estrogen receptor, and Vitamin D receptor genes. *J. Bone Miner. Res.* 16(4), 758-764.
7. Brumbaugh PF, Haussler DH, Bursac KM, Haussler MR, Filter assay for 1,25 dihydroxyvitamin D₃. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor. *Biochemistry.* 1974; 13:4091-4097.
8. Cantorna M.T., Zhy Y., Froicu M., Wittke A. 2004. Vitamin D status. 1,25 hydroxyvitamin D₃ and the immune system. *Am. J. Clin. Nutr.* 80 (6 suppl.) 1717S-1720S.
9. Chen TC, Turner AK, Hoick MF. Methods for the determination of the circulating concentration of 25-hydroxyvitamin D. *J. Nutr Biochem.* 1990;13:15-319.
10. Chen H., Hu B., Allegretto E.A., Adams J.S. 2000. The Vitamin D response element-binding protein. A novel dominant negative, regulator of Vitamin D-directed transactivation. *J. Biol. Chem.* 275 (45), 35557-35564.
11. Chesney RW, Hamstra AJ, DeLuca HF, Horowitz S., Gilbert EF, Hong R. et al. Elevated serum 1,25-hydroxyvitamin D concentrations in the hypercalcemia of sarcoidosis: Correction by glucocorticoid therapy. *J. Pediatr.* 1981;98:919-922.
12. Dardenne O., Prud'homme J., Arabina A., Glorieux F.H., St-Arnaud, R. 2004. Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1α-hydroxylase) deficient mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 89-90 (1-5), 327-330.
13. Duque G., Macoritto M., Kremer R., 2004. 1,25 (OH)₂D₃ inhibits bone marrow adipogenesis in senescence accelerated mice (SAM-P/6) by decreasing the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPARγ2). *Exp. Gerontol.* 39.

- 333-338.
14. Dawson Highes B., Heaney RP, Holick MF, Lips P Meunier PH, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status (editorial). *OsteoporOS Int.* 2005;16:713-716.
 15. Dwivedi P.P., Hii C.S. Ferrante A., Tan J., Der C.J., Omhadl J.L., Morris H.A., May B.K. 2002, Role of MAP kinases in the 1.25-hydroxyvitamin D₃-induced transactivation of the rat cytochrome P450c24 (CYP24) promoter. Specific functions for ERK1/ERK2 and ERK5. *J. Biol. Chem.* 277 (33) 29643 -29653.
 16. Erben R.G., Soegiarto D.W., Weber L., Zeitz U., Lieberherr M., Gniadecki R., Moller H., Adamsku J., Balling R. 2002. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the Vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of Vitamin D. *Mol. Endocrinol.* 16 (7), 1524-1537.
 17. Farhan H., Cross H.S., 2002. Transcriptional Inhibition of CYP24 by genistein,. *Ann. N. Acad. Sci* 973, 459-462.
 18. Guo T., Taylor RL., Sigh RJ, SOldin SH. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chim. Acta* 2006;372:76-82-
 19. Haddad JG, Chui KJ. Competitive protein Binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1971;33:992-995.
 20. Hewison M., Zehnder D., Chakravertu R., Adams J.S., 2004. Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal lalpha-hydroxylase. *Mol. Cell. Endocrinol.* 215 (1-2), 31-38.
 21. Hilpert H., Wogensen L., Thykjaer T., Wellner M., Schlichting U., Orntoft T.G., Bachmann S., Nykjaer A., Willnow. T.E. 2002. Expression profiling confirms the role of endocytic receptor megalin in renal Vitamin D₃ metabolism. *Kidney Int.* 62 (5), 1672-1681.
 22. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-2072.
 23. Hollick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Sixth Edition, Chapter 17.* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:129-137.
 24. Holick M.F. 2004. Vitamin D: importance in the prevention of cancers type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 79 (3), 362-371.
 25. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-373.
 26. Hess AF, Unger LJ. The cure of infantile rickets by sunlight. *JAMA.* 1921;77:39-41.
 27. Huldshinsky K. Heilung von Rachitis durch Kunstliche Hohensonne. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1919;45:712-713.

28. Horst RL, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In Holick MF, ed. *Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*, Totowa, NJ: Human Press Inc.; 1999:239-271.
29. Hollis N. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3149-3151.
30. Ichikawa S., Lyles K.W., Econs M.J. 2005. A novel GalNT3 mutation in a pseudoautosomal dominant form of tumoral calcinosis: evidence that the disorder is autosomal recessive. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90 (4) 2420-2423.
31. Jakon F., Gieseler F., Treesch A., Hammer S., Sufert J., Scheneider D. 1992. Kinetics of nuclear translocation and turnover of the Vitamin D receptor in human HL60 leukemia cells and peripheral blood lymphocytes – coincident rise of DNA-repairing activity in nuclear extracts, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 42 (1), 11-16.
32. Jiang F., Li P., Fornace Jr. A.J., Nicosia S.V., Bai W., 2003. G2/M arrest by 1.25*-dihydroxyvitamin D₃ in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer, *J. Biol. Chem.* 278 (48), 48030-48040.
33. Jurutka P.W., Whitfield G.K., Hsieh J.C., Thompson P.D., Hayssler, C.A., Haussler M.R., 2001. Molecular nature of the Vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2 (2), 203-216.
34. Jones G. Assay of vitamin D assay results (letter). *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:210.
35. Sinkkonen L., Malinen M., Saavalainen K., Vaisanen S., Calberg C. 2005. Regulation of the human cyclin C gene via multiple Vitamin D₃-responsive regions in its promoter. *Nucleic Acids Res.* 33(8), 2240-2451.
36. St-Arnaud R., Arabian A., Travers R., Barletta F., Raval-Pandy M., Chapin K., Depovere J. Mathieu C., Christalos S., Demay M.B. Glorieux F.H. 2000. Deficient mineralization of intramembranous bone in vitamin D-24-hydroxylase-ablated mice is due to elevated 1.25-dihydroxyvitamin D and not to the absence of 24.25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 141 (7) 2658, 2666.
37. Suda T., Ueno Y., Fujii K. Shinki T., 2003. Vitamin D and bone. *J. Cell Biochem.* 88 (2) 259-266.
38. The ADHR Consortium, 2000. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat. Genet.* 26(3). 345-348.

CAPÍTULO V ALFACALCIDOL Y CALCITRIOL

INTRODUCCIÓN

Los metabolitos activos de la vitamina D denotan un efecto especial sobre el metabolismo del esqueleto. Los efectos clásicos del alfacalcidol y del calcitriol son aumentar la absorción intestinal del calcio y fósforo y estimular, además, la reabsorción renal del calcio; estos mecanismos contribuyen a la mineralización ósea. La producción de estos metabolitos se encuentra íntimamente relacionada con los requerimientos de calcio del organismo; por ejemplo, una hipocalcemia estimula a la glándula paratiroidea para que libere PTH, que es la hormona crucial en la síntesis de los metabolitos activos de la vitamina D. Cuando el riñón funciona adecuadamente, se activa la 1-hidroxilasa renal, mientras que la síntesis de $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ disminuye simultáneamente; como resultado se produce una reducción de la actividad de la 24-hidroxilasa inducida por la PTH. Este mecanismo fisiológico asegura que el calcio de la dieta se utilice en forma creciente y, sin ese equilibrio de la absorción de calcio, este se movilizaría desde el hueso con la resultante pérdida de tejido óseo; en otras palabras, esta función fundamental

de los derivados 1-hidroxilados de la vitamina D₃ protege el tejido óseo. Así mismo un descenso de la concentración sérica de fosfato representa un estímulo directo para la síntesis de 1,25(OH)₂D₃. De esta forma aumenta la absorción intestinal de fosfato y la reabsorción renal. Por el contrario, si se produce una hipofosfatemia debida a una sustancia renal, disminuye la tasa de síntesis y se reduce la absorción intestinal de calcio (1, 2). Durante los últimos treinta años se ha demostrado claramente que el calcitriol no es solamente una hormona que circula en el organismo y que regula el metabolismo del calcio y del hueso, sino que tiene un efecto paracrino activo en más de treinta tejidos. Esta teoría paracrina está demostrada no solo por el hecho de que la mayoría de las células sintetizan 1,25(OH)₂D₃, sino que también poseen receptores específicos para el mismo. La hormona es transportada en forma sistémica a sus diversos órganos diana, por la proteína de transporte plasmático conocida como proteína de unión de vitamina D. La 1,25(OH)₂D₃, produce respuestas biológicas por la vía genómica (receptores de 1,25(OH)₂D₃, en forma más interesante, por la vía no genómica. Los receptores de 1,25(OH)₂D₃ se encuentran no solo en los órganos diana, sino también en los enterocitos intestinales, en los osteoblastos, en las células de los túbulos renales distales y en una serie de otros tejidos, lo que indica que el calcitriol interviene en el crecimiento celular y en la diferenciación de otras células; es decir que la cito-diferenciación es una actividad paracrina particularmente importante, debido a la síntesis local de 1,25(OH)₂D₃, y el riñón es un órgano endocrino fundamental al proporcionar el calcitriol necesario para la circulación en el organismo y, por lo tanto, responsable de las acciones hormonales (1-12).

EFFECTOS DEL ALFACALCIDOL Y DEL CALCITRIOL SOBRE HUESOS Y CARTÍLAGOS

En los estudios de los huesos de los adultos con raquitismo y osteoma-

lacia se observa una reabsorción ósea, una reducción en la forma del tejido óseo, una reducción de la producción de la matriz ósea, una mineralización disminuida y una alteración de la estabilidad mecánica. La célula blanco del tejido de los metabolitos de la vitamina D es el osteoblasto, por lo que es el sitio donde se localiza el mayor número de receptores de 1,25(OH)₂D₃ (1-6). La estimulación de la función de los osteoblastos tiene lugar principalmente en respuesta a una señal de los osteoblastos. En cultivos in vitro de estos, la 1,25(OH)₂D₃ aumenta la síntesis del factor transformante del crecimiento β(TGF-α) y el número de receptores del factor de crecimiento I, similar a la insulina (IGF-I) como mecanismo paralelo, las proteínas de colágeno y de la matriz como la osteocalcina y la osteopontina, incrementan la síntesis, debido a la activación de sus genes respectivos, y estas proteínas son esenciales para la mineralización de las fibrillas colágenas del hueso. Los defectos en la función de los osteoblastos participan en forma importante en la osteoporosis (1, 2). La 1,25(OH)₂D₃ como factor que participa en el crecimiento óseo, en el crecimiento prepuberal, es un factor esencial en el desarrollo de la masa ósea pico, por esta causa los niños con raquitismo tienen un retardo en el crecimiento. La conservación del remodelamiento óseo especialmente por el efecto de los metabolitos de la vitamina D sobre el osteoblasto, en la tercera edad, es una garantía de calidad y estabilidad del mecanismo óseo; también estos metabolitos conservan la masa ósea al regular la actividad de la PTH y por lo tanto inhiben la resorción ósea en los diferentes tipos de osteoporosis (1-12). Los osteocitos poseen receptores para la vitamina D y por ello los metabolitos de la vitamina D potencian la calidad ósea a través del mecanostato y podrían prevenir las fracturas. La 1,25(OH)₂D₃ y la 24,25(OH)₂D₃ regulan el crecimiento endocondral, ya que se logró documentar

la presencia de receptores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en condrocitos de la placa de crecimiento (1-22).

MÚSCULO

Se ha documentado muy bien en los pacientes con raquitismo, osteomalacia y osteoporosis que por debilidad muscular y defectos de la contracción y relajación muscular, al reducirse la fuerza muscular en quienes padecen osteoporosis tipo II, tienen un factor de riesgo de fracturas que es independiente de la densidad ósea (23-31). Los metabolitos de la vitamina D tienen influencia importante sobre el metabolismo del calcio en el músculo a través de las vías genómicas y no genómicas a nivel de la membrana, por medio de la regulación de los canales de calcio, la proteinquinasa A y la transducción de señales C (1-2, 19). La diferenciación terminal de los mioblastos en miotúbulos está regulada también por mecanismos controlados por los receptores de la vitamina D. Un efecto notorio que se observa al tratar los pacientes urémicos sin los metabolitos de la vitamina D es un reflejo de la regulación de la concentración intracelular de calcio en la célula muscular; ya que el calcio es un elemento clave en la regulación del ciclo contracción-relajación (1-2, 19). La eficacia del alfacalcidol y el calcitriol en pacientes con osteoporosis ha sido demostrada mejorando la función muscular, la contracción muscular isométrica máxima y en los estudios electromiográficos. Al progresar la fuerza muscular en los pacientes con osteoporosis tipo II, mejora la calidad de vida, se reducen los riesgos de fractura de cadera porque tienen menor tendencia a experimentar caídas, disminuye el dolor óseo o el dolor de las partes blandas para-articulares. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ incrementa la producción in vitro de IGFBP3 y Burckhardt y cols (32) plantean que este mecanismo es importante para mejorar el pronóstico de las fracturas de cadera.

CALCITRIOL Y ALFACALCIDOL EN EL TRATAMIENTO DE LAS OSTEOPOROSIS

ESTUDIOS HISTÓRICOS

La utilización de estos dos compuestos en la terapéutica de la osteoporosis ha sido controversial, debido a que inicialmente sus indicaciones estaban más relacionadas con el raquitismo, la osteomalacia y especialmente los pacientes con insuficiencia renal crónica, y lógicamente no existían estudios controlados para el tratamiento de la osteoporosis y la fisiopatología de esta no se entendía muy bien sino hasta mediados de la década de los noventa cuando se reconoció la importancia de la vitamina D (Hormona D) en la patogénesis de la osteoporosis y de su tratamiento (1, 30). El alfacalcidol es un análogo sintético del calcitriol, y se metaboliza a calcitriol por su hidroxilasa a nivel renal a la forma activa $25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Tanto el calcitriol como el alfacalcidol tienen licencia de uso en varios países, aunque en otros dichas licencias se encuentran en revisión, más por ignorancia de las instituciones que dirigen la salud que por falta de estudios, especialmente con alfacalcidol, ya que este compuesto se ha estudiado más en el Japón, Israel y otros países europeos (31).

EFFECTOS SOBRE LA MASA ÓSEA

Desde 1980 se han estudiado inicialmente los efectos del calcitriol especialmente en los países nórdicos por Hoikka y cols (33) y Christiansen en 1980 y 1981 (34,35) y siguieron a continuación estudios que en su orden cronológico fueron realizados por Jensen y cols (36, 37) en 1982 y 1985, Falch y cols (38) en 1987, Aloia y cols (39) en 1988 y Gallagher y Riggs en 1990 (40), y Fujita y cols (31) en 1990. Algunos de estos estudios fueron comparativos con respecto a otros tratamientos en los cuales no había una asignación aleatorizada a tratamiento o control, y otros estudios sí fueron

controlados adecuadamente. Las respuestas al tratamiento en los diversos estudios fueron variables, algunos estudios mostraron un incremento en la masa ósea esquelética durante periodos cortos de tiempo, del orden del 10 y 20%; es posible que estos pacientes tuviesen una osteomalacia coexistente. Otros estudios demostraron un incremento más modesto en la masa ósea; sin embargo, en otros pocos estudios no se ha demostrado efecto alguno. La importancia de lo heterogéneo de los estudios está en las enseñanzas que les dejaron a los diferentes investigadores. La primera de estas es que el uso del calcitriol varía conforme al estado nutricional del calcio, plantea que las mujeres con una ingesta baja en calcio tienen deficiencia de este y estas son las pacientes que responderían. Esta teoría puede cuestionarse ya que el calcitriol tiene efectos diferentes sobre el hueso y solo un efecto sobre el calcio sérico, por lo tanto aquellos pacientes con una dieta alta en calcio toleran dosis más pequeñas de calcitriol; otra explicación más lógica es que la "Ventana terapéutica" para el calcitriol es estrecha y la respuesta a una dosis que beneficia es estrecha y la respuesta a la población es heterogénea, por ello una dosis que beneficia a algunos pacientes puede ser lesiva para otros. Otras conclusiones debidas a las respuestas variables son los grados de deficiencia oculta de la vitamina D, la resistencia del órgano terminal a la vitamina D; esto produciría una respuesta positiva en aquellos pacientes en donde el defecto de la vitamina D contribuye a la patofisiología de la osteoporosis del paciente (1-2, 19, 41).

EFFECTOS SOBRE LA FRACTURA

Los primeros estudios acerca de los efectos en la fractura se realizaron con el calcitriol por Jensen y cols (37) en 1985, utilizando 400 ug/día de calcitriol y los pacientes tenían a la vez una ingesta de calcio de \pm 500 mg/día; se siguieron en orden cronológico los estudios de OTT y Chestnut, en 1989

(42); Aloia y cols (39), en 1988; Gallagher y Riggs en 1990 (40), y Tilyard y cols (43) en 1992. Las conclusiones de estos primeros estudios utilizando calcitriol fueron variables como los estudios informados sobre la masa ósea; algunos muestran un efecto significativo y otros no muestran ningún efecto a nivel del riesgo de fractura. Los dos estudios más concluyentes fueron los de Gallagher y Riggs en 1990 (40) quienes estudiaron 62 pacientes, utilizaron 0.5 ug/día de calcitriol, pero solo lo administraron por un año; el estudio se llevó a cabo por tres años. Durante este año de intervención, la frecuencia de fractura vertebral disminuyó de 823/1000 paciente-años en el ala tratada con placebo a 450/1000 paciente-años en el ala tratada con calcitriol. Este estudio de Gallagher y Riggs (40) contrasta con el de Tilyard y cols (43), realizado en 1992, en Nueva Zelanda, de tipo prospectivo, controlado y abierto, en más de 600 mujeres posmenopáusicas. La tasa de fractura vertebral no se redujo en el primer año de tratamiento. Las conclusiones de este estudio no fueron claras, pero contribuyó a que no se le diera importancia a la vitamina D en el tratamiento de la osteoporosis. Los primeros estudios de alfacalcidol sobre la frecuencia de fracturas vertebrales están basados en estudios abiertos pero aleatorizados. Hayashi y cols (44) en 1992 realizan el primer estudio abierto y aleatorizado con 666 pacientes en un año. A las pacientes se les administró una dosis de 1 ug al día sin suplementos de calcio. Este estudio demostró una tasa de fractura vertebral significativamente más baja, comparada con los pacientes a quienes no se les dio tratamiento (76 contra 41/100 paciente-años). Dicho análisis se realizó en el Japón, donde la ingesta de calcio es baja. Hasta 1994 y 1995 se empezaron a realizar los primeros estudios con el alfacalcidol para analizar los efectos sobre la masa ósea y las tasas de fractura a nivel de los cuerpos vertebrales y de cadera. Se hicieron estudios como el de Orimo y cols (45-46) en 1994 y el de Tanizawa y cols (47) que estaban orientados hacia la prevención en la fractura de

caderas. Demostraron una tasa en la reducción de fractura de cadera entre un 50 y 70% comparado con el grupo control, pero solamente observaron un moderado incremento en la masa ósea. Otros dos análisis son los relacionados por Menczel y cols (48). En 1994, en Israel, en un estudio abierto, prospectivo y controlado, se dividió en dos grupos: veinticuatro pacientes recibieron 0.5 ug de alfacalcidol más un gramo de calcio por tres años y se comparó con un grupo control conformado por 42 pacientes a quienes se les administró un gramo de calcio. El promedio de edad de los pacientes era de 67 años. Al grupo que recibió alfacalcidol se le encontró un incremento de la masa ósea de un 2%, comparado con una reducción de la masa ósea en el 7.8% en el grupo control. Durante los tres años del estudio se observaron dos nuevas fracturas en el grupo de alfacalcidol y cinco en el grupo de calcio. Dambacher y cols (49) en 1997, en un estudio realizado en Suiza en mujeres posmenopáusicas, de 68 años en promedio, analizaron los efectos clínicos del alfacalcidol y el calcitriol. Utilizaron, en el grupo tratado, alfacalcidol de 1 ug/día y calcitriol 0.5 ug/día; no emplearon calcio suplementario. La densidad mineral la midieron a través de un Densiscan 1000. Encontraron un incremento de la densidad ósea anual del 0.01% ($p < 0.001$).

EFFECTOS SOBRE LA FRACTURA UTILIZANDO VITAMINA D (ALFACALCIDOL Y CALCITRIOL) ASOCIADO AL CALCIO

Uno de los estudios de tipo prospectivo y controlado en contraposición al realizado por Tilyard y cols (43) fue de Chapuy y cols (50) publicado en 1992 en el New England Journal of Medicine. Estudiaron 3.270 mujeres y analizaron el efecto del calcio con vitamina D o placebo y analizaron la ocurrencia de fracturas extra-vertebrales, especialmente de caderas en ancianos. Durante el seguimiento se redujo significativamente la frecuencia de fracturas de caderas y de otros tipos de fracturas no vertebrales, $p < 0.05$

y $p < 0.02$ respectivamente. Este estudio demostró claramente que el uso del calcio y de la vitamina D puede proporcionar una ayuda importante, sin interesar la edad del paciente en la prevención y disminución de los riesgos de fracturas de cadera.

OTROS ESTUDIOS

Desde 1983, Riggs y Melton (51) distinguieron los dos tipos de osteoporosis: la Tipo I o post-menopausia y la Tipo II o senil. En este último tipo de osteoporosis, los estudios durante más de quince años valieron y confirmaron el hiperparatiroidismo secundario y la disminución de los niveles de calcitriol como responsables de la fragilidad ósea, el incremento de la actividad osteoclástica especialmente en los hombres y mujeres mayores de 70 años. En la osteoporosis tipo I se han documentado los incrementos de los niveles IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF α) que estimulan la resorción ósea (26); pero Hector DeLuca (52) en 1997, en un estudio clásico, demuestra la reducción de los niveles de la hormona D 1,25(OH) $_2$ D3 en los riñones, debido a una disminución de la actividad de la 1 α -hidroxilasa y la considera como uno de los mecanismos patogénicos en la osteoporosis posmenopáusica; al parecer el incremento en la liberación de calcio del hueso genera una reducción de los niveles de PTH como uno de los mecanismos co-responsables de la osteoporosis posmenopáusica. Ya previamente este mismo grupo en 1977 demostró que los estrógenos eran un co-factor importante de la 1 α -hidroxilasa. Horst y cols (53) en 1990 demostraron que a medida que se avanza en edad, los receptores de la vitamina D (VDRS) en el intestino y en los huesos se disminuyen y la deficiencia o ausencia estrogénica, asociada a la edad, incrementa la disminución de la actividad de los receptores. Otros datos interesantes son los estudios de Welsh y Jones (54) en 1997, Lemire (55) en 1995 y Dequeker y cols (56) en 1997 quienes

demuestran el control endógeno de las citoquinas por la hormona D, que se altera con la disminución de los estrógenos. En conclusión, tanto en la osteoporosis tipo I como en la tipo II está claramente demostrada la deficiencia de la vitamina D. Con estos argumentos, se empezaron a realizar estudios en los diferentes países, para analizar los niveles de PTH en ancianos mayores de 70 años que vivían en hogares comunes o en instituciones como ancianatos (4, 7, 8, 11, 12, 57, 58). Así Chapuy y Meunier en 1997 (4, 10, 12) utilizan suplementos de calcio y vitamina D y logran demostrar la reversibilidad del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con osteoporosis; iguales resultados demuestran Freaney y cols (8) en 1993, pero estos estudios no demuestran que al corregir el hiperparatiroidismo secundario, los suplementos de calcio y vitamina D son capaces de prevenir las fracturas no vertebrales. No obstante, los estudios de Chapuy y cols (50) en 1992 demostraron que los suplementos de calcio y vitamina D son capaces de prevenir las fracturas no vertebrales en los pacientes ancianos, independiente de si viven en sus hogares o en ancianatos. Estos estudios fueron corroborados en 1997 por Dawson-Hughes y cols (59, 60) en Boston, en mujeres y hombres mayores de 65 años; iguales resultados obtienen Lip y cols (61) en un estudio controlado. El Euronut Séneca analizaron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en once países europeos durante el invierno, en ancianos que viven normalmente en sus hogares. En este estudio realizado por Van der Wielen y cols (62) encontraron que en el 36% de los hombres y en el 47% de las mujeres los niveles de 25-OHD fueron de 3 nmol/L; estos valores son bastante bajos y contribuyen a las caídas y a las fracturas de cadera. Chapuy y cols (12), del grupo de Meunier y Delmas, en una cohorte, el EPIDOS, conformada por mujeres ancianas francesas, encontraron un 39% de insuficiencia de vitamina D. Thomas y cols (11) en Boston, en 1988, ya habían demostrado la insuficiencia de la vitamina D. Otro estudio

de cohorte, el SUVIMAX, realizado en veinte pacientes francesas, en 165 hombres y 804 mujeres, promedio de edad 50 ± 6 años, encontró un 14% de insuficiencia de vitamina D en una población aparentemente sana (10).

ESTUDIOS DE META-ANÁLISIS (COCHRANE).

ESTUDIOS HISTÓRICOS SOBRE OSTEOPOROSIS INDUCIDAS POR ESTEROIDES

Cranney y cols (63) analizaron los efectos del calcio y la vitamina D comparados con el calcio solo o placebo en la prevención de la pérdida ósea en pacientes que reciben corticoides. Analizaron cinco estudios que incluyeron 274 pacientes: Sambrook y cols, Adachi y cols, Buckley y cols, Di Munno y cols, Dykman y cols. Las conclusiones fueron: Clínica y estadísticamente se encontró una prevención significativa de la pérdida ósea lumbar y en antebrazos en los pacientes que reciben calcio y vitamina D, que recibían tratamiento con glucocorticoides.

HORMONA D- ALFACALCIDOL Y CALCITRIOL PARA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

En 1984, Christiansen organizó el primer Simposio Internacional sobre osteoporosis; durante este simposio no se mencionó la hormona D y sus metabolitos para el tratamiento de la osteoporosis, pero se estableció que cada tres años se realizará una conferencia sobre epidemiología, prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis (64). El segundo Simposio se enfocó al uso de los estrógenos y la calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis y no se mencionó la hormona D (64). En la década de 1980, cuatro compañías, Chugai Pharmaceuticals (Japón), Leo (Dinamarca), Teijin Limited (Japón) y Teva Pharmaceuticals (Israel), cada una por su lado, inició y desarrolló un producto farmacéutico que contenía alfacalcidol (64-65).

Este desarrollo farmacéutico condujo al desarrollo de varias patentes por la Wisconsin Alumni Research Foundation y la Reserch Institute for Medicine and Chemistry en Cambridge. Entre los productos que desarrollaron se encuentra el onealfa, el alfarol, alpha D3 o alfacalcidol, que fue el primer análogo de la vitamina D3 que se indicó en el tratamiento de la osteoporosis (64). Tanto el calcitriol como el alfacalcidol se utilizaron para el tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con la insuficiencia renal. El alfacalcidol fue traído a Colombia por los laboratorios Procaps y el calcitriol como ro-caltrol y calcitriol por los laboratorios Roche. En 1989, Chugai Pharmaceuticals organizó el primer simposio satelital sobre alfacalcidol en el primer encuentro de la American Society of Bone and Mineral Research y la conferencia Internacional sobre regulación hormonal del calcio en Montreal (66). En este simposio, Raisz, Pehifor, Ogata y Gallagher presentaron evidencia sobre los análogos activos de la vitamina D en investigación básica, y los primeros informes relacionados con el tratamiento del hipoparatiroidismo y la osteoporosis (66). Orimo (45, 46), de Japón, describe la situación de la osteoporosis y su tratamiento en aquel país. En 1990, en el tercer simposio Internacional sobre Osteoporosis en Copenhague, en la sesión de poster (64), Tilyard (43) informó sobre la eficacia anti-fractura del calcitriol. El simposio Internacional de osteoporosis, que se llevó a cabo en Tokio, en 1993, fue uno de los más importantes que se ha realizado sobre osteoporosis, ya que en este se estableció el consenso sobre el diagnóstico de la enfermedad. En este congreso, organizado por Christiansen, Ogata y Avioli, participaron extraordinarios investigadores sobre hormona D y osteoporosis, como DeLuca, Hruska, Suda, Tilyard, Chesnut y Orimo (64, 67). DeLuca, Hruska y Suda presentaron datos interesantes sobre las acciones genómicas y no genómicas de la hormona D y los mecanismos de absorción intestinal del calcio. Tilyard y Chesnut analizan los datos sobre reducción de las fracturas

y la eficacia del calcitriol y del alfacalcidol en el tratamiento de la osteoporosis (64, 67). A partir del simposio Internacional de Hong Kong, se han realizado otros congresos Internacionales en Amsterdam (1996), Berlín (1998), Chicago (2000), Lisboa (2002) y Río de Janeiro (2004). En estos congresos el alfacalcidol y el calcitriol en el tratamiento de la osteoporosis y la osteoporosis inducida por esteroides fue un tema central de los diferentes investigadores de renombre internacional como DeLuca, Baylink, Ogata, Reginster, Gallagher y Ringe (64, 68-72).

EVIDENCIAS CLÍNICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Papadimitropoulos y cols (73) informaron la eficacia de la vitamina D3 y la hormona D en tratar y prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas utilizando una revisión sistémica al estilo Cochrane. Demostraron que las vitaminas D hidroxilada (como el alfacalcidol y el calcitriol) son más eficaces que las vitaminas D regulares e influyen la masa ósea. Se demuestra que reducen el riesgo de fractura (riesgo relativo = 0.64; 95% de intervalo de confianza 0.44-0.92). Utilizando los análogos de la vitamina D, reducen el riesgo de fractura en un rango parecido a los bifosfonatos y el raloxifeno (63). En la osteoporosis inducida por esteroides, llama la atención que en los mega-proyectos sobre tratamiento de la osteoporosis como el FIT (Fracture Intervention Trial), con alendronato; el VERT (Vertebral Efficacy Risedronate Therapy), con el risedronato (76); y el MORE (Múltiple Outcome of Raloxifen Evaluation) con el Raloxifeno (77), se utilizó siempre la vitamina D en el grupo de pacientes y en los controles, reconociéndose el papel de dicha vitamina para los nuevos tratamientos médicos (64, 75-77).

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES

Richy y cols (74) en otro meta-análisis confirmaron los efectos bené-

ficos a nivel de la masa ósea, en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales (RR= 0.53, 95% CI 0.47-0.60) y no-vertebrales (RR= 0.34; 95% CI 0.16-0.71) al utilizar alfacalcidol. La osteoporosis inducida por esteroides (O.I.E.) es una de las formas secundarias de osteoporosis que está sobrees-timada. Los estudios realizados con alfacalcidol y calcitriol basados en la patogénesis de la O.I.E., han demostrado su utilidad en la prevención (1-2, 78-82). Algunos estudios que se han revisado, han documentado la inhibición de la pérdida ósea, a pesar de las dosis altas de glucocorticoides y no se ha logrado demostrar la eficacia con la vitamina D regulares (D2 y D3), a pesar de utilizar suplementos de hasta 1g de calcio/día (81-83). En un estudio reciente dobleciego y controlado de Shane y cols (84) relacionado con la prevención de la pérdida ósea del paciente con trasplantes de corazón se comparó 0.5 ug de calcitriol con 10 mg de alendronato/día. Los autores concluyen que la pérdida ósea fue mínima y no se encontraron diferencias entre el grupo de calcitriol y alendronato en las fracturas vertebrales y femorales con respecto al grupo control. Otro metaanálisis que corrobora estos hallazgos fue realizado por de Nijs y cols (85) en el 2004. Los mecanismos patogénicos implicados en la deficiencia de la hormona D, inducidos por los glucocorticoides, son varios, tales como las alteraciones de los cofactores de la 1- α -Hidroxilasa (disminución de los niveles de estrógenos y testosterona); inhibición directa de la 1- α -Hidroxilasa en el riñón, a través del incremento de citoquinas pro-inflamatorias que se liberan en los procesos inflamatorios de las enfermedades autoinmunes como el TNF α , reducción de la expresión de los receptores de la hormona D (VDRs), directamente por los glucocorticoides; y las citoquinas pro-inflamatorias e indirectamente por la disminución de los estrógenos y la 1,25(OH) $_2$ D, (78, 86, 87); finalmente, uno de los mecanismos que se estudian actualmente es la expresión de receptores de la hormona D en músculos, huesos y nervios y su papel en la contracción y

relajación muscular, que se reduce su expresión con el uso de los glucocorticoides, por lo que esta reducción de la expresión de VDRs contribuye a una disminución de la contracción y relajación muscular y de esta manera facilita las caídas y las fracturas óseas. Con el uso del alfacalcidol y del calcitriol se mejora la expresión del VDRs y de esta manera disminuyen las caídas y por ende contribuyen a una reducción de las fracturas óseas (78, 88-93).

SÍNDROME DE NIVELES BAJOS DE HORMONA D

Fisiológicamente la conversión del calcidiol a la hormona D es dependiente de la actividad de la 1-hidroxilasa. La actividad de esta enzima se puede reducir por la interacción con medicamentos como los glucocorticoides (93), diuréticos de asa (94), interacciones inducidas por citoquinas en las enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (95-97). La actividad de la 1 α -hidroxilasa es dependiente de la depuración de creatinina (Cr Cl). Se ha demostrado que con una depuración de creatinina (Cr Cl) entre 50 y 60 ml/minuto, la conversión de 25(OH)D3 a hormonas D a través de la 1 α -hidroxilasa es insuficiente o reducida, lo que implica una reducción de los niveles de la hormona D a nivel de los tejidos, con niveles séricos normales de la hormona D (>12 ug/ml). Estos niveles reducidos de la hormona D pueden disminuir la actividad del receptor de la vitamina D (VDR), lo que sugiere que las hormonas regulares de la vitamina D o el calcidiol, no se pueden metabolizar a calcitriol o se reduce la producción de calcitriol, y esto genera disminución de los receptores de la vitamina D a nivel óseo y muscular. Dukas y cols demostraron en una forma interesante que el hecho de encontrar niveles séricos normales de 2.5(OH)D3 no excluye que exista deficiencia de la hormona D en una comunidad de ancianos, especialmente cuando los niveles de creatinina se encuentren por debajo de 65 ml/minuto. Este mismo investigador y su grupo demostraron que lograban reducir las

caídas y por ende las fracturas con alfacalcidol (92, 97, 98). Desde hace aproximadamente veinte años, se ha logrado establecer que una ligera disminución de los niveles de la hormona D genera incremento de la PTH, especialmente cuando la depuración de la creatinina se reduce entre 60 y 80 ml/minuto, ocasionando una miopatía subclínica y una disminución de la fuerza muscular, lo que genera una disminución del balance y de la función muscular, lo cual puede incrementar el riesgo de caídas, especialmente en los pacientes de la tercera edad, con un incremento de los riesgos de fracturas (99-103); este efecto ocasionado por los bajos niveles de vitamina D suele ser mejorado o revertido por el uso del alfacalcidol y calcitriol como lo demostraron Dukas y cols (92, 97-98, 104). El VDR (receptor de la vitamina D) se ha demostrado a nivel de los huesos, músculos y nervios; a los ratones que se les ha inducido una delección del VDR, se les genera anomalías musculares y concluye que el VDR y la hormona D son necesarias para un desarrollo óptimo del desarrollo muscular, como lo demuestran Endo y cols (105). Bischoff-Ferrari y cols demostraron que en pacientes mayores se observa una disminución de la expresión del VDR en el tejido muscular y que dicha expresión se disminuye con la utilización de los glucocorticoides, especialmente si hay ausencia de la hormona D (106-108). Van Staa y cols (109) demuestran que la incidencia de caídas y de fracturas no vertebrales se incrementan rápidamente después de los primeros tres meses con el uso de glucocorticoides y se revierten al suspender el uso de los esteroides, lo que explica que el riesgo de las caídas se debe en parte a la disminución del VDR y de los niveles de la hormona D. Según Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidelines of the US Kidney Foundation (110), una disminución de Cr Cl por debajo de 60 ml/min, se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea y se incrementa el riesgo de fractura, por ello se debe vigilar y darle importancia a la depuración de la creatinina y monitори-

zar los sistemas óseos y musculares. Creemos que el síndrome de niveles bajos de la hormona D se debe investigar y mantener una vigilancia estricta en aquellos pacientes:

1. De la tercera edad, con depuración de creatinina menor de 65 ml/min.
2. Pacientes con enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades inflamatorias pulmonares, en los que se demuestre un incremento de los niveles de citoquinas como el TNF- α que generan una reducción del VDR.
3. Pacientes con trasplante de órganos (riñón, corazón, hígado) que utilizan ciclosporina y niveles altos de citoquinas.
4. Pacientes diabéticos, insuficiencia cardíaca, que tienen incremento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias con disminución de los niveles de depuración de creatinina.

CONTROVERSIAS CALCIO Y VITAMINA D

Alfacalcidol y calcitriol. Aspectos generales

1. Aumentan la absorción intestinal de calcio y fósforo.
2. Estimulan la reabsorción renal del calcio.
3. Regulación fisiológica del calcio (1- α -hidroxilasa, PTH y 24-hidroxilasa).
4. El calcitriol tiene una actividad paracrina en unos treinta tejidos.
5. Mecanismos de acción a través de la vía genómica y no genómica.
6. Efectos sobre huesos y cartílagos (osteoblastos y condrocitos).
7. Efectos sobre los músculos.

Efectos sobre la masa Calcitriol

Estudios

1. Hoikka y cols; Christiansen y cols; Jensen y cols; Falch y cols; Aloia y

cols; Gallagher y Riggs; Fujita y cols (estudios realizados entre 1980 y 1990). Algunos estudios se compararon con otros tratamientos; no hubo asignación aleatoria, pero algunos estudios fueron controlados.

Conclusión

1. La mayoría de los estudios mostraron un incremento de la masa ósea esquelética (10- 20%?).
2. Otros estudios revelaron un incremento modesto.
3. Pocos estudios mostraron ningún efecto.

Experiencia con los estudios anteriores

1. Las pacientes con deficiencias o baja ingesta son las que mejor responden.
2. Ventana terapéutica.
3. Resistencia al órgano terminal.
4. Contribución a la fisiopatología de la osteoporosis.

Útiles en el tratamiento de la osteoporosis

Se dispone de trabajos basados en la evidencia en los que se analizan los datos de estudios clínicos con distribución aleatoria, incluidos metaanálisis de calcio y vitamina para el tratamiento de la osteoporosis.

Evidencias

1. La ingesta de calcio y vitamina D modula el incremento de la PTH y la resorción ósea relacionada con la edad.
2. La ingesta apropiada de calcio, por la dieta o por medio de suplementos, aumenta la DMO en la columna vertebral y no vertebral.
3. Bajas concentraciones de 25-OH vitamina D son frecuentes en la po-

blación a medida que van envejeciendo; mientras que en estudios prospectivos se han observado reducciones significativas en las fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes que reciben calcio y vitamina D3.

4. No es clara la dosis efectiva máxima, pero oscila entre 400 y 1000 UI/día.

Efectos sobre la fractura (calcitriol)

Estudios iniciales

1. Relacionados con raquitismo, osteomalacia e insuficiencia renal crónica.
2. Estudios no controlados para el tratamiento de la osteoporosis.
3. No se entendía bien la fisiopatología de la osteoporosis.

Primeros estudios

1. Jensen y cols en 1985.
2. Ott y Chesnut y cols en 1989.
3. Aloia y cols en 1988.
4. Gallagher y Riggs en 1990.
5. Tilyard y cols en 1992.

Conclusiones

1. Variables los resultados.
2. El mejor estudio, el de Gallagher y Riggs, -0.5 ug/día de calcitriol en 62 pacientes por un año, pero el estudio duró tres años; en estos dos años no se les administró calcitriol. Se observaron fracturas en 823/1000 años-paciente en el grupo control comparado con 450/1000 años-paciente en el ala tratada con calcitriol.

3. Tilayard y cols, Nueva Zelanda, trataron 600 mujeres posmenopáusicas con calcitriol. La tasa de fractura no se redujo en el primer año de tratamiento.

Efectos sobre la fractura (alfacalcidol)

Hayashi y cols en 1992. Estudio abierto y aleatorizado. Se estudiaron 666 pacientes durante un año. Dosis de 1 ug/día sin suplementos de calcio. Este estudio demostró una tasa de fractura más baja comparada con los pacientes a quienes no se les dio tratamiento (76 contra 41/100 años-paciente). Orimo y cols y Tanizawa (Japón). Prevención de las fracturas de cadera demostraron una reducción en la fractura de caderas entre 50 y 70% comparado con el grupo control; se demostró un incremento moderado de la masa ósea. Menczel y cols, 1994, en Israel. Estudio abierto y prospectivo. Un grupo de 24 pacientes, 0.5 ug de alfacalcidol y 1 gramo de calcio elemental comparado con 42 pacientes con solo calcio. En el primer grupo se encontró un incremento del 2% de la DMO. Dambacer y cols en Suiza, en mujeres postmenopáusicas, utilizaron 1ug de alfacalcidol y 0.5 ug de calcitriol. Se observó un crecimiento en la DMO del 0.01%.

Osteoporosis

¿Cuál es la evidencia? Estudios sobre fracturas

1. Asignación aleatoria al tratamiento.
2. Doble ciego.
3. Los tamaños muestrales deben ser grandes (para evitar errores de tipo I o de tipo II).
4. El número de los pacientes que abandonan debe ser bajo (inferior al 20%).
5. Análisis por intención de tratar.

6. El análisis debe centrarse en el recuento del número de personas con fracturas, no en las cifras de fracturas (ya que estos últimos no son eventos independientes).
7. Los resultados deben reproducirse independientemente.

Déficit de vitamina D

¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? I

1. Observaciones previas

- a. La incidencia de fractura es más alta entre los individuos que viven en una residencia que entre los que viven en la comunidad.
 - b. El déficit de vitamina D es un factor de riesgo de fractura de cadera.
2. Evidencias: Thomas y cols, N. Engl J. Med 1998; 338:777. Observaron que el 57% de los pacientes hospitalizados tenían la 25(OH) D sérica disminuida (<15 ug/ml) y que estaba asociada con la utilización de anticonvulsivantes, diálisis, síndrome nefrótico, hipertensión, diabetes y la estación invernal. A pesar de la ingesta diaria recomendada y aquellos sin aparentes factores de riesgo.

Conclusión

Se necesita mayor concienciación sobre el déficit de vitamina D en la población hospitalaria.

Déficit de vitamina D

¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? II

Controversias: ¿Es probable que el déficit de vitamina D ya estuviera presente al ingreso?

Komar y cols, Am Geriath Soc 1993; 41: 1057. Observaron que el dé-

ficit de vitamina D existía en el momento de ingreso en las residencias de pacientes de la tercera edad. Las concentraciones séricas de 25(OH) D estaban por debajo de 25 nmol/L en el 41% de los individuos. Se observaron elevaciones de PTH, fosfatasa alcalina y osteocalcina en el 16%, 23% y 13%. Pero se observó una correlación positiva entre los niveles de 25(OH) D y masa ósea/fractura. Chapuy y cols, J. Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 1129. Informaron que las ancianas francesas sanas que viven en residencias de tercera edad tienen hiperparatiroidismo secundario y un alto recambio óseo en invierno.

Déficit de vitamina D

¿Un factor de riesgo de fractura susceptible de ser tratado? III

Tratamiento

(Vitamina D y calcio): Ooms y cols. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1052. Administración 400 UI de vitamina D3/día a 177 mujeres y placebo a 171 mujeres de 70 o más años de edad. Un año más tarde observaron aumento de la 25(OH)D, 1,25(OH)₂D y el cociente calcio/creatinina urinario, y una disminución de la PTH (1-84). La DMO en el cuello femoral izquierdo aumentó en el grupo de vitamina D en un 1.8% en el primer año y en el 0.2% en el segundo año (1.9% global; IC 95%, 0.4-3.4%). Torgerson y cols. Q J Med 1995; 88: 135. Observaron que la incidencia de fractura de caderas entre las mujeres ancianas puede reducirse con el uso de vitamina D y calcio. Calcularon los costos de las fracturas en todas las mujeres ancianas que tenían un índice de masa corporal (IMC) bajo en la comunidad y en las mujeres que viven en las residencias para la tercera edad.

Conclusión

El calcio y la vitamina D reducen la fractura de cadera pero los costos son menores con la vitamina D parenteral.

Calcio y osteoporosis (Estudios clásicos)

1. Dawson-Hughes y cols en Boston. N. Engl J Med 1990; 323: 878. Los suplementos de citrato-malato de calcio retardan la pérdida de masa ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 ug/día.
2. Reid y cols: N. Engl J Med 1993; 328: 460. Las ingestas mayores de 750 ug/día tienen una acción benéfica tanto a nivel axial como apendicular.
3. Prince y cols: Australia N. Engl J Med 1991; 325: 1189. Documentan el efecto preventivo en la osteoporosis posmenopáusica con los suplementos de calcio y estrógenos.
4. Chapuy y cols: N. Engl J Med 1992; 327: 357. Resaltan el efecto preventivo de los suplementos de calcio asociado a vitamina D3.
5. Tilyard y cols: N. Engl J. Med 1992; 326: 357. Se documentó el uso de calcitriol o calcio en la osteoporosis posmenopáusica.

Alfacalcidol y calcitriol Asociado a calcio

Chapuy y cols. N Engl J Med 1992. Estudiaron 3270 mujeres y analizaron el efecto del calcio con vitamina D o placebo. Analizaron la ocurrencia de fracturas de caderas en ancianos. Durante el seguimiento, se redujo significativamente la frecuencia de fracturas de caderas y de otros tipos de fracturas no vertebrales, $p < 0.05$ y $p < 0.02$.

Conclusión

Este estudio demostró claramente, que el uso del calcio y de la vitamina D, especialmente el alfacalcidol y el calcitriol, proporcionan una ayuda importante, no importa la edad del paciente en la prevención y disminución de los riesgos de fracturas de caderas.

Otros estudios

Chapau y cols, en 1992-1994. Dawson-Hughes y cols, en 1990. Lip y cols. Thomas y cols. Euronot Seneca-Suvimax. Meunier y Delmos-Epidos. Metaanálisis de Cochrane. Estos estudios corroboraron la conclusión de Dawson-Hughes y de Chapuy y cols.

Uso de la vitamina D

Asociada a la terapia hormonal sustitutiva en la prevención de la pérdida ósea en mujeres en las primeras fases de la menopausia. Komolainen y cols. Osteoporosis Int 1997; 7:126. Un estudio controlado a 2.5 años. No encontraron ningún beneficio al asociar la vitamina D. Comentario: utilización de vitamina D regular, no alfacalcidol y/o calcitriol.

Calcio. Un mito recalcitrante

1. Un elevado contenido de calcio en la dieta induce un mayor pico de la DMO; una baja ingesta de calcio, un menor pico de DMO.
2. Las respuestas son inciertas. Un estudio de distribución aleatoria en el que se compara la ingesta diaria de 200 mg con 400 mg, 600 mg, 800 mg y 1200 mg, demostró lo comentado en el punto 1. Comentario: al revisar este estudio no son claras las conclusiones.
3. Hasta qué punto puede aumentar la absorción intestinal de calcio durante la carencia de calcio. No sabemos lo que es una baja ingesta mientras no se haga un mejor diseño sobre este punto.

Vitamina D.

Genotipos

Varios estudios de esta asociación con los genes candidatos tales como VDR, estrógeno, receptor de andrógenos, gen COL 1A, genotipos PP

y Pp el alelo APOE*4. Yamada y cols, describen una asociación entre la respuesta de la vitamina D activa y los genotipos TGF-1 en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas. Las mujeres con el genotipo CC respondieron a la vitamina D activa con un aumento en la DMO vertebral de un 1.6% y las que tenían genotipos TT o TC perdieron hueso. Análisis: los grupos no estaban estratificados por genotipos. Yamada y cols. J Bone Miner. Res 2000; 15: 415.

Nutrición

Una nutrición adecuada y apropiada es importante en todos los individuos pero no todos siguen una alimentación óptima para la salud ósea. Ejemplo: la delgadez extrema. El calcio es el nutriente específico más importante para alcanzar el pico de la masa ósea. Hay suficientes datos para recomendar una ingesta de calcio en las diferentes etapas de la vida. Un elevado contenido en la alimentación de proteínas, fósforo y sodio interfiere de modo adverso el balance del calcio, pero no parece que sus efectos sean importantes en los individuos con la ingesta de calcio adecuada. La vitamina D es necesaria para una absorción óptima de calcio y, por lo tanto, es importante para la salud ósea. Ejemplos: consumo bajo de calcio y vitamina D.

CONTROVERSIAS CALCIO Y VITAMINA D

¿Hacia donde debe dirigirse la investigación futura?

1. Pico de masa ósea.
2. ¿Cuál es el impacto de la deficiencia de calcio y de la deficiencia de vitamina D en la infancia? ¿Puede invertirse?; ¿en todas las edades?
3. Se deben realizar estudios sobre niveles de vitamina D en las diferentes edades y en diferentes poblaciones como el nivel del mar y en las alturas, en climas cálidos y en clima frío, especialmente en los países

de América Latina, para tener un mejor conocimiento sobre vitamina D.

4. Es preciso realizar estudios sobre los suplementos en la alimentación.

Estrógenos (área básica) Experimental (ratones)

1. Colin y cols. J Bone Miner. Res 1999; 14: 57. Señalan el papel del Estradiol 17- β en la absorción intestinal de calcio independiente de la concentración de 1, 25 dihidroxivitamina D3 en la rata.
2. Liel y cols. Endocrinology 1999; 140: 280. Señalan que el estrógeno aumenta la expresión del receptor de la 1,25-dihidroxivitamina D y la respuesta de la mucosa duodenal de la rata.

Conclusión

Se requieren más estudios.

Calcio y litiasis renal

Describen que una elevada ingesta de calcio en la dieta parece disminuir el riesgo de cálculos renales, mientras que la ingesta de suplementos de calcio parece aumentar el riesgo.

Conclusión

No están claras las razones de esta asociación.

Calcio-Suplementos. Un mito recalcitrante

Evidencias

Jonson cols. Osteoporosis Int 1997; 7: 219. Un estudio con gemelos univitelinos sobre el efecto del suplemento con calcio sobre DMO (adoles-

centes mujeres entre 10 y 17 años). El grupo con suplemento de calcio tuvo una DMO en la columna lumbar, un 1.6% mayor. Johnson y cols describen que el suplemento con calcio en prepúberes mostró un 2.9% mayor de incremento en la DMO en todas las localizaciones esqueléticas, con una variación entre 1.2% en el cuello femoral y 5.1% en la parte media de la diáfisis radial. A los tres años de seguimiento las diferencias no fueron significativas. Bonjour y cols. J Clin Invest 1997; 97: 1287. Señalan efectos beneficiosos de la ingesta de alimentos enriquecidos con calcio sobre el tamaño del hueso y sobre la masa del esqueleto apendicular, pero no axial (crecimiento óseo).

Compuesto

El calcio existe en la naturaleza unido a otras sustancias. Los compuestos más comunes utilizados como suplementos incluyen:

Porcentaje de calcio en las diferentes sales (%)

Carbonato de calcio 40

Fosfato de calcio 38

Citrato de calcio 27

Lactato de calcio 13

Gluconato de calcio 9

Absorción:

1. Los compuestos a base de carbonato se absorben mejor cuando se consumen con las comidas.
2. Los citratos de calcio tienen buena absorción a cualquier hora del día. Se absorben mejor en los pacientes con acloridia, pero aumentan la absorción del aluminio y los carbonatos.

Eventos adversos

Son bien tolerados. Los eventos adversos son la constipación y la flatulencia. El ser humano a través de la evolución, el intestino se adaptó a las concentraciones altas y bajas de calcio. Ejemplo: si existe un incremento alto de calcio por la dieta o por la ingestión de suplementos de calcio, el intestino excreta el exceso. Síndrome lácteo alcalino: es raro actualmente. Interferencias: (hierro, tetraciclinas).

Aspectos generales:

1. Depósito de calcio. Comienza en la vida intrauterina.
2. Períodos de mayor retención de calcio. Periodo prepuberal y pubertad temprana.
3. Adultos. Cuando se consolida el pico de masa ósea. Balance igual a cero.
4. Factor de riesgo. Osteoporosis (baja ingesta). Grupos más afectados (adolescentes y las mujeres mayores de 45 años).
5. Aporte de calcio (adolescentes y mujeres con riesgo de osteoporosis). Enriquecer la dieta utilizando los productos lácteos.

Conclusión

Dos estudios

1. Barany y cols. J Clin END Metab 1990; 70: 264.
2. Looker y cols. NHANES Osteoporosis int. 1993;
- 3: 177. La ingesta adecuada de calcio disminuye el riesgo de la fractura de cadera en mujeres con menopausia tardía. Los suplementos de calcio en forma de productos lácteos disminuyen la tasa de pérdida ósea mineral en mujeres premenopáusicas.

REFERENCIAS

1. Update Vitamin D/Calcium. Osteoporosis International 1998; 8 Suppl
- 2: S1-S50. 2. Dambacher MA, Schacht E, Scharia S. Alfacalcidol. State of the art of a physiological therapy for osteoporosis New insights into the pathogenesis of osteoporosis preclinical and clinical studies with Alfacalcidol Amsterdam, 1998.
3. Dawson-Hughes B. Vitamin D and Calcium: Recommended Intake for Bone Health. Osteoporos Int 1998; 8 Suppl 2: S30-34.
4. Meunier PJ. Calcium and Vitamin D are Effective in Preventing Fractures in Elderly People by Reversing Senile Secondary Hyperparathyroidism, Osteoporos Int 1998; 8 Suppl 2: S1-S2.
5. McKenna MJ. Differences of vitamin D status between various countries in young adults and the elderly. Am J Med 1992; 93: 69-77.
6. Preece MA, Tomlinson S, Ribot CA, Pietrek J, Korn HT, Davies DM, et al. Studies on vitamin D deficiency in man. Q J Med 1975; 44: 575-589.
7. McKenna MJ, Freaney R. Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Means to Defining Hypovitaminosis D. Osteoporos Int 1998;
8. Suppl 2: S3-S6. 8. Freaney R, McBrinn Y, McKenna M. Secondary hyperparathyroidism in elderly people; combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. Am J Clin Nutr 1993; 58: 187-188.
9. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Van der Vijch WJF, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women; a randomized double blind trial. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1052-1058.
10. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 1997; 7: 439-443.
11. Thomas KK, Llyd-Jones MD, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1988; 338: 777-783.
12. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. J Clin Endocrinol 1996; 81: 1129-1133.
13. Scharla SH. Prevalence of Subclinical Vitamin D Deficiency in Different European Countries. Osteoporos Int 1998; 8 Suppl. 2: S7-S12.
14. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72: 628-634.
15. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Van der Vijgh WJF, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. J Bone Miner Res 1995; 10: 1177-1184.

16. Chapuy MC, Durr F, Chapuy P. Age-related changes in parathyroid hormone and 25-hydroxycholecalciferol levels. *J Gerontol* 1983; 38: 19-22.
17. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, Van Ginkel FC, Netelenbos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
18. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ, and the EPIDOS Study Group. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-1133.
19. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl. 2: S13-S19.
20. Pols HAP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM. How About Vitamin D Receptor Polymorphisms? *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 2: S20-S23.
21. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rates of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 827-834.
22. Dawson-Hughes B, Harris SS, Finneran S. Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3657-3661.
23. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
24. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The prevention and treatment of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-627.
25. Prince RL, Smith M, Dick I, et al. Prevention of postmenopausal Osteoporosis. A comparative study of exercise, Calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 180-195.
26. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.
27. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Long effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomised controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
28. Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-464.
29. Soha H, Pietila K, Mustonen J, et al. Acute effects of calcium carbonate and citrate on secondary hyperparathyroidism on chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991; 11: 465-469.
30. Sambrook PN. Treatment of postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1495-1496.

31. Fujita T. Studies of osteoporosis in Japan. *Metabolism* 1990; 39 (4 Suppl 1): 39-42.
32. Burckhardt P, Burnand B, Thiebaud D, Gaillard R, Costanza M, Sloutskinsd, Landry M, Paccaud F. IGFBP-3 as marker for osteoporosis of the hip in old men. *Bone* 1995; 16 Suppl.: 1905.
33. Hoikka V, Alhava EM, Aro A, Karjalainen P, Rehnben V. Treatment of osteoporosis with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Acta Med Scand* 1980; 207: 221-224.
34. Christiansen C, Christen MS, MNair P, Hagen C, Stocklund KE. Transbol I. Prevention of early postmenopausal bone loss Controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 273-279.
35. Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/ gestagens replacement therapy. *Lancet* 1981; i: 459-461.
36. Jensen GF, Christiansen C, Transbol I. Treatment of postmenopausal osteoporosis. A controlled therapeutic trial comparing oestrogens/gestagens, 1.25 dihydroxyvitamin d3 and calcium. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 515-524.
37. Jensen J, Christiansen C, Rodbro O. Cigarette smoking, serum and bone loss during hormone replacement therapy early after menopause. *N Eng J Med* 1985; 313: 973-975.
38. Falch JA, Odegaard OR, Finnanger AM, Matheson I. Postmenopausal osteoporosis: no effect of three years treatment with 1.25 dihydroxycholecalciferol. *Acta Med Scand* 1987; 221: 199-204.
39. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 97-103.
40. Gallagher JC, Riggs BL. Action of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on calcium balance and bone turnover and its effects on vertebral fracture rate. *Metabolism* 1990; 34 (4 Suppl. 1): 30-34.
41. Holick MF. Vitamin D Requirements for Humans of All Ages: New Increased Requirements for Women and Men 50 years and Older. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl I: S24-S29.
42. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Int Med* 1989; 110: 267-274.
43. Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *New Engl J Med* 1992; 326: 257-262.
44. Hayashi Y, Ujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1-alpha hydroxyvitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo controlled, double-blind prospective study. *Endocrine J* 1996; 43: 211-220.

45. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 370-376.
46. Orimo H. Clinical application of 1 alpha (OH) D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994; 19: 27.
47. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in the prevention of hip fractures; a retrospective study. *Osteoporosis Int* 1999; 9: 163-170.
48. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M. Can The Fast Bone Loss In Osteoporotic and Osteopenic Patients be Stopped with Active Vitamin D Metabolites? *Calcif Tissue Int* 1997 60: 115-118.
49. Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, Neff M. Can The Fast Bone Loss in Osteoporotic and Osteopenic Patients be Stopped with Active Vitamin D Metabolites? *Calcif Tissue Int* 1997 60: 115-118.
50. Chapuy MC, Arot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Amaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 237: 1637-1642.
51. Riggs BL, Melton 3rd. Evidence for two distinct syndromes of involutinal osteoporosis. *American J Med* 1983; 75: 899-901.
52. De Luca HF. 1.25 Dihydroxyvitamin D3 in the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7 Suppl 3: 24-29.
53. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age bone 1.25- dihydroxyvitamin D receptors. *Endocrinology* 1990; 126 (2): 1053-1057.
54. Welsh JE, Jones WA. 1.25 (OH)2D3 Protects MG-63 Osteoblastm from TNF α and Ceramide induced Apoptosis. 10th Workshop on Vitamin D, Strasbourg Proceedings 1997; 405-406.
55. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1.25-Dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53(1-6): 599-602. Review.
56. Dequeker J, Declerck K, Van Cleemput J. Role of Alfacalcidol in Corticoid induced Osteoporosis. *Autoimmune Diseases and Organ Trasplantation on Bone Quality and Immunomodulation. ILAR Congress of Rheumatology, Singapore. Proceeding* 1997; 407-410.
57. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GT. Plasma calcidiol, season and parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
58. Chapuy MC, Meunier PJ. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 1996; 6 Suppl 3: S60-S63.

59. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
60. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma 25- hydroxyvitamin D, season, and serum parathyroid hormone levels in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
61. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.
62. Van der Wielen RP, Lowik MRH, Van der Berg H, et al. Serum 25-OHD concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-210.
63. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group, and the Osteoporosis Research Advisory Group. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002; 23: 570-578.
64. Orimo H, Erich Schacht E. The D-Hormone Analog Alfacalcidol: The Pioneer Beyond the Horizon of Osteoporosis Treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 4-10.
65. Ueno K, Okamiya Y, Makita T, Kurozumi S, Kawashima H, Hashimoto Y. Studies on biopharmacological activity of active vitamine D3 analogues (VII) Effect of 1 alpha-hydroxycholecalciferol on renal function in rats and Beagle dogs (Japanase). *Nippon Yakurigaku Zaahi* 1979; 75: 631-671.
66. Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110.
67. Consensus Development Conference: Diagnostic, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
68. World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherland, May 1996. Satellite symposium on new aspects in therapy with active vitamin D derivatives. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 100-133.
69. IOF World Congress on Osteoporosis, Berlin, Germany, September 1998. Satellite symposium on aspect of alfacalcidol new aspect of a physiological anti-osteoporotic therapy. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 292-343.
70. IOF World Congress on Osteoporosis, Chicago, Illinois, USA, June 2000. Satellite symposium on aspect of alfacalcidol and D- hormone analogs. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 2.
71. IOF World Congress on Osteoporosis, Lisbon, Portugal, May 2002. Satellite symposium on new finding on the effect of alfacalcidol and D-hormone analogs on fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: Suppl.
72. IOF World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro, Brazil, May 2004. Satellite

- symposium on glucocorticoid/ inflammation induced osteoporosis –pleiotropic effect of D hormone analogs. *Osteoporos Int* 2004; 15: Suppl.
73. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. The Osteoporosis Methodology Group, and the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in post menopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 560-569.
 74. Richy F, Ethgen O, Bryyere O, Reginster JY. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis a meta-analysis of their effect on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301-310.
 75. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
 76. Harris S, Watts N, Genant H, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
 77. Ettinger B, Black D, Mitlak B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: result from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
 78. Sambrook PN, Schacht E. Introduction D-Hormones Alfacalcidol and Calcitriol for Prevention and Treatment of Glucocorticoid/Inflammation-Induced Osteoporosis. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 1-3.
 79. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis the respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189-197.
 80. Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid – induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcify Tissue Int* 1999; 65: 317-327.
 81. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
 82. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: A 3 year follow up. *J Rheumatol* 1996; 23: 995-1000.
 83. Lakatos P, Nagy Z, Kiss L, et al. Prevention of corticosteroid induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000; 59 Suppl 1: 148-152.
 84. Shane E, Adeso V, Namerow P, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350: 767-776.
 85. De Nijs RNJ, Jacobs JWG, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWL. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with

- meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004; 15: 589-602.
86. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D. Its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585.
 87. Lempert UG, Minne HW, Albrecht B, Scharla SH, Matthes F, Ziegler R. 1,25-dihydroxy-vitamin D3 prevents the decrease of bone mineral appositional rate in rats with inflammation-mediated osteopenia (IMO). *Bone Miner* 1989; 7: 149-158
 88. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144: 5138-5144.
 89. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, et al. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 75-81.
 90. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *New Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752.
 91. Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: The respective roles of plain vitamin D and alfacalcidol. *Rheumatol Int* 2004; 24: 189-197.
 92. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230-236.
 93. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis *Rheumatol Int* 2004; 24: 63-70.
 94. Dukas L, Schacht E, Staehelin HB. Use of diuretics is associated with lower D-hormone serum levels but not with serum 25-hydroxyvitamin D in community dwelling elderly men and women. Results from the baseline cross-sectional analyses of the Aims-Study. *Osteoporos Int* 2002; 13: S75.
 95. Elbert R, Jovanovic M, Ulmer M, et al. Downregulation by nuclear factor kappa B of human 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 2440-2450.
 96. Oelzner P, Müller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1997; 23: 193-198.
 97. Dukas LC, Erich Schacht E. Low Creatinine Clearance, Glucocorticoid Treatment, Rheumatoid Arthritis-Different Etiologies for Low D-Hormone Syndrome and Its Associated Increases Risk for Fall. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 44-46.
 98. Dukas L, Schacht E, Mazon Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: A low creatinine clearance of less than 65

- ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 332-338.
99. Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 20: 626-629.
 100. Peacock M, Heyburn P. Effect of vitamin D3 metabolites on proximal muscle weakness. *Calcif Tiss Res* 1977; 24 Suppl: R20-3.
 101. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Liach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am Kidney Dis* 1997; 29: 496-502.
 102. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54-58.
 103. Dhesi JK, Bearne LM, Monitz C, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status, *J Bone Miner Res* 2002; 17: 891-897.
 104. Dukas L, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in communitary-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake. *J Nutr Health Aging* 2005; published online.
 105. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors *Endocrinology* 2003; 144: 5138-5144.
 106. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54-58.
 107. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-269.
 108. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
 109. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim A, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
 110. K/DOQI practice guidelines for bone metabolism and diseases in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 Suppl 3: S7-S28.

CAPÍTULO VI VITAMINA D, AUTOINMUNIDAD Y CÁNCER

INTRODUCCIÓN

La vitamina D a través de acciones genómicas y no genómicas es esencial en la regulación del metabolismo mineral óseo por lo que su deficiencia, independiente de la causa, se traduce en el desarrollo de alteraciones como hipocalcemia, hipofosfatemia, osteoporosis, raquitismo u osteomalacia (1). Actualmente se considera que su función biológica no se limita a la regulación del calcio en el organismo, adjudicándosele un papel etiológico en la patogénesis del cáncer y más recientemente en enfermedades autoinmunes.

La forma activa de la vitamina D 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25[OH]D3) actúa uniéndose al receptor de vitamina D (VDR), receptor que hace parte de la superfamilia de receptores nucleares para hormonas esteroideas, hormona tiroidea y ácido retinoico (2). Este receptor, además de encontrarse en osteoblastos se ubica en la mayoría de células del sistema inmune, principalmente a nivel de células presentadoras de antígeno: macrófagos-células dendríticas y en linfocitos T CD4 y CD8. De igual manera se ha encontrado en muchos otros órganos como seno, próstata, músculo y tracto

digestivo (3).

El pleiotropismo de la vitamina D se ha comprobado tanto en modelos experimentales como en trabajos realizados en humanos. Los campos en que más se ha estudiado son: autoinmunidad y oncología.

AUTOINMUNIDAD Y VITAMINA D

La vitamina D interactúa de manera importante con el sistema inmune. Su forma activa 1,25[OH]D₃ es producida por macrófagos activados en respuesta a interferón y a la cascada de señalización de los receptores tipo Toll (4). Suprime la inmunidad innata al reducir la función de las células presentadoras de antígeno y disminuir la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 2 en su superficie celular (5). También interfiere con la inmunidad adaptativa al inhibir la proliferación de linfocitos Th1 (6). Esto lo hace de manera indirecta al disminuir las concentraciones de IL-12 (7), la principal citoquina implicada en la diferenciación de linfocitos Th0 a Th1. Los ratones expuestos a vitamina D tienen bajos niveles de citoquinas proinflamatorias como TNF- α y IFN γ (8), así como altos niveles de IL-4. Su capacidad para estimular la producción de IL-4 es importante ya que en modelos animales incapaces de producir IL-4 se pierde el efecto inmunomodulador de la vitamina D (9).

Por otro lado, estimula la función antiinflamatoria de linfocitos Th2 y disminuye la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B (10). Partiendo de este concepto, en patologías cuyo substrato fisiopatológico es una actividad Th2 aumentada se ha evaluado el efecto que tiene la vitamina D. Específicamente, en modelos de asma aunque no se aumentó la actividad de la enfermedad como teóricamente debería ocurrir, los ratones VDR *knockout* no desarrollaron hiperreactividad bronquial, lo cual sugiere un efecto selectivo de la vitamina D en el sistema inmune (11).

Otras funciones que se le han atribuido a esta hormona son estimular la síntesis de prostaglandina E₂, una citoquina supresiva, e inhibir la formación del factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (12) (Figura 2).

Como vemos, la vitamina D tiene un amplio espectro de interacciones con el sistema inmune. Este concepto es el que ha llevado a pensar que probablemente polimorfismos del VDR o variaciones en los niveles séricos de la vitamina D, pueden estar asociados al desarrollo de enfermedades autoinmunes (13). La enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple y diabetes mellitus tipo 1 son mucho más frecuentes en países nórdicos en donde la exposición solar y por ende los niveles de vitamina D son bajos. En el caso de estas dos últimas se ha encontrado que el riesgo de padecerlas aumenta con los niveles persistentemente disminuidos de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D₃). De hecho en grandes estudios observacionales se ha encontrado que la suplementación de vitamina D reduce en un 40% el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (14). Así mismo se ha demostrado que el suplemento de vitamina D en países nórdicos reduce de manera importante la incidencia de diabetes mellitus tipo 1 (13). Estos resultados muestran que definitivamente la vitamina D confiere un estado inmunomodulador y que son necesarios a futuro mayor cantidad de estudios que validen su uso clínico en estas patologías. A continuación detallamos la participación de la vitamina D en enfermedades autoinmunes.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

A partir del modelo experimental de encefalitis autoinmune (EAI) se ha logrado estudiar el papel que cumple la vitamina D en EM. En este modelo existe un ataque por parte de linfocitos Th1 a oligodendrocitos que sintetizan la proteína básica de mielina. Cantorna et al demostraron que la 1,25[OH]D₃ previene la aparición y progresión de EAI de manera reversible (15). Este

hallazgo ha sido confirmado en otros estudios, pero se ha evidenciado que en ratones *knockout* para IL-10 o su receptor no tiene efecto la 1,25[OH]D₃ (16). Aparentemente no existe asociación entre polimorfismos del VDR y EM, por lo menos en población caucásica (17). Por otro lado, en EM existe fuerte evidencia del beneficio profiláctico que ofrece la vitamina D sobre el desarrollo de la enfermedad. Aparte del estudio mencionado con anterioridad, se ha demostrado que niveles séricos superiores a 20.8 ng/mL de 25[OH]D₃ son un factor protector en población blanca para el desarrollo de EM (18). Esta protección es directamente proporcional al nivel de 25[OH]D₃ y no se produce, por lo menos en este estudio, en población negra e hispánica. Respecto al uso de análogos de la vitamina D como terapia en EM se han llevado cuatro estudios pequeños no controlados que sugieren que podría disminuir la intensidad de los síntomas durante las recaídas (19).

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad autoinmune en la cual se presenta destrucción de las células beta. Estudios epidemiológicos han reportado el efecto benéfico de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de desarrollar DMT1 (20-21-22). También se ha demostrado que la ingesta de vitamina D durante el embarazo está inversamente relacionada con la presencia de anticuerpos anti-islotos en los descendientes (23). En estudios experimentales, la administración de 1,25[OH]D₃ protege completamente el desarrollo de DMT1 (24). El mecanismo no es claro; aparentemente los análogos de la vitamina D disminuyen la cantidad de quemoquinas proinflamatorias por parte de los islotes pancreáticos y en consecuencia el reclutamiento de linfocitos T, evento clave en la patogénesis de la DMT1 (25). Adicionalmente la secreción de insulina en las células beta del páncreas está reducida tanto en animales deficientes en vitamina D como

en aquellos que presentan mutación en el VDR (26). Desde el punto de vista genético aparte de su conocida relación con el HLA clase II se han realizado múltiples estudios para establecer si los polimorfismos FokI, BsmI, ApaI y TaqI del VDR se asocian con el desarrollo de la enfermedad. Un reciente metaanálisis que incluyó 40 estudios no encontró evidencia de asociación en estudios de tríos y casos y control (27).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En lupus eritematoso sistémico (LES) se ha sugerido que el genotipo BB del polimorfismo BsmI del VDR está asociado con el desarrollo de la enfermedad (28). Esta hipótesis no se ha comprobado de manera consistente en otros estudios (29). Recientemente Kamen et al, en un grupo de 123 pacientes con LES de corta evolución demostraron niveles bajos de vitamina D al inicio de la enfermedad. Cuando los niveles fueron menores a 10 ng/mL se encontró una fuerte asociación con enfermedad renal (OR: 13.3) y fotosensibilidad (OR:12.9) (30). A pesar de ello, aun no se ha podido dilucidar si esos niveles son reflejo de la actividad de la enfermedad, un factor etiológico dentro de su patogénesis o consecuencia del tratamiento que reciben los pacientes. De hecho, dos medicamentos muy utilizados en esta entidad como la hidroxicloroquina y los corticoesteroides disminuyen los niveles de 1,25[OH]D₃ (31). No se han realizado estudios terapéuticos en humanos usando la vitamina D en LES. En ratones ha mejorado la supervivencia y reducido proteinuria (32).

ARTRITIS REUMATOIDE

Niveles séricos bajos de 25[OH]D₃ se ha encontrado en la mayoría de pacientes con artritis reumatoide (AR) (33). A nivel de la membrana sinovial la 1,25[OH]D₃ es sintetizada por macrófagos activados (34), posiblemente

como un mecanismo paracrino de autorregulación para contrarrestar el proceso inflamatorio de la enfermedad. Reflejo de ello es la menor severidad de la AR observada en modelos murinos tratados con vitamina D (35). Respecto al VDR, el polimorfismo BsmI ha sido el más estudiado. A la fecha, los estudios realizados no han mostrado mayor asociación entre los diferentes alelos del polimorfismo BsmI y la susceptibilidad de desarrollar AR (36-37-38-39). Tampoco se ha encontrado asociación con el desarrollo de erosiones (37-38-39). Por el contrario, una menor actividad clínica de la enfermedad se ha relacionado con el genotipo bb del polimorfismo BsmI (40). El principal estudio que se ha realizado evaluando la ingesta de vitamina D como factor protector de AR y LES se llevó a cabo a partir de las cohortes Nurses' Health Study I-II en más de 186.000 mujeres durante 22 años. No se encontró diferencias significativas entre la cantidad de vitamina D consumida por los casos incidentes de AR y LES en relación a las mujeres sanas durante el estudio (41). El método utilizado para medir la ingesta de vitamina D fue formularios nutricionales. En contraste con los resultados anteriores, la cohorte Iowa Women's Health Study a la que se le realizó un análisis similar con las mismas herramientas de medición, encontró que la mayor ingesta de vitamina D está inversamente relacionada con el desarrollo de AR (42). Desde el punto de vista terapéutico tan solo dos pequeños estudios no controlados han evaluado el uso de un derivado de la vitamina D como el alfacalcidol en AR (43-44). En uno de ellos a dosis altas hubo un porcentaje significativo de remisión de la enfermedad (43).

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La mayoría de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentan niveles bajos de 25[OH]D₃, incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión (45). La explicación de este fenómeno no es clara, sin

embargo varios factores de riesgo que concurren en estos pacientes pueden explicar esta deficiencia: Malabsorción ocasionada por la enfermedad, consumo de corticoesteroides y períodos de convalecencia prolongados que impiden actividades extramurales (46). La EII experimental empeora en ausencia de vitamina D y mejora con la administración del tratamiento (47). Su papel como posible terapia en EII en humanos está por dilucidar. Otras enfermedades autoinmunes que se han asociado con polimorfismos del VDR son la tiroiditis de Hashimoto (48) y la enfermedad de Addison (49). No existe suficiente evidencia que permita establecer una asociación.

VITAMINA D Y SUS IMPLICACIONES EN CÁNCER

El vínculo entre vitamina D y cáncer nace a partir del concepto que la unión de la 1,25[OH]D₃ y VDR induce la expresión de genes que mantienen un fenotipo quiescente. Abe et al, en 1981, fue el primero en demostrar que la 1,25[OH]D₃ inhibe la proliferación de células leucémicas en humanos (50). Posteriormente varios modelos experimentales con ratones VDR *knockout* expuestos a agentes carcinogénicos como el Dimetilbenzatreceno dieron como resultado una alta incidencia de patología tumoral (51). Un amplio número de estudios observacionales han demostrado la relación inversa entre los niveles de vitamina D y la mortalidad en cáncer. La asociación más consistente se ha establecido con adenocarcinoma de próstata, seno, colon y recto. Dichas asociaciones se han encontrado infiriendo los niveles de 25-hidroxivitamina D a partir de la exposición solar. Aparentemente el efecto protector es significativo para disminuir mortalidad a largo plazo pero es débil para disminuir la incidencia de cáncer (52). Tal efecto es dosis dependiente, siendo este quizá el principal factor a tener en cuenta. De hecho, en un reciente ensayo clínico controlado donde se comparó la eficacia de 1000 mgs de carbonato de calcio más 400 unidades de vitamina D versus

placebo para prevenir cáncer colorrectal, se encontró que las pacientes que durante el estudio presentaron niveles séricos de 25[OH]D < 11 ng/mL tuvieron una incidencia mayor de cáncer que aquellas con niveles >22 ng/mL. Sin embargo, al comparar los dos grupos (placebo y medicamento) no se encontró diferencias (53). Este hallazgo no es sorprendente ya que en general toda la población estudiada presentó algún grado de deficiencia de vitamina D (<30 ng/mL de 25[OH]D), producto de la baja dosis utilizada, muy inferior a las 1000 unidades/día recomendadas actualmente para alcanzar el nivel satisfactorio (54).

El efecto antiproliferativo de la 1,25[OH]D₃ resulta de su acción sobre múltiples vías de la señalización celular.

REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

La vitamina D detiene la proliferación de células malignas en la fase G₀-G₁ del ciclo celular a través de múltiples mecanismos. Quizá el principal de ellos es inducir la expresión de inhibidores de ciclinas dependientes de kinasas p21 y/o p27, lo cual conduce a la defosforilación de proteína de retinoblastoma y a la represión del factor transcripcional EF2 (55); adicionalmente inactiva la kinasa p70 S6 una proteína esencial en el paso de la fase G₁ a fase S del ciclo celular (56).

FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS RECEPTORES

El TGF beta (factor de crecimiento transformante beta) es un potente inhibidor de la proliferación de muchos tipos celulares a través de su vía de señalización con las proteínas Smad. La vitamina D estimula su producción e inhibe las siguientes citoquinas con función mitogénica: EGF (Factor de crecimiento epidérmico), IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina-1) y FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) (57). Recientemente, se ha

demostrado que el VDR liga las B-cateninas, un factor transcripcional clave en la vía wnt. Esta vía ha sido implicada en cáncer, ya que su sobreexpresión produce un aumento en la proliferación celular. En este caso el VDR actuaría como un inhibidor competitivo al impedir que las B-cateninas estimulen la vía wnt (58).

APOPTOSIS

La vitamina D es un importante promotor de la apoptosis vía generación de especies reactivas de oxígeno, disipación del potencial de membrana mitocondrial y liberación de citocromo c (59). En células cancerígenas favorece la síntesis de proteínas con propiedades proapoptóticas como la proteína Bax y disminuye la acción de una reconocida proteína con efectos antiapoptóticos como la Bcl-2 (60). Otro mecanismo a tener en cuenta es la reducción de la expresión de Akt, una kinasa que regula procesos de señalización intracelular (61).

DIFERENCIACIÓN CELULAR

La inmadurez de las células cancerígenas es uno de los factores que confiere mayor agresividad a un tumor. La vitamina D aparte de inhibir la proliferación celular estimula la diferenciación lo cual propone beneficios teóricos importantes en el tratamiento del cáncer. En células mieloides de la línea HL60 se ha observado que la vitamina D promueve la diferenciación de precursores inmaduros hacia macrófagos gracias a su interacción con la caja CCAAT de la región proximal al promotor en estas células (62).

RESISTENCIA A LA VITAMINA D

Así como existen eventos moleculares claves en la acción anticancerígena de la vitamina D, existen mecanismos importantes de

defensa por parte de los tumores para evitar su acción. Se ha descrito en cáncer de colon la presencia de un factor denominado Snail el cual se liga al factor promotor del VDR disminuyendo su acción y por lo tanto el efecto de la vitamina D (63). En cáncer de próstata se altera la ubicación del VDR impidiendo una adecuada unión con el ligando (64).

REFERENCIAS

1. Update Vitamin D/calcium. *Osteop Int* 1998; Suppl. 8: S1-50.
2. Rachez C., Freedman L. Mechanisms of gene regulation by vitamin D3 receptor: a network of coactivator interactions. *Gene* 2000;246:9-21.
3. Jones G., Strugnell SA., DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78:1193-231.
4. Liu PT., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan BH., Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770-3.
5. Bikle DD. What is new in vitamin D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:383-8.
6. Mattner F., Smiroldo S., Galbiati F., Muller M., Di LP, Poliani PL, et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Eur J Immunol* 2000;30:498-508.
7. D'Ambrosio D., Cippitelli M., Cocciolo MG, Mazzeo D., Di LP, Lang R., et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NFkappaB downregulation in transcriptional repression of the p. 40 gene. *J Clin Invest* 1998;101:252-62.
8. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two antiencephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol* 1998;160:5314-9.
9. Cantorna MT, Humpal-Winter J., DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin-4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Arch Biochem Biophys* 2000;377:135-8.
10. Linker-Israeli M., Elstner E., Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001;99:8-93.
11. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl*. 2005;76:11-20.
12. Towers TL, Staeva TP, Freedman LP. A two-hit mechanism for vitamin D3- mediated transcriptional repression of the granulocyte-macrophage colonystimulating factor gene: vitamin D receptor competes for DNA binding with NFAT1 and stabilizes c-Jun. *Mol Cell Biol* 1999;19:4191-9.
13. Arnsen Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.
14. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E., Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
15. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 23;93:7861-4.
16. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitaminD3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006; 177:6030-6037.
17. Yeo TW, Maranian M., Singlehurst S., Gray J., Compston A., Sawcer S. Four single nucleotide polymorphisms from the vitamin D receptor gene in UK multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251:753-4.
18. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25- hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832-8.
19. Brown SJ. The role of vitamin D in multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1158-61.
20. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:112-34.
21. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
22. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001 3;358:1500-3.
23. Fronczak CM, Barón AE, Chase HP, Ross C., Brady HL, Hoffman M., Chase HP, et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 2003;26:3237-42.
24. Mathieu C., Waer M., Laureys J., Rutgeerts O., Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia* 1994;37:552-8.
25. Giarratana N., Penna G., Amuchastegui S., Mariani R., Daniel KC, Adorini L. A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development. *J Immunol* 2004;173:2280-7.
26. Mathieu C., Badenhoop K. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:261-6.

27. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ, Wang X., Wu Y., Ghosh S. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol.* 2006 15;164:711-24.
28. Huang CM, Wu MC, Wu JY, Tsai FJ. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:31-4.
29. Sakulpipatsin W., Veraseritniyom O., Nantiruj K., Totemchokchayakarn K., Lertsrisatit P., Janwityanujit S. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R48.
30. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H., Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5:114-7.
31. Barnes TC, Bucknall RC. Vitamin D deficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:393-4.
32. Abe J., Nakamura K., Takita Y., Nakano T., Irie H., Nishii Y. Prevention of immunological disorders in MRL/l mice by a new synthetic analogue of vitamin D3: 22-oxa-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1990;36:21-31.
33. Aguado P., del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernad M, Gijon-Banos J., et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739-44.
34. Inaba M., Yukioka K., Furumitsu Y., Murano M., Goto H., Nishizawa Y., et al. Positive correlation between levels of IL-1 or IL-2 and 1,25(OH)2D/25-OH-D ratio in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Life Sci* 1997;61:977-85.
35. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68-72.
36. Rass P., Pakozdi A., Lakatos P., Zilahi E., Sipka S., Szegedi G., et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and associated osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:964-71.
37. Goertz B., Fassbender WJ, Williams JC, Marzeion AM, Bretzel RG, Stracke H., et al. Vitamin D receptor genotypes are not associated with rheumatoid arthritis or biochemical parameters of bone turnover in German RA patients. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:333-9.
38. Garcia-Lozano JR, González-Escribano MF, Valenzuela A, García A., Nuñez-Roldán A. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2001;28:89-93.
39. Lee CK, Hong JS, Cho YS, Yoo B, Kim GS, Moon HB. Lack of relationship between vitamin D receptor polymorphism and bone erosion in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2001;16:188-92.

40. Gomez-Vaquero C., Fiter J., Enjuanes A., Nogues X., Diez-Perez A., Nolla JM. Influence of the BsmI Polymorphism of the vitamin D Receptor Gene on Rheumatoid Arthritis Clinical Activity. *J Rheumatol.* 2007;34:1823-6.
41. Costenbader KH, Feskanich D., Benito-Garcia E., Holmes M., Karlson E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul 31; [Epub ahead of print].
42. Merlino LA, Curtis J., Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:72-7.
43. Hein G., Oelzner P. [Vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis: findings hypotheses-consequences]. *Z. Rheumatol* 2000;59 (Suppl 1):28-32.
44. Andjelkovic Z., Vojinovic J., Pejnovic N., Popovic M., Dujic A., Mitrovic D., et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3. in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:453-6.
45. Andreassen H., Rix M., Brot C., Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998;33:1087-1093.
46. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:60-4.
47. Froicu M., Weaver V., Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Mol Endocrinol* 2003;17:2386-92.
48. Ban Y., Taniyama M., Ban Y. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2001 Jun;11(6):607-8.
49. Pani MA, Seissler J., Usadel KH, Badenhop K. Vitamin D receptor genotype is associated with Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:635-40.
50. Abe E., Miyaura C., Sakagami H., Takeda M., Konno K., Yamazaki T., et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:4990-4.
51. Zinser GM, Suckow M., Welsh J. Vitamin D receptor (VDR) ablation alters carcinogen-induced tumorigenesis in mammary gland, epidermis and lymphoid tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97:153-164.
52. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006; 6:264.
53. Wactawski-Wende J., Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:684-696.
54. Dawson-Hughes B., Heaney RP, Holick MF, Lips P., Meunier PJ, Vieth R. Estimates of

- optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
55. Wang QM, Jones JB, Studzinski GP. Cyclin-dependent kinase inhibitor p. 27 as a mediator of the G1-S phase block induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in HL60 cells. *Cancer Res* 1996;56:264-7.
 56. Bettoun DJ, Buck DW II, Lu J., Khalifa B., Chin WW, Nagpal S. A. vitamin D receptor-Ser/Thr phosphatase-p. 70 S6 kinase complex and modulation of its enzymatic activities by the ligand. *J Biol Chem* 2002; 277:24847-50.
 57. Cordero JB, Cozzolino M., Lu Y., Vidal M., Slatopolsky E., Stahl PD, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D down-regulates cell membrana growth- and nuclear growth-promoting signals by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 38965-71.
 58. Shah S., Islam MN, Dakshnamurthy S., et al. The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin cross regulation. *Mol Cell* 2006; 21:799-809.
 59. Kawata H., Kamiakito T., Takayashiki N., Tanaka A. Vitamin D3 suppresses the androgen-stimulated growth of mouse mammary carcinoma SC-3 cells by transcriptional repression of fibroblast growth factor 8. *J Cell Physiol* 2006; 207: 793-9.
 60. Wagner N., Wagner KD, Schley G., Badiali L., Theres H., Scholz H. 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis of retinoblastoma cells is associated with reciprocal changes of Bcl-2 and bax. *Exp Eye Res* 2003;77:1-9.
 61. Kim RH, Peters M., Jang Y. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN. *Cancer Cell* 2005;7:263-73.
 62. Ji Y., Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancerbinding protein h are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64:37-7.
 63. Pálmer HG, Larriba MJ, García JM, Ordóñez-Morán P., Peña C., Peiró S, et al. The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. *Nat Med.* 2004;10:917-9.
 64. Khanim FL, Gommersall LM, Wood VH, Smith KL, Montalvo L., O'Neill LP, et al. Altered SMRT levels disrupt vitamin D3 receptor signalling in prostate cancer cells. *Oncogene.* 2004;23:6712-25.

CAPÍTULO VII LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA Y SÍNTESIS DE VITAMINA D

La vitamina D juega un papel esencial en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto, así como recientemente se ha descubierto, en el control inmunológico y adaptativo (1). Los niveles de vitamina D varían de acuerdo a diferentes factores, que analizaremos a continuación, particularmente la exposición solar y la ubicación geográfica que ha cobrado gran importancia epidemiológica en diferentes espectros de la salud humana tanto en su desarrollo como en la prevención de enfermedades de alto impacto poblacional (2, 3).

Se ha observado una relación inversa de la concentración de vitamina D3 en la piel y la edad (4). Su papel inmunomodulador se ha estudiado encontrando que los monocitos y macrófagos expuestos a lipopolisacáridos o el *Micobacterium tuberculosis* aumenta la expresión del receptor de vitamina D así como la expresión de la 25 hidroxivitamina D α hidroxilasa, y el incremento en la producción de 1-25 hidroxivitamina D3 resulta en la síntesis de cathelicidina, un péptido capaz destruir el *M. tuberculosis*, así como otros agentes infecciosos. Cuando los niveles de vitamina D bajan por debajo de

50 nm/L los macrófagos no pueden activar su respuesta inmune innata, lo que en parte explicaría por qué las personas de raza negra encostrándose insuficientes presentan infecciones más severas (1).

Últimos reportes principalmente en el Reino Unido y Noruega, han llamado la atención sobre el pronóstico del cáncer de seno relacionado con las estaciones tanto en el momento de su diagnóstico como de su tratamiento; encontrando que la progresión del mismo fue mejor durante el verano sin discriminación de edad, lo que se podría correlacionar con la producción de vitamina D₃ (3). Los efectos anticarcinogénicos de la vitamina D han sido enumerados por diferentes estudios preclínicos y clínicos, principalmente los descritos por Colston y colaboradores donde muestran que el calcitriol regula la progresión del ciclo celular, induce apoptosis, modula la señalización celular a través de factores de crecimiento; reduce la invasividad y la angiogénesis en modelos de cáncer de seno (5). Otros estudios han demostrado que el calcitriol favorece los efectos de los agentes quimioterapéuticos en el cáncer de seno (3).

La aplicabilidad de la terapia con calcitriol para el cáncer se ve limitada por sus efectos hipercalcémicos, sin embargo, algunos estudios soportan la hipótesis de la utilidad del calcitriol en el tratamiento para mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de seno.

Se ha descrito también un rol neuroprotector de la vitamina D, se ha considerado un posible efecto protector para esclerosis múltiple. McGrath ha sido el primero en sugerir un rol de la vitamina D en esquizofrenia, se ha encontrado un mayor riesgo en inmigrantes particularmente en las personas de raza negra. Se ha observado en el norte de Europa, en Australia e Israel, siendo estos dos últimos no conclusivos. Se ha propuesto que la insuficiencia de vitamina D durante el embarazo es un factor de riesgo para esquizofrenia y psicosis en los descendientes y que esta insuficiencia en la edad adulta, se relaciona con episodios psicóticos, las características de estos episodios

son comportamiento violento, con componente mixto maniaco y síntomas catatónicos; siendo más frecuentes en personas de raza negra que vivían en latitudes altas (6).

El receptor de la vitamina D tiene una amplia distribución como ya se ha discutido en otro capítulo. En el cerebro se encuentra expresado particularmente durante el desarrollo y en el cerebro adulto. Su metabolito activo influencia la estabilidad genómica (1).

La deficiencia de vitamina D (niveles menores de 12.5 nmol/L) conlleva al raquitismo en los niños; la osteomalacia y la osteoporosis en los adultos (7, 8). El suplemento de calcio y vitamina D ha demostrado disminuir el riesgo de fractura de cadera y no vertebrales en adultos. La principal causa de deficiencia de vitamina D en los Estados Unidos y Canadá es el bajo consumo de alimentos que la contienen y principalmente la falta de exposición solar, la mayor fuente de vitamina D. La insuficiencia (niveles menores de 50 nmol /L) es frecuente sobre todo en mujeres afroamericanas en 80 condados de los Estados Unidos y en Boston durante todo el año, mientras que las mujeres blancas mantienen niveles adecuados durante el año excepto en invierno en Boston (Tabla 1).

La hipótesis de la insuficiencia de vitamina D podría explicar diversos paradigmas en la epidemiología de la esquizofrenia, incluyendo:

- 5-8% exceso de nacimiento de esquizofrénicos durante el período invierno-primavera, que es significativamente mayor en latitudes altas.
- El aumento de esquizofrenia en cohortes expuestas a períodos prolongados de hambruna durante la gestación en invierno 1944-1945, confirmado por publicaciones recientes de los efectos de la hambruna en China durante los años 1959-1961.
- La asociación entre esquizofrenia y los intervalos gestacionales cortos

asociado en un principio a la deficiencia de ácido fólico, podrían ser también secundarios a la insuficiencia de vitamina D.

- El exceso de esquizofrenia en inmigrantes de raza negra en países del norte de Europa.

Se necesitan estudios epidemiológicos amplios para confirmar las hipótesis.

La principal fuente de vitamina D en la mayoría de personas es la exposición casual de la piel a la luz solar. Durante la exposición solar, los rayos UVB (290-315 nm) fotolizan el 7-hidroxicolecalciferol en la epidermis para formar previtamina D₃, una vez formada se isomeriza formando la vitamina D₃. La cantidad de radiación UVB que llega a la biosfera, depende de la longitud de onda y la cantidad de ozono que deben atravesar los rayos a través de la atmósfera; a su vez está en función de la oblicuidad y penetrancia de los rayos y depende de la latitud, estación climática y hora del día (9).

Se ha visto que un incremento en el ángulo de penetrancia ya sea por la rotación diaria de la tierra o por incremento de la distancia norte o sur del Ecuador, cambia el espectro de distribución de la longitud de onda de los rayos solares teniendo longitud de onda más amplia por la mayor absorción atmosférica de los rayos de longitud de onda corta.

Adicionalmente, la efectividad de la síntesis cutánea de vitamina D₃, está determinada por la pigmentación de la piel, dado que la melanina absorbe eficientemente los rayos UVB, actuando como protector solar. Cuando personas de raza negra y caucásicos fueron expuestos a la misma cantidad de radiación solar simulada, se encontró una pequeña cantidad de vitamina D₃ en la sangre de las personas de raza negra, comparado con los niveles significativamente mayores en las personas caucásicas (10). Con estos hallazgos, también se pudo determinar el umbral de síntesis de

vitamina D para caucásicos y personas de raza negra siendo para estas 1.8% mayor que para las personas caucásicas (0.8%). Para las personas con piel tipo II con menos pigmentación se espera que sea menor de 0.8%. Se ha demostrado que la conversión epidérmica de vitamina D₃ es 5-10 veces más eficiente en personas con piel tipo II que en personas con piel altamente pigmentada como la tipo V, sugiriendo que pueden sintetizar suficiente cantidad de vitamina D₃ con exposiciones solares cortas inclusive en Boston 42 grados Norte. El efecto de la melanina ha sido valorado de acuerdo a la latitud y la formación de vitamina D, calculando el tiempo máximo necesario para simular la máxima formación de previtamina D (Tabla 1) (11).

Es bien sabido que la deficiencia de vitamina D es la causa del raquitismo en niños y de la osteomalacia en adultos, pocos reportes han

Tabla 1. El efecto de la concentración de melanina y la latitud en la formación de previtamina D₃ en piel humana después la radiación UV simulada

Tipo de Piel	Localización geográfica	Tiempo de exposición de radiación UV que simula la maximiza formación de previtamina D	% de luministerol formado posterior a la exposición UV
Tipo III	Ecuador	0.50-0.75	40
Tipo V	Ecuador	1.00-1.50	20
Tipo VI	Ecuador	3.00-3.50	14
Tipo III	Ecuador	0.25-0.50	48
Tipo III	Boston	0.50-1.00	30

Adaptada de: The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D₃: a Unique Photoendocrine system, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical school. The Journal of Investigative Dermatology 76: 51-58, 1981.

sido descritos en la literatura, tal vez, a finales de 1800 se describió el primer reporte por Theobal A, y cols en *The Practitioner* (12) en donde se intenta describir la etiología del raquitismo y se hace una correlación con su distribución geográfica, realizan su caracterización clínica. Se da crédito al efecto benéfico de la exposición solar y su posible efecto químico en el organismo más que su efecto calórico. Se sugiere el tratamiento preventivo y curativo del raquitismo mediante la exposición solar, así como sus posibles factores de riesgo, tanto familiares como medioambientales, hacinamiento, desnutrición, vivir en lugares oscuros, sobre todo las grandes ciudades carboníferas y la presencia de tabaquismo, entre otros. Distribución que coincide con el mapa epidemiológico que realiza la Asociación Médica Británica en 1889 en el *British Medical Journal* (13).

Tal vez la revisión actual más completa de que se dispone hoy en día del raquitismo a nivel mundial ha sido la publicada por Tacher y cols en el 2006 (14), de la cual se puede extrapolar atrevidamente la situación para el déficit de vitamina D. Se hace una revisión exhaustiva de la literatura de los últimos 20 años, en Pub Med y Google, incluyendo los términos "raquitismo" "deficiencia vitamina D" y por país.

El raquitismo se conoció como el prototipo de Enfermedad Inglesa, bajando su prevalencia una vez implementado el tratamiento y la prevención de la misma conociendo los efectos de la radiación UV a principios de 1900. Sin embargo, la deficiencia de Vitamina D y el raquitismo siguen siendo un problema de salud pública en ciertas comunidades y familias con patrones dietarios inusuales (15, 16).

En el Reino Unido, las bajas concentraciones séricas de 25 (OH) son comunes en el invierno en todos los grupos étnicos (17), sin embargo el raquitismo era más prevalente en los 60s en inmigrantes de Paquistán, India y Bangladesh (18); aunque la deficiencia de la Vitamina D fue la vía común

en su patogénesis, también se propuso la deficiencia de calcio y los altos contenidos de fitato en la típica dieta asiática, combinados, exacerbaban el problema incrementando el catabolismo de los bajos niveles de vitamina D. Se incrementaron entonces los suplementos de calcio y vitamina D, disminuyendo la prevalencia, sin embargo en las dos últimas décadas han continuado los reportes, indicando que el raquitismo no ha sido erradicado y su incidencia se encuentra nuevamente en ascenso. Diferentes factores de riesgo ya han sido descritos incluyendo el aumento en la prevalencia de la lactancia prolongada, la deficiencia de vitamina D materna, la limitada exposición solar, la pobre utilización de los suplementos (19, 20). Actualmente se le está dando importancia a la deficiencia materna de vitamina D condicionando la deficiencia neonatal, resultando en recomendación la suplencia durante la gestación (21).

La literatura inglesa contiene poca información de la prevalencia del raquitismo en los últimos 20 años, sin embargo se encuentran diversos reportes que resaltan la variación sérica de los niveles de vitamina D de acuerdo a las estaciones en diferentes países, llegando en algunas poblaciones a estar en el rango de deficiencia durante el invierno y la primavera; hasta el 40% de los adultos jóvenes en Europa Occidental y central presentan deficiencia de vitamina D en los meses de invierno. Además se ha notificado la presencia de mayor insuficiencia de vitamina D en el anciano en el sur de Europa (Grecia, Italia y España), que en los países del norte de Europa y Escandinavia en donde se viene realizando suplemento durante el invierno (22, 23, 24).

Como en el Reino Unido la deficiencia de vitamina D y el raquitismo son más prevalentes en niños inmigrantes que en las poblaciones nativas en Holanda, Dinamarca, Noruega y España. En Francia la suplencia para los niños es manadatoria. En Grecia es infrecuente, solo se ha reportado el

caso de un raquitismo congénito hijo de una mujer caucásica que vivía en una isla. No se encontraron reportes de Rusia, o de los países del este de Europa.

RAQUITISMO EN MEDIO ORIENTE

La mayoría de casos reportados en Australia y en el Reino Unido son pacientes inmigrantes de Oriente Medio. El raquitismo ha sido descrito típicamente en Arabia Saudita; a pesar de la alta radiación solar, las costumbres poblacionales limitan la exposición solar sobre todo en niños y mujeres embarazadas. El 59% de las mujeres que asisten al hospital urbano de Saudi presentan deficiencia de vitamina D, así como el 70% de los neonatos. Estudios extensivos de raquitismo no han sido hechos, se sugiere una prevalencia de 68/100.000. Durante un seguimiento de 7 años se encontró que 42 niños mayores y adolescentes presentaban raquitismo, el bajo consumo de calcio y la baja exposición solar fueron identificados como importantes factores etiológicos (25). En Kuwait se ha descrito el raquitismo hipofosfatémico, en neonatos, así como también el rosario raquíctico en 75 neonatos (26). En Yemen, el raquitismo se identificó clínicamente en el 27% de los niños que asistían a los centros de inmunización, en niños hospitalizados con neumonía se encontró en un 50% y se asoció a desenlace fatal. En Jordania el 11 % de los niños hospitalizados tenían raquitismo, y 85% de los que estaban hospitalizados por infección respiratoria (27, 28). En Irán también se encontró una alta prevalencia de raquitismo en niños con infección respiratoria. No se correlacionó con los niveles de vitamina D; en los Emiratos Árabes, el raquitismo en niños se correlacionó con la deficiencia materna de vitamina D, y se implementó la suplencia rutinaria de vitamina D tanto en lactantes como en las madres. En Turquía el raquitismo se identificó en 42 niños menores de 3 meses, se adjudicó la pobre exposición solar como agente causal y la deficiencia materna de vitamina D. En el Medio Oriente,

el raquitismo, como vemos se relaciona con la deficiencia de vitamina D materna y la pobre exposición solar tanto de la madres como de los niños por razones culturales.

RAQUITISMO EN ASIA

En la India, así como en el Medio Oriente, se ha correlacionado la indumentaria utilizada por los musulmanes como factor de riesgo para el raquitismo; se ha estimado mayor prevalencia del mismo en musulmanes que en hinduistas. La polución, la sobreprotección por la ropa, la pobre exposición solar y la pigmentación de la piel son factores que predisponen a la insuficiencia de vitamina D. El consumo de calcio, es bajo en todas las edades. La dieta en general es baja en calcio, rica en oxalato y rica en fitato, lo que contribuye al raquitismo. El riesgo relativo para el desarrollo de raquitismo con una dieta baja en calcio (por debajo de 300 mg) fue de 4.8. El consumo bajo de calcio fue significativamente menor en niños con raquitismo (285 mg) que en los controles (404 mg); ambos grupos tenían exposición solar similar, no hubo diferencias significativas en los niveles de vitamina D (media 49 vs 61 nmol/L). Los niños con raquitismo tuvieron una mejoría significativa con la suplencia de calcio solo o con vitamina D en 3 meses (29). Los adolescentes con raquitismo también, tienen bajo consumo de calcio, pobre exposición solar, así como bajos niveles de vitamina D, respecto a los controles. No mostraron sin embargo mejoría con la suplencia de calcio solo, pero sí cuando se les administró calcio más vitamina D posterior a 9 meses de tratamiento, sugiriendo que la deficiencia de vitamina D fue el factor primario más influyente. Por otro lado en zonas rurales, un estudio hecho con 400.000 niños reportó altas concentraciones de flúor en el agua que consumen reportando sintomatología similar al raquitismo. La fluorosis, exagera la deficiencia de calcio, trastorno que fue más prevalente en niños con pobre consumo de calcio, aunque los niveles de calcio sérico

fueron normales (30).

En Bangladesh se reportó una prevalencia 1.2% de deformidades en miembros inferiores consistentes con raquitismo en niños entre el año y los cuatro años de edad; se adjudicó la pobre ingesta de calcio como factor etiológico (14).

En Paquistán se reportó una prevalencia del 2%. Se ha identificado raquitismo en Afganistán, sin embargo no se ha reportado prevalencia.

En la China se encontró una prevalencia de 49% en zona rural en niños entre los 0-2 años, una prevalencia más alta se encontró en los niños entre los 7 y los 12 meses de edad, disminuyendo en los niños de 5 años al 15%. En niños de procedencia rural, entre los 12 y 24 meses, se encontró 65% deficiencia de vitamina D con niveles por debajo de 30 nmol/L en primavera. En la zona urbana de Beijing en niñas entre los 12 y 14 años un valor promedio de 12. nmol/L en invierno y 23. 8 nmol/L en verano con una baja ingesta de calcio (356 mg). En general, la ingesta de calcio y vitamina D es pobre, lo cual pone en riesgo de deficiencia a la población.

En Mongolia, el raquitismo obedece a deficiencia de vitamina D y calcio, encontrando las concentraciones de vitamina D 0.8 nm/L comparado con 3.3 nmol/L en niños aparentemente sanos; describiendo una población deficiente en vitamina D.(14)

RAQUITISMO EN ÁFRICA

La mayor parte del continente africano se encuentra en los trópicos, se ha descrito que la baja ingesta de calcio es la causa de raquitismo; el tratamiento con calcio, con o sin vitamina D, fue superior a la vitamina D sola. En Etiopía se encontró una prevalencia mayor de raquitismo mayor en niños con neumonía, así como también mayor prevalencia en niños con pobre exposición solar. No se encontró diferencia significativa en el consumo de calcio con los controles, la mayoría de niños con raquitismo se presentó

en menores de un año, lo que se correlaciona con deficiencia de vitamina D. Se ha descrito raquitismo en los países del norte de África, Egipto, Sudán, Algeria, Libia, Túnez. Pocos estudios en África, reportan niveles de vitamina D; se encontró deficiencia en niños en Egipto, Libia. Sin embargo el raquitismo en África se atribuye a la baja ingesta de calcio en la dieta; además del pobre contenido de calcio en la dieta, se incluyen productos que disminuyen su absorción como lo es el té, los oxalatos, el ácido fítico de los granos, los ácidos grasos saturados de la palma. Aún así la presencia de raquitismo en menores de un año sugiere deficiencia de vitamina D (31).

RAQUITISMO EN AUSTRALIA Y OCEANÍA

En diferentes poblaciones, como lo hemos descrito, se han observado diferencias en los niveles de vitamina D, en niños en Nueva Zelanda los principales determinantes de la variabilidad fueron la etnicidad y las estaciones. Se observó una declinación de 30 nm/L (disminución de 50%) entre marzo y agosto así como ha sido reportada en latitudes similares o más altas (39-41). En la Encuesta Nacional de Nutrición de Nueva Zelanda los niveles séricos de Hidroxivitamina D en enero y febrero fue de 81- 70 nm/L respectivamente con una media de 50 nm/L durante todo el año. La etnicidad presentó un impacto significativo en los niveles descritos siendo más frecuente la insuficiencia en los niños de origen Pacífico que los Neozelandeses con una diferencia media de 16 nm/L.; sin embargo en este estudio no se discrimina por tipo de piel así como tampoco su pigmentación, así como no hubo diferencias significativas en cuanto a la latitud, sin embargo no es conclusivo, dado que la población estudiada incluía un rango estrecho de latitud (32- 44 S).

En Australia y Nueva Zelanda se ha reportado raquitismo en niños inmigrantes de padres provenientes del Mediterráneo, África, Medio Oriente y suroeste de Asia, de 123 casos reportados, el 73% presentaba niveles de

vitamina D por debajo de 20 nmol/L. El raquitismo puede estar presente en los aborígenes de raza negra, sin embargo, no ha sido reportado.

En Suramérica el raquitismo se extiende desde los 10 grados norte de latitud hasta aproximadamente 55 grados sur. Se considera que en América Latina la mayor parte del continente tiene exposición solar continua durante todo el año, lo que garantizaría el estatus de vitamina D; no se ha reportado deficiencia de vitamina D en Latinoamérica y se ha confirmado en reportes en Brasil, en donde se encontraron niveles de vitamina D en niños, superiores a los reportados en Europa. Argentina es el único país donde se ha reportado la prevalencia de deficiencia de vitamina D y se incrementa la prevalencia una vez se avanza hacia el sur. La prevalencia incrementada de raquitismo se correlaciona con niveles bajos de vitamina D reportada en niños con baja exposición solar durante el invierno en la región más septentrional del país (Ushuaia). Se recomienda en este país la suplementación de vitamina D durante el invierno (32, 33). Se ha reportado raquitismo en Uruguay y en Colombia, sin embargo no se ha correlacionado con los niveles de vitamina D; en Colombia se ha correlacionado con deficiencia de calcio, como la reportada en África con niveles normales de vitamina D (34, 35).

En América del Norte el raquitismo se ha caracterizado desde hace varias décadas, sin embargo dado el suplemento continuo de vitamina D y calcio se ha disminuido su prevalencia. Sin embargo en una revisión histórica desde la era prehispánica no se encontró evidencia en el área azteca de raquitismo. La epidemiología del raquitismo en América del Norte ha sido fluctuante posterior al inicio del suplemento continuo de calcio y vitamina D. Se ha reportado en riesgo una población en Manitoba, Canadá que no utilizaban leche fortificada con vitamina D. En 1970 el raquitismo se documentó en población urbana en Filadelfia, y se asoció con la raza negra, costumbres religiosas (musulmanes, adventistas) y deficiencia de vitamina D. Otros reportes se documentaron en pacientes con restricciones

nutricionales. Posteriormente en 1990 hubo resurgimiento del raquitismo en niños lactantes de raza negra que no recibían suplemento de vitamina D, de los cuales un gran porcentaje eran inmigrantes con pobre exposición solar en Toronto. Se reportó en esa serie, casos de Washington, Michigan, Nueva York, Alaska, Texas, Carolina de Norte, Georgia, Arizona, Wisconsin, la mayoría sin excepción eran niños que recibían lactancia materna, que no recibían suplemento de vitamina D, y de pigmentación oscura (raza negra o hispanos). Coincide el resurgimiento del raquitismo con las campañas de prevención de cáncer de piel. La deficiencia de vitamina D se ha atribuido también a efectos medioambientales principalmente geográficos, y aunque la exposición solar es una fuente primordial para la fotosíntesis de la vitamina D, la suplementación de vitamina D ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la deficiencia en diferentes latitudes.

La deficiencia de vitamina D se ha reportado en las últimas décadas, sin embargo se considera que no es un evento reciente. La principal manifestación clínica de su deficiencia ha sido descrita desde 1889 donde se intentó correlacionar su patogénesis con la localización geográfica, encontrándose por primera vez nexos entre el raquitismo y la pobre exposición solar. Hoy por hoy la distribución de la enfermedad (Figura 1) y de la deficiencia de la vitamina ocurre en todas las latitudes aunque significativamente menor en los trópicos. Se ha documentado que la suplementación de vitamina D y calcio son una herramienta costo efectiva.

Es importante resaltar que existen factores que influyen en la fotosíntesis de vitamina D, dentro de los que podemos mencionar la pigmentación cutánea y el fototipo. Consideramos que se debe profundizar en el estudio de estos complejos mecanismos que tienen impacto en la morbimortalidad general, no solamente en el metabolismo óseo, sino también en otros campos, principalmente mecanismos adaptativos como los son las respuestas inmunes, en autoinmunidad y cáncer.

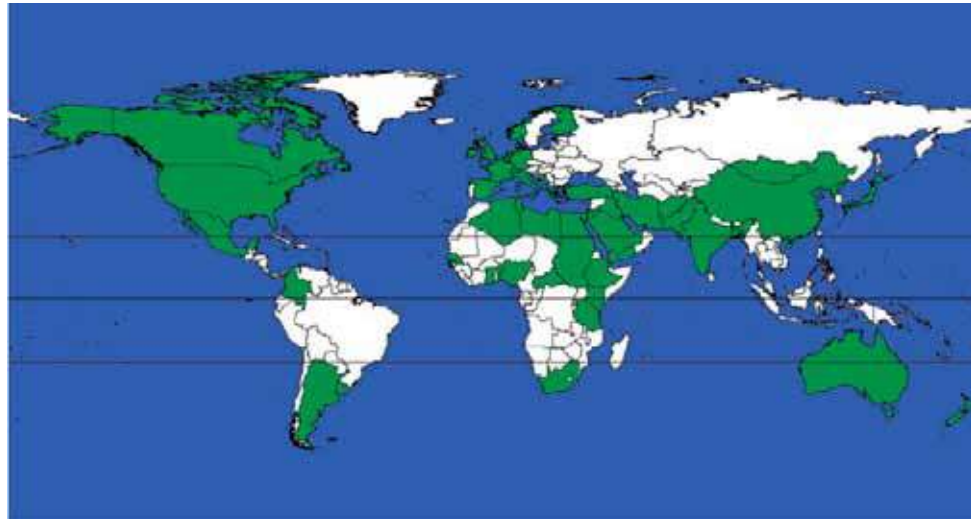


Figura 1. Reporte de raquitismo en la literatura. Las líneas horizontales, representan el Ecuador y los trópicos de cáncer y capricornio (adaptado de *Annals of Tropical Paediatrics* (2006) 26, 1-16, TOM D. THACHER, PHILIP R. FISCHER*, MARK A. STRAND, JOHN M. PETTIFOR. Nutritional rickets around the world: causes and future directions).

REFERENCIAS

1. Hollick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
2. Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP, Christiani D, Bruland OS, Moan J. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer* 2007;55(3):263-70
3. Porojnicu AC, Lagunova Z, Robsahm TE, Berg JP, Dahlback A, Moan J. Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude: sun exposure and breast cancer survival in Norway. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102(3):323-328.
4. Guinot C, Malvy D, Preziosi P, Galan P, Chapuy M, Maamer M, et al. Vitamin D concentrations in blood and skin phototype in a general adult population in France. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127(12):1073-6.
5. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981;108:1083-1086.
6. Dealberto MJ. Why are immigrants at increased risk for Psicosis? Vitamin D Insufficiency, epigenetic mechanism, or both? *Medical Hypotheses* 2007;68:259-267.
7. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3152-3157.

8. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:537-53.
9. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person K, Xhang A, et al. Factors that influence the cutaneous syntethesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213- 217.
10. Malvy DJ, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Chapuy MC, Maamer M, et al. Relationship between vitamin D status and skin phototype in general adult population. *Photochem Photobiol* 2000;71(4):466-9.
11. Hollick MF. The Cutaneous Photosynthesis of Previtamin D3: A Unique Photoendocrine system. *J Invest Dermatol* 1981;76:51-58.
12. Theobald A, Palma M. The Geographical Distribution and Etiology of Rickets. *The Practitioner*. November 1890.
13. Isambard O, Rickets, Acute and Subacute Rheumatism, Chorea, Cancer, and urinary Calculus in the British Islands. *BMJ* January 1889.
14. Thatcher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:1-16.
15. Karrar ZA. Vitamin D deficiency rickets in developing countries. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18(suppl):S89-92.
16. Mimouni F. Etiology of nutritional rickets: geographic variations. *J Pediatr* 1996; 128:600-1
17. Iqbal SJ, Kaddam I, Wassif W, Nichol F, Walls J. Continuing clinically severe vitamin D deficiency in Asians in the UK. *Postgrad Med J* 1994;70:708-14.
18. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002;86:147-9.
19. Clements MR, Johnson L, Fraser DR. A new mechanism for induced vitamin D deficiency in calcium deprivation. *Nature* 1987;325:62-5.
20. Mughal MZ, Salama H, Greenaway T, Laing I, Mawer EB. Lesson of the week: florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *Br Med J* 1999;
21. Davenport ML, Uckun A, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: do they contribute to rickets? *Pediatrics* 2004; 113:179-80.
22. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995; 17:513-16.
23. Cheng S, Tylavsky F, Kroger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:485-92.

24. Outila TA, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:206–10.
25. Elidrissy ATH. Vitamin D-deficiency rickets in Saudi Arabia. In: Glorieux FH, ed. *Rickets. Nestle' Nutrition Workshop Series*, vol. 21. New York: Raven Press, 1991; 223–31.
26. Ramavat LG. Vitamin D deficiency rickets at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr* 1999; 66:37–43.
27. Underwood P, Margetts B. High levels of childhood rickets in rural North Yemen. *Soc Sci Med* 1987; 24:37–41.
28. Najada AS, Mabashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50:364–8.
29. Harinarayan CV, Ramalakshmi T, Venkataprasad U. High prevalence of low dietary calcium and low vitamin D status in healthy south Indians. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13:359–64.
30. Teotia M, Teotia SPS, Singh KP. Endemic chronic fluoride toxicity and dietary calcium deficiency interaction syndromes of metabolic bone disease and deformities in India: year 2000. *Indian J Pediatr* 1998; 65:371–81.
31. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *J Pediatr* 2000; 137:367–73.
32. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in central and southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995; 10:545–9.
33. Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffio S, Ballesteros G, Mautalen CA. Nutritional rickets in Argentina. In: Glorieux FH, ed. *Rickets. Nestle' Nutrition Workshop Series*, vol. 21. New York: Raven Press, 1991; 233–45.
34. Sierra OL, Alarcon Y, Penalzoza LN, et al. Fractional intestinal calcium absorption in children with rickets and controls from Cauca, Colombia. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (suppl 1):S357.
35. Giraldo A, Pino W, Garcia-Ramirez LF, Pineda M, Iglesias A. Vitamin D dependent rickets type II and normal vitamin D receptor cDNA sequence. A cluster in a rural area of Cauca, Colombia, with more than 200 affected children. *Clin Genet* 1995; 48:57–65.

CAPÍTULO VIII

DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LATINOAMÉRICA

La vitamina D junto con el calcio son componentes esenciales para lograr un desarrollo óseo normal. La vitamina D se encuentra en pocos alimentos como el hígado de pescado, siendo su principal fuente la piel, producto de una reacción cutánea fotosintética. En esta reacción la luz ultravioleta (UV) convierte 7-dihidrocolesterol en previtamina D3, la cual es rápidamente isomerizada a colecalciferol (vitamina D3). Esta vitamina unida a su proteína ligadora se almacena en el hígado donde se convierte lentamente en calcidiol (25[OH]D3), siendo posteriormente hidroxilada en el riñón a 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25[OH]D3) la cual es su molécula más activa y se conoce como calcitriol. El calcitriol participa activamente influenciando la absorción de calcio a nivel intestinal mediante su unión a un receptor nuclear en la mucosa e induciendo la síntesis de la proteína transportadora de calcio, molécula necesaria para el paso del calcio a través de la barrera intestinal. La síntesis de calcitriol a nivel renal es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), así como por una baja concentración sérica de fósforo y calcio.

En ausencia de calcitriol, la absorción de calcio disminuye

considerablemente, ya que esta se realizaría exclusivamente de forma pasiva, lo cual se traduce en la absorción de solo el 12,5% del calcio ingerido. No obstante, el calcitriol no parece ser el único responsable de la absorción de calcio, ya que también se ha descrito una importante correlación entre el nivel de absorción de calcio y el calcidiol (1, 2). De esta forma la eficiencia en la absorción total de calcio parece depender de los efectos combinados del calcitriol y el calcidiol.

No existe consenso general en el valor normal de 25(OH) D, usualmente se ha situado el límite inferior entre 16 y 20 ng/mL, sin embargo recientemente se ha considerado que el valor mínimo deba ser 32 ng/mL, luego de observar algunas alteraciones multisistémicas en pacientes con valores por debajo de este nivel (3, 4). El valor normal de 25 (OH) D se estima a partir del límite por debajo del cual la PTH empieza a elevarse producto de un mecanismo fisiológico compensador.

Adicionalmente es difícil calcular el requerimiento diario de vitamina D, ya que no es fácil precisar la producción endógena de la vitamina. No obstante, se considera que en adultos sanos el ingreso diario de vitamina D se encuentra entre 3000 a 5000 UI (75-125mcg).

Los niños, las personas con inadecuada exposición solar y especialmente los adultos que luego de 70 años presentan una menor efectividad en la producción de vitamina D, tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de vitamina D.

La vitamina D a través de acciones genómicas y no genómicas es esencial en la regulación del metabolismo mineral óseo por lo que su deficiencia, independiente de la causa, se traduce en el desarrollo de alteraciones como hipocalcemia, hipofosfatemia, osteoporosis, raquitismo u osteomalacia (5). Adicionalmente, se ha documentado un efecto de la vitamina D sobre la fuerza y contracción muscular, independiente de la

densidad mineral ósea (DMO), lo cual contribuye a mantener la integridad del esqueleto, disminuyendo la incidencia de caídas y fracturas relacionadas (6).

El déficit de vitamina D en mujeres osteoporóticas en las diferentes regiones del mundo no ha sido suficientemente evaluado, sin embargo de acuerdo a los estudios existentes y tomando como parámetro un nivel de 25 (OH) D menor de 30 ng/ml se ha encontrado de manera global que el 64% de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tienen hipovitaminosis D (7, 8). Este nivel de referencia no se encuentra estandarizado a nivel mundial ya que en algunos trabajos clásicos como el de MCKenna y Freaney (9) se consideró por encima de 40 ng/ml el nivel normal, 20-40 ng/mL hipovitaminosis, 10-20 ng/mL insuficiencia y menos de 10 ng/mL deficiencia.

Al evaluar específicamente cada región, en ninguna de ellas hubo un promedio mayor de 30 ng/mL, sin embargo la prevalencia de hipovitaminosis D entre los países de una misma región fue variable. Por ejemplo Latinoamérica tuvo un promedio de 25 (OH) D de 29.6 ng/mL, siendo Brasil el país con menor déficit de vitamina D (42.4%), cuando se compara el 67% observado en México (8). Estos datos reflejan que a pesar de ser países cercanos al trópico no están exentos de presentar hipovitaminosis D, llegando en algunos casos a establecerse patologías como osteoporosis, raquitismo y osteomalacia.

En este artículo revisamos los trabajos que se han publicado en Latinoamérica sobre deficiencia de vitamina D y su impacto clínico, con el objetivo de evaluar el estado de estas patologías en nuestra región y comparar los resultados publicados en la literatura mundial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda extensa de la literatura en los buscadores

OLD MEDLINE, PUBMED, LILACS y FEPAFEM incluyendo artículos con los siguientes términos: vitamina D, osteoporosis, raquitismo, osteomalacia y metabolismo óseo. Adicionalmente se revisaron textos y resúmenes de congresos realizados en Latinoamérica sobre vitamina D desde 1898 hasta 2007.

RESULTADOS

Se revisaron 61 trabajos realizados en Latinoamérica sobre deficiencia de vitamina D. La información obtenida se puede clasificar en 2 grupos de patologías:

1. Raquitismo y Osteomalacia
2. Osteoporosis
- 2.1 Variaciones estacionales de 25 (OH) D en personas de diferentes edades.
- 2.2 Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en hogares geriátricos.
- 2.3 Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en sus hogares.
- 2.4 Niveles de Vitamina D en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis senil.
- 2.5 Polimorfismo genético del receptor de vitamina D (VDR) y su relación con la DMO en mujeres postmenopáusicas.
- 2.6 Niveles de vitamina D en enfermedades crónicas que se relacionen con osteopenia, osteomalacia y/o osteoporosis.
- 2.7 Niveles de vitamina D, disminución de la DMO y/o osteomalacia en pacientes con uso crónico de antiepilépticos.

El primer estudio de vitamina D fue publicado en 1898 por Francisco Sorzano en Bogotá-Colombia (10), quien describe 5 casos de niños con raquitismo como parte de su tesis de doctorado en la facultad de medicina y

ciencias naturales de la Universidad Nacional de Colombia. Este trabajo se constituye en la primera publicación de vitamina D y raquitismo en América, a pesar que globalmente se crea que la primera descripción fue hecha por John Lovett Morse de la Universidad de Harvard (11), quien realmente publicó sobre la enfermedad dos años después de Sorzano en 1900. Sin embargo, realmente el primer paciente con raquitismo en América lo describió Alarcón Segovia, quien encontró las características típicas de la enfermedad como el surco de Harrison en restos óseos de la época clásica (250-950 d.C.) (12).

1. RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

En Latinoamérica se han publicado 12 trabajos sobre raquitismo, cinco en Colombia (13, 14, 15, 16, 17), cuatro en Argentina (18, 19, 20, 21) uno en México (22) y otro en Chile (23). En todos ellos se ha podido documentar la existencia de los diferentes tipos de raquitismo en nuestra región, siendo la contribución más importante el trabajo realizado por Giraldo y cols, en el cual se describe la existencia de un grupo de 200 pacientes con raquitismo tipo 2 sin alteración de la secuencia del DNA en el VDR (12), contrario al raquitismo tipo 2 clásico, que es una enfermedad autosómica recesiva causada por defecto en dicho receptor.

Sobre osteomalacia se han realizado tres estudios, uno en Chile (24), Argentina y Colombia (25) respectivamente. Los dos primeros han descrito la prevalencia y comportamiento de la enfermedad en zonas donde hay poca exposición solar durante el año como Magallanes y Ushuaia. El artículo publicado en Colombia describió 20 casos de osteomalacia tanto en clima templado como frío. En ninguno de los artículos las características generales de la osteomalacia fueron diferentes a las informadas en la literatura médica.

2. OSTEOPOROSIS

2.1 Variaciones estacionales de 25 (OH) D en personas de diferentes edades

Las variaciones estacionales de la 25 (OH) D es uno de los temas que más se ha trabajado por parte de los investigadores latinoamericanos. Hasta el momento se han publicado en la literatura diez estudios sobre la influencia meteorológica en el metabolismo óseo, producto de cambios en los niveles séricos de vitamina D. Definitivamente el país que más ha contribuido al estudio de este tema es Argentina con 8 publicaciones, gracias a los trabajos del grupo integrado por Mautalen, Oliveri, Ladizesky y Martinez (20) (26, 27, 28, 29, 30, 31) y del grupo de Plantalech (32). La constante en los resultados fue observar cómo en verano tanto la población joven como anciana aumenta sus niveles de 25 (OH) D con diferencias estadísticamente significativas (20, 26, 32), encontrándose en uno de los estudios 18.4 ng/ml en verano contra 9.8 en invierno $p < 0.001$ (20). Igualmente se observó que efectivamente los niveles de 25 (OH) D se incrementan en ciudades con mayor exposición solar y ese nivel aumenta de manera directamente proporcional hacia el medio día (27, 29). Así mismo, se encontró que los marcadores de remodelación ósea están afectados por variaciones estacionales, observándose un aumento en época de invierno especialmente en población anciana (28). Específicamente las ciudades donde fueron llevados a cabo la mayoría de estudios fueron Buenos Aires y Ushuaia.

Por otro lado, se demostró que la deficiencia de vitamina D contribuye a la aparición de hiperparatiroidismo (HPT) secundario. El calcitriol inhibe la síntesis de PTH directamente disminuyendo la proliferación de células paratiroides. En ancianos la disminución del nivel de calcitriol puede contribuir al aumento observado de la PTH en esta población (32).

Brasil (33) y Chile (34) también han contribuido al estudio de las

variaciones estacionales de 25(OH)D. A diferencia de los trabajos realizados en Argentina y Brasil el grupo chileno no encontró cambios significativos en los niveles de 25(OH)D al comparar las diferentes épocas del año.

2.2 Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en hogares geriátricos

Tan solo un trabajo se ha publicado en Latinoamérica evaluando los niveles de vitamina D en ancianos institucionalizados. Tal cual se esperaba de acuerdo a lo informado en la literatura mundial (35, 36, 37), los resultados confirmaron que la hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados es frecuente y conduce al círculo vicioso de hiperparatiroidismo, alto recambio óseo, pérdida de mineralización ósea, incremento de caídas y fracturas por osteoporosis (38).

2.3 Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en sus hogares

Se han realizado dos trabajos en Latinoamérica evaluando específicamente los niveles de 25(OH)D en personas mayores que no se encuentren institucionalizados y no tengan problemas de salud (39, 40). El estudio más representativo fue el presentado por Oliveri con 339 pacientes. Se encontró de manera sorprendente que tanto en poblaciones al norte y al sur de Argentina la prevalencia de algún grado de déficit de vitamina D utilizando como valor de referencia 40 ng/mL de 25(OH)D es del 98%. De hecho, tan solo en el 3% de la población estudiada al sur de este país se encontró un valor superior a 20 ng/mL.

Tal cual ocurre con el artículo de vitamina D en ancianos institucionalizados publicado en Latinoamérica, los resultados son similares a los estudios publicados tanto en el hemisferio sur por Morris (41) y

Rockell (42) en Australia y Nueva Zelanda, respectivamente, así como en el hemisferio norte por Thomas en Estados Unidos (43) y McKenna en Europa Septentrional (44).

2.4 Niveles de Vitamina D en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis senil

Once publicaciones sobre este tema se han llevado a cabo en Latinoamérica: cinco en Argentina (40, 45, 46, 47, 48), tres en Brasil (8, 49, 50), dos en Chile (51, 52) y otra en Colombia (53). El estudio más representativo que se ha llevado a cabo a nivel mundial, es uno multicéntrico de 18 países, entre los cuales se encuentran Brasil, México y Chile, cuyo objetivo fue medir los niveles de 25 (OH) D a 2606 mujeres osteoporóticas. Se observó que en conjunto Latinoamérica es la zona del mundo con menor deficiencia de vitamina D, a pesar de que el 53.4% de mujeres osteoporóticas tengan algún grado de hipovitaminosis D (< 30 ng/ml) en esta región. Otras zonas del mundo con frecuente exposición solar durante el año como el Medio Oriente, informaron cifras de hipovitaminosis D de 81.8%, mientras Suecia, país que se encuentra a 64 grados Latitud Norte tuvo tan solo 37.3% de deficiencia. Estos resultados sugieren que factores adicionales a la ubicación territorial interfieren en los niveles de 25 (OH) D en mujeres osteoporóticas. Por ejemplo, es claro que la poca exposición solar que reciben las mujeres del Medio Oriente por razones culturales influye en esa marcada deficiencia de vitamina D.

Adicionalmente, se encontró que incluso en mujeres que reciben tratamiento para osteoporosis los niveles de 25 (OH) D son bajos, hecho que puede disminuir la eficacia de la terapia antirresortiva al ser menos eficiente el metabolismo del calcio cuando la vitamina D se encuentra disminuida.

Todos los demás estudios latinoamericanos encontraron la misma tendencia en relación con este tema, incluso el publicado por Rodríguez en el que concluye que la deficiencia de vitamina D fue infrecuente en la población de 40 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que evaluó (51). El autor emite esa conclusión con un punto de corte de 15 ng/ml. Sin embargo, al revisar cuidadosamente los datos publicados, el porcentaje de pacientes con hipovitaminosis D en cualquier grado asciende a 42.5% si se toma como valor de referencia 30 ng/ml, cifra acorde con el resto de estudios revisados.

2.5 Polimorfismo genético del receptor de vitamina D (VDR) y su relación con la DMO en mujeres posmenopáusicas

Entre México (54, 55, 56, 57, 58), Brasil (59, 60, 61, 62, 63), Chile (64) y Venezuela (65) se han publicado un total de 12 artículos sobre el polimorfismo genético del VDR. Desde que Morrison y cols (66) sugirieron que el genotipo de VDR es un predictor de la DMO, se han realizado múltiples trabajos tanto en Latinoamérica como a nivel mundial que estudian no solo los efectos del polimorfismo del VDR sobre DMO, sino también, su valor como predictor de arteriosclerosis (57), desarrollo de diabetes mellitus (61, 64) y susceptibilidad a padecer diferentes tipos de cáncer, principalmente carcinoma de seno, colorrectal y próstata (67). Sobre la DMO el hallazgo inicial fue que el genotipo bb del polimorfismo BsmI está asociado a una mayor DMO que los genotipos Bb y BB (66). En Latinoamérica los estudios que han demostrado de manera significativa esta asociación han sido el realizado por Lazaretti-Castro y cols (59) que informó una DMO en columna lumbar de 1.22 g/cm² en el grupo de mujeres con genotipo bb, comparado con 1.08 g/cm²; p<0.05 de mujeres con genotipo BB y el de Borjas-Fajardo

y cols que informó una frecuencia mas alta del genotipo BB en mujeres con osteoporosis que el grupo control (52% vs. 20%, $p < 0.05$) (65).

A pesar de ello, en la literatura mundial varios estudios han intentado comprobar esta asociación, pero los resultados han sido inconsistentes. En Latinoamérica el grupo de Lisker y cols reveló una mayor frecuencia del genotipo bb en mujeres osteoporóticas que en el grupo control (57), contradiciendo los estudios anteriores. La mayor evidencia sobre la falta de asociación entre los polimorfismos de VDR y la DMO son tres metaanálisis que no han encontrado ninguna diferencia entre los genotipos analizados y la DMO (68, 69, 70). De hecho, ningún estudio ha encontrado relación entre un posible efecto protector de determinado genotipo de VDR con un desenlace mayor como es la ocurrencia de fracturas patológicas.

2.6 Niveles de vitamina D en enfermedades crónicas que se relacionen con osteopenia, osteomalacia y/o osteoporosis

Han sido realizados cuatro estudios en Chile (71, 72, 73, 74), uno en Brasil (75) y otro en El Salvador (76) sobre la influencia de las enfermedades crónicas en los niveles séricos de vitamina D. Se han descrito múltiples mecanismos que explican este fenómeno: dermatopatías crónicas, enfermedades hepáticas que pueden afectar bien sea la hidroxilación del colecalciferol o la recirculación enterohepática y los síndromes de malabsorción (77). En consecuencia, la hipovitaminosis D en enfermedades crónicas que han sido publicadas en Latinoamérica, son producto de enfermedad celíaca (74), colestasis de diversa etiología (75), cirrosis y hepatitis viral crónica (71), diabetes mellitus tipo 1 (76) y epidermolisis bulosa grave (73). Por tal motivo, se recomienda que en todo niño con sospecha de osteopenia, se monitorice los niveles séricos de 25(OH)D y si es el caso iniciar la suplencia de vitamina D con calcitriol a la mayor brevedad posible.

2.7 Niveles de vitamina D, disminución de la DMO y/o osteomalacia en pacientes con uso crónico de antiepilépticos

En Latinoamérica se han realizado cuatro trabajos sobre la asociación entre el uso de drogas antiepilépticas y los niveles séricos de vitamina D, aportando Brasil dos (78, 79) y México (80) y Venezuela (81) un trabajo cada uno. En dos de los cuatro se encontró alteración en la DMO en el grupo de pacientes que utilizan antiepilépticos (79, 80), siendo el estudio más representativo el de Kulak y cols. En este trabajo los autores encontraron una diferencia significativa en la DMO de columna lumbar entre los casos y los controles (0.975 g/cm² vs. 1.058 g/cm², $p < 0.03$). Igualmente, se informó un mayor riesgo de presentar fracturas patológicas con el uso de fenitoína (OR 2.8). Aunque en este estudio se observó una tendencia a presentar menores niveles séricos de 25(OH)D, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por el contrario, en el estudio de Filardi y cols no se encontró deficiencia en la DMO ni en los niveles séricos de 25(OH)D en los casos, sin embargo los autores refieren que la zona donde se realizó el estudio es un área geográfica con muy alta exposición solar.

Los mecanismos por los cuales estos medicamentos producen una disminución en la DMO son diversos. Uno de ellos es la inducción del catabolismo hepático de los metabolitos de la vitamina D (82), así como el aumento de la excreción de la vitamina a nivel renal. Adicionalmente el uso de antiepilépticos se ha relacionado con un aumento en la actividad de los osteoclastos (83).

Aunque los resultados de los estudios a nivel mundial sobre este tema no han sido consistentes, el concepto global es que efectivamente las drogas antiepilépticas son un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia, osteomalacia y/o osteoporosis. Considerando que en la población infantil se prescribe el mayor número de antiepilépticos, se debe aumentar el índice

TEMA	AUTOR	REF.	AÑO	PAÍS
Raquitismo	Sorzano	10	1898	Colombia
Giraldo, et al	13	1995	Colombia	
Osteomalacia	Cañas, et al	26	2005	Colombia
Variaciones estacionales de 25 (OH) D en personas de diferentes edades	Oliveri, et al	27	1990	Argentina
	Ladizesky, et al	29	1995	Argentina
Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en hogares geriátricos	Plantalech, et al	38	1997	Argentina
Niveles de Vitamina D en ancianos que residen en sus hogares	Oliveri, et al	39	2004	Argentina
Niveles de Vitamina D en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis	Ragi-Eis, et al	50	2006	Internacional
	Rodríguez, et al	52	2007	Chile
Polimorfismo genético del receptor de vitamina D (VDR) y su relación con DMO en mujeres posmenopáusicas	Lazaretti et al	59	1997	Brasil
	Lisker, et al	57	2003	México
Niveles de vitamina D en enfermedades crónicas que se relacionen con osteopenia, osteomalacia y/o osteoporosis	Reyes, et al	72	2002	Chile
Niveles de vitamina D, disminución de la DMO y/o osteomalacia en pacientes con uso crónico de antiepilépticos	Kulak, et al	79	2004	Brasil

de sospecha ante la posibilidad de presentar alteración del desarrollo y metabolismo óseo en este grupo etéreo.

En la tabla de la página anterior se presentan los estudios más representativos que se han publicado en Latinoamérica sobre deficiencia de vitamina D en cada tema.

CONCLUSIONES

El estudio de la vitamina D ha venido en aumento en los últimos años y Latinoamérica no ha sido la excepción a esta tendencia. Sesenta y un artículos originales han sido publicados sobre la deficiencia de vitamina D en diferentes situaciones clínicas, lo cual ha permitido documentar su estado en nuestra región. Es claro que Argentina, Brasil y Chile son los países que más han aportado información científica sobre este tema, seguidos por Colombia gracias a los estudios sobre raquitismo y osteomalacia que se han realizado en este país. Los resultados de los trabajos latinoamericanos sobre vitamina D son similares a los publicados en la literatura mundial, encontrándose de manera global alta prevalencia de insuficiencia/deficiencia de esta vitamina, lo que obliga a considerar políticas de salud pública para disminuir la incidencia de hipovitaminosis D, así como el desarrollo de complicaciones asociadas, como es el caso de fracturas patológicas en ancianos y alteraciones del desarrollo esquelético en niños.

REFERENCIAS

1. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, et al. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:406–11.
2. Devine A, Wilson SG, Dick IM, et al. Effects of vitamin D metabolites on intestinal calcium absorption and bone turnover in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:283–8.
3. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an

- adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7:439-43.
4. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
 5. Update Vitamin D/calcium. *Osteop Int* 1998; Suppl. 8: S1-50.
 6. Iglesias A, Cala C, Restrepo JF. Alfacalcidol y calcitriol. *Rev colomb reumatol* 2005;12:334-349.
 7. Chapuy M, Preziosi P, Maamer M. Prevalence of vitaminD insufficiency in an adult normal population. *Osteop Int* 1997; 7: 439-43.
 8. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.
 9. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteop Int* 1998; Suppl 8: S3-6.
 10. Sorzano F. Raquitismo. Rickets. Tesis Thesis Natural Medicine Faculty and Sciences, Bogotá, Colombia 1898.
 11. Lovett J. The frequency of rickets in infancy in Boston and Vicinity. Harvard Medical School, Boston, USA 1900.
 12. Alarcón-Segovia D, De La Fuente JR. Les affections Rhumatismales dans L'Art et dans L'Histoire. La representation precolombienne des affection rheumatismales en Meso-Amerique. Pág 27-30.
 13. Giraldo A, Pino W, García-Ramírez LF, Pineda M, Iglesias A. Vitamin D dependent rickets type II and normal vitamin D receptor c DNA sequence. A cluster in a rural area of Cauca, Colombia; with more than 200 affected children. *Clin Genet* 1995; 48: 57-65.
 14. Giraldo A, Pino W, Pineda M, García LF, Freyle D, Nova F, et al. The children from Cauca. Description of a center of dependent raquitism of vitamin D, type 11 / The children of Cauca. *Biomedica* 1993;13: 136-51.
 15. García LF, Giraldo A, Pino W, Kristiansson K, Hughes M, Iglesias A. The children from Cauca 11. Receptor of vitamin D with a normal sequence in a center of patients with dependent raquitism of vitamin D, type 11. *Biomedical (Bogota)* 1993;13:195-202.
 16. Iglesias A, Peña M, Restrepo JF, Rondon F, Sánchez A, Iglesias Rodríguez A, et al. Study of the Osteomalacy and Raquitism in different historical periods in Colombia. *Reemo* 2001; 10:22-34.
 17. Iglesias A, Vasquez J, Abud C. Enfermedades metabólicas del hueso. Los errores innatos del metabolismo causantes de enfermedad osea uno. Pág 145-173.
 18. Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffo S, Ballesteros G, Mautalen C. Nutritional Rickets in Argentina. In Nestle Nutrition Workshops: Rickets, 1991;21:233-224
 19. Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, Velasquez H, Troughot HA, Porto R, et al. Nutritional

- state of vitamin D in newborn and mothers of Ushuaia and Buenos Aires. *Medicine (Buenos Aires)* 1993;53:315-320
20. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Martinez L. Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the most southern city of the world. *Bone Miner* 1993;20:99-108.
 21. Oliveri MB, Cassinelli H, Ayala M, Mautalen CA. Vitamin D prophylaxis in children with a single dose of 150000 IU of vitamin D. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:807-10
 22. Jones V, Paniagua G. Vitamin D resistant rickets type 1: treatment with 1,25dihydroxyvitamin D3. *Bol méd Hosp infant Méx* 1984;41:36-40.
 23. Larracilla-Alegre J. Familiar hipofosfatemica raquitism: analysis of 14 sick people with Familiar hipofosfatemica rickets. *Cir & Cir* 1995;63:178-83
 24. Fritzsche H. Osteomalacia caused by hipovitaminosis D in Magallanes. *Rev Med Chil.* 1964 ;92:50-6.
 25. Cañas C, Iglesias A. Non-neoplastic osteomalacia in Colombia. *Acta Medica Colombiana* 2005;30:5-13
 26. Ladizesky M, Oliveri MB, Mautalen C. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the normal population of Buenos Aires: its seasonal variation. *Medicine (Buenos Aires)* 1987;47:268-72.
 27. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martinez, Mautalen C. Winter seric levels of 25-hydroxyvitamin D in Ushuaia and Buenos Aires. *Medicine (Buenos Aires)* 1990;50:310-314
 28. Oliveri MB, Mautalen O, Bustamante L, Garcia VG. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in a year of residence on the Antarctic continent. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:397-401
 29. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B, San Roman N, Diaz S, Holick MF, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in the central and southern areas of Argentina. *J. Bone Miner Res* 1995;10:545-549.
 30. Oliveri MB, Cassinelli H, Ayala M, Mautalen C. Prevention of the vitamin D deficit in Ushuaia, Argentina. *Arch Argent pediatr* 1995;93:66-70
 31. Oliveri MB, Wittich A, Mautalen C, Chaperon A, Kizlansky A. Peripheral bone mass is not affected by winter vitamin D deficiency in children and young adults from Ushuaia. *Calcif Tissue Int* 2000;67:220-4.
 32. Fassi J, Picasso M, Furci A, Sorroche P, Jauregui R, Plantalech L. 25-hydroxyvitamin D and its seasonal variations in elderly and young people in the city of Buenos Aires. *Medicine* 2003;63:215-220.
 33. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23°S), Brazil. *Osteoporosis Int* 2005;16:1649-1654
 34. Aguirre C, Depix MS, Pumarino H. Determination in seric levels of 25-hydroxyvitamin D

- and its seasonal variations in a regular young population. *Rev Méd Chile* 1996;124:675-9.
35. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327:1637-42
 36. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*. 1997;337:670-6.
 37. Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:598-603.
 38. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiazzo E, Balzaretto M, Oyamburu J, Bonetto A, et al. Hypovitaminosis D in institutionalized elderly people in Buenos Aires. *Medicine (Buenos Aires)* 1997;57:29-35.
 39. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004;58:337-342
 40. Fradinger E, Zanchetta J. Vitamin D status in women living in Buenos Aires. *Medicine* 1999;9:449-52.
 41. Morris HA, Morrison GW, Burr M, Thomas DW, Nordin BE. Vitamin D and femoral neck fractures in elderly South Australian women. *Med J Aust* 1984;140:519-21.
 42. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int* 2006;17:1382-9.
 43. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
 44. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77
 45. Insua A, Etchegoyen F, Spivacow RF, Zanchetta J. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density of femur neck of postmenopause women. *Medicine (B.Aires)* 1993;53:475-6
 46. Spindler A, Lucero E, Berman A, Paz S, Vega E, Mautalen C. Bone mineral density in a native population of Argentina with low calcium intake. *J Rheumatol* 1995;22:2148-51.
 47. Vega EM, Mautalen CA, Carrilero P, Wittich A, Otano Sohares A, Silberman FS. Proximal femoral fractures: risks factors, bone mineral density, body composition and biochemical changes in an age-matched patients and controls. *Medicina (Buenos Aires)* 1996;56:353-62.

48. Plantalech L, Oliveri B, Bagur A, et al. Determining factors of hypovitaminosis D in the city of Buenos Aires. Committee of Investigations of the Argentinean Association of Osteology in Buenos Aires 2001: summaries, p. 77
49. Bandeira FA, Bandeira CH, Freese EC. Occult vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density, among postmenopausal women in Recife, Brazil. *J Bone and Miner* 2003; 18: (suppl 2) : 5407
50. Ragi-Eis S, Lips P, Chandler J, Lippuner K, Norquist J, Delmas P, et al. High prevalence of vitamin D inadequacy among community-dwelling postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: S9
51. Rodriguez P JA. Hypovitaminosis D in postmenopausal women with low bone mineral density. *Rev Med Chil* 2001;129:849-52
52. Rodriguez P JA, Valdivia C G, Trincado M P. Vertebral fractures, osteoporosis and vitamin D levels in Chilean postmenopausal women. *Rev Med Chil* 2007;135:31-6.
53. Guevara M, Mogollon L, Iglesias A, Yupanqui H, Bermudez A. Estimation of vitamin D osteopeny and osteoporosis in Cundinamarca- Colombia, through the extraction of the solid phase, high resolution liquid chromatography and multi-varied analysis. *NOVA publ cient* 2003;1:72-80
54. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American Women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1850-5
55. Sainz J, Van Tornom JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V: Vitamin D receptor gene polymorphisms and bone density in American prepuberty girls of Mexican descendants. *N Engl J Med* 1997;337:77-82
56. Cadenas L, Jaramillo G, Montes J, Villareal P, Barrera S. Density of receiver gene of vitamin D in Mexican women. *Bioquimia* 1999;24:59-63
57. Lisker R, Lopez MA, Jasqui S, Ponce S, Correa-Rotter R, Sanchez S, et al. Association of vitamin D receptor polymorphism with osteoporosis in Mexican postmenopausal women. *Hum Biol* 2003;75:399-403
58. Kammerer C, Dualan A, Samollmv P, Perisse A, Bauer R, MacCluer J, et al. Bone mineral density, carotid intimate medial thickness, and the vitamin D receptor Bsm1 polymorphism in Mexican American women. *Calcif Tissue Int* 2004;75:292-8.
59. Lazaretti-Castro M, Oliveira M, Russo E, Vieira J: Vitamin D receptor alleles and bone mineral density in a normal premenopausal Brazilian female population. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:929-932
60. Ármalo A, Lazaretti-Castro M, Hauache O, Kasamatsu T, Brandao C, Reis AF, et al. Fractures of the proximal fémur: correlation with vitamine D receptor gene polymorphism. *Braz J Med Biol Res* 1998;31:921-927
61. Hauache OM, Lazaretti-Castro M, Andreoni S, Gimeco S, Brandao C, Ramalho A, et

- al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: Correlation with Bone Mineral Density in a Brazilian Population with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Osteoporos Int* 1998;8:204-210
62. Batista B, Henriques J, Silveira P. Associação entre o polimorfismo gênico do receptor de vitamina D e osteopenia na artrite reumatoide *Rev Bras Reumatol* 1999;39:317-324.
 63. Souza B, Vieira J, Correa P. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and osteopenia in Rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 1999;39:317-324
 64. Angel B, Santos J, Carrasco E, Albala C, Perez F. Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in Chilean subjects: A case-parent study. *European Journal of Epidemiology* 2004;19:1085-1087
 65. Borjas-Fajardo L, Zambrano M, Fernandez E, Pineda L, Machin A, De Romero P, et al. Analysis of BsmI polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene in Venezuelan female patients with osteoporosis living in the state of Zulia. *Invest Clin.* 2003 Dec;44(4):275-82
 66. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature.* 1994;367:284-7.
 67. Csaszar A, Abel T. Receptor polymorphisms and diseases. *Eur J Pharmacol.* 2001 Feb 23;414(1):9-22.
 68. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, et al. The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):255-64.
 69. Fang Y, Rivadeneira F, van Meurs JB, Pols HA, Ioannidis JP, Uitterlinden AG. Vitamin D receptor gene BsmI and TaqI polymorphisms and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2006;39(4): 938-45.
 70. Zintzaras E, Rodopoulou P, Koukoulis GN. BsmI, TaqI, Apal and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: a meta-analysis. *Dis Markers.* 2006;22(5-6):317-26.
 71. Garcés M, Moscoso A, Nicita G, Perez M, Rada L. 25-hidroxyvitamin D (25-OHD), calcium and phosphorus in children with acute and chronic liver diseases. *Rev chil ciencia méd biol* 1995;5:93-7
 72. Reyes L, Hernández M, Palisson F, Talesnik E. Deficiency of vitamin D in children with chronic decrease evaluated for osteopenia. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 645-650.
 73. Reyes ML, Cattani A, Gajardo H, García C, McGrath JA, Palisson F. Bone metabolism in children with epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2002; 140: 467-9.
 74. Leiva L, Burrows R, Bagueño M, Rios G, Bergenfreid C, Chavez E, et al. Plasmatic levels of vitamin D and calcium ingestion in celiac children: Factors of risk in their future life. *Rev Chil Nutr* 2003;30: 3
 75. Bastos M, Silveira T. Blood levels of vitamin D in children and adolescents with chronic

- cholestasis. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:245-52
76. Arreola F, Paniagua R, Bensussen S, Urquieta B, López E, Hernandez G, et al. Bone mineral content, 25-hydroxycalciferol and zinc serum levels in insulin-dependent (Type I) diabetic patients. *Arch invest méd* 1990;21:195-9
 77. Tomás MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:611-27.
 78. Filardi S, Guerreiro C, Magna L, Marques J. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq neuropsiquiatr* 2000;58:616-20
 79. Kulak C, Borda V, Bilezikian J, Silvado C, de Paola L, Boguszewski C. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in Chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatric* 2004;62:940-948
 80. Villapando S, Campos J, Esquivel S, Mondragón L, Orquieta B, Lorracilla J. Serum parathormone, 25 hidroxicholecalciferol and magnesium concentrations in infants with seizures associated with spontaneous hypocalcemia. *Arch Invest Méd* 1988;19:165-71.
 81. González M, Rivero C. Rickets occurrence in patients with prolonged use of anticonvulsants. *Bol méd postgrado* 1989;5:9-15
 82. Dent CE, Richens FRS, Rowe DJF, Stamp TCB. Osteomalacia with long term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970;4:69-72.
 83. Johnell O, Nilsson BE, Walloe A, Wiklund PE. Bone morphology in epileptics. *Calcif Tissue Int.* 1979;28(2):93-7.

CAPÍTULO IX OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

DEFINICIÓN

La osteomalacia y el raquitismo son enfermedades metabólicas óseas caracterizadas por alteración de la mineralización del hueso y del cartílago epifisario (1). La mineralización ósea requiere de calcio, fósforo y vitamina D; por tanto la enfermedad aparece como resultado de una disminución de la disponibilidad de calcio o fósforo para unirse a la hidroxiapatita del hueso o por un déficit en la absorción o activación de la vitamina D (2). Se presenta con una gran variedad de manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas.

La osteomalacia se define por un bajo producto de calcio x fósforo con un volumen osteoide mayor del 10% por biopsia de hueso evaluada por doble marcaje de tetraciclina

El raquitismo en niños es el mismo proceso patológico afectando placas de crecimiento, hueso trabecular y cortical recién formado.

Con el advenimiento de numerosos avances cada vez es más frecuente el entendimiento de la deficiencia de la vitamina D. Teniendo en cuenta su etiología la clasificaremos en osteomalacia no oncogénica (OM del adulto y

raquitismo) y oncogénica (secundaria a tumores)

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Su prevalencia es mayor en ciertas áreas del mundo, sobre todo en aquellas con exposición solar limitada, generalmente habitantes en latitudes extremas en períodos de invierno y en el área urbana confinada a la población anciana, especialmente mayores de 70 años (3, 4); también es mayor el riesgo en niños, mujeres jóvenes, discapacitados y habitantes que consumen dieta vegetariana estricta (5, 6, 7, 8).

FISIOPATOLOGÍA

La vitamina D proviene de la síntesis cutánea por exposición solar y por absorción intestinal a través de la dieta. Estas concentraciones de vitamina D dependen de la latitud, de la época del año, del grosor y la pigmentación de la piel (9). El ergosterol o vitamina D2 sintetizada por la exposición solar en las plantas y el colecalciferol o vitamina D3 sintetizada por la piel, requieren ser activadas por un conjunto de hidroxilasas que a nivel hepático las convierte en 25 hidroxivitamina D (calcidiol) y a nivel renal en 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol), este último siendo el metabolito más activo de la vitamina D, importante para la reabsorción de calcio, entre otras muchas funciones (10).

Una disminución de las concentraciones de calcio, lleva al aumento de secreción de paratohormona (PTH), la cual estimula la reabsorción de calcio en el túbulo renal distal, la excreción de fósforo a través del túbulo proximal y la resorción de calcio de los huesos (11).

Los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D pueden ser secundarios a enfermedad hepática grave, administración de fármacos anticonvulsivantes, aumento de la excreción renal de metabolitos de vitamina D como en el

síndrome nefrótico.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar menor actividad de la 1,25 hidroxivitamina D, debido a un aumento de los niveles de fósforo, en consecuencia, los niveles más bajos de calcio contribuyen a la aparición de hiperparatiroidismo secundario o terciario.

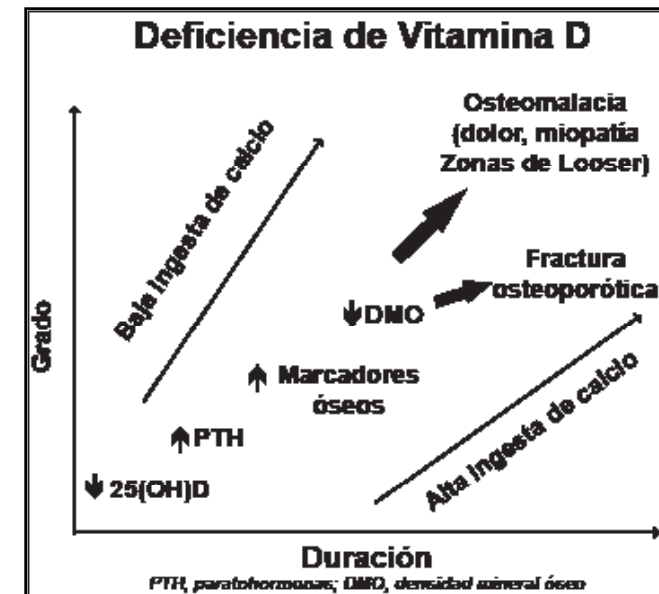


Figura 1. Factores relacionados con la deficiencia de vitamina D. Tomado de McKena et al. Nutritional aspects of osteoporosis, New York Springer

CAUSAS DE RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

1. **Déficit de vitamina D:** deficiencia dietaria, insuficiencia de la exposición solar, malabsorción gastrointestinal (enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria, pancreatitis crónica, gastrectomía parcial o total).
2. **Anormalidades en el metabolismo de la vitamina D:** deficiente síntesis endógena, terapia con anticonvulsivantes, falla renal crónica, osteomalacia oncogénica.

3. **Hipofosfatemia:** deficiencia dietaria, hereditarias (raquitismo hipofosfatémico ligado a X, raquitismos hipofosfatémico autosómico dominante, raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo), osteomalacia onco-génica hipofosfatémica.
4. **Desórdenes tubulares renales:** acidosis renal tubular, síndrome de Fanconi.
5. **Medicamentos:** aluminio, fluoruros, tetraciclinas, nutrición parenteral, bifosfonatos, metales pesados.
6. **Misceláneos:** Osteogenesis imperfecta.

Tabla 1. Características del raquitismo dependiente de vitamina D

RAQUITISMO DEPENDIENTE DE VITAMINA D					
	CALCIO	25(OH) D	1,25(OH) ₂	PTH	DEFECTOS
VDDR-I	↓	N-1	↓↓	↑	25(OH)D 1-Hidroxilasa
VDDR-II	↓	N-↑	N-↑	↑	1,25(OH) ₂ D-Receptor intracelular
RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO LIGADO AL CROMOSOMA X	N	N↓	N↓	N↓	Túbulo renal
VDDR= RAQUITISMO DEPENDIENTE DE VITAMINA D					

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con osteomalacia pueden presentarse con dolor óseo localizado o generalizado (pelvis, columna vertebral, costillas, hombros, tórax posterior y miembros inferiores), deformidades esqueléticas como la cifosis, escoliosis, curvatura de huesos largos, deformidades de la pelvis; otro signo característico es la debilidad muscular proximal, sobre todo a nivel

de cintura escapular y cadera, limitando su marcha (12, 13) (Figura 1).

Pacientes con déficit de vitamina D y síndrome de malabsorción pueden presentar poliartalgias y sinovitis en manos y pies, asociados con desmineralización articular, formación de quistes subcondrales y otras alteraciones como la presencia de pseudofracturas o zonas de Looser-Milkman (14).

Cambios bioquímicos

Los parámetros bioquímicos en osteomalacia reflejan los procesos fisiopatológicos subyacentes y las respuestas biológicas compensatorias.

1. Niveles bajos de calcio, fósforo o ambos, aunque menos frecuentes.
2. Niveles bajos de fósforo son encontrados en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en pacientes con deficiencia de vitamina D y malabsorción.
3. Niveles elevados de fosfatasa alcalina de un 23-94%.
4. En pacientes con insuficiencia renal y retención de fósforo, la hipocalcemia y la resistencia ósea a la PTH llevan a la aparición de hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, osteomalacia mixta u osteítis fibrosa quística.

Tabla 2. Definición del estado de la vitamina D con base en el nivel de 25(OH)D

Estado de la vitamina D	Concentración sérica de 25(OH)D
Deficiente	< 20 ng/mL
Insuficiente	21 – 29 ng/mL
Suficiente	> 30 ng/mL
Nocivo	> 150 ng/mL

25(OH)D= 25 hidroxivitamina D

Diagnóstico

En la actualidad no contamos con marcadores sanguíneos para el diagnóstico específico de la enfermedad, sin embargo se ha propuesto un índice para ello, el cual es útil especialmente en situaciones en las que el diagnóstico no es fácil (15). Este índice incluye la evaluación de dolor óseo generalizado, pseudofracturas, debilidad muscular, niveles bajos de calcio o fósforo e incremento de la fosfatasa alcalina; adicionalmente niveles bajos de calcio urinario y niveles elevados de hormona paratiroidea secundaria a hiperparatiroidismo apoyarían el diagnóstico de osteomalacia (16). Este índice permite igualmente determinar la pertinencia de la biopsia de hueso.

Diagnóstico diferencial

Puede imitar manifestaciones reumáticas como la fibromialgia, polimialgia reumática, espondilitis anquilosante, hiperostosis difusa idiopática, artritis reumatoidea temprana, algodistrofia, osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea metastásica o mieloma múltiple. A diferencia de

Tabla 3. Enfoque del paciente con osteomalacia

OSTEOMALACIA DOS GRANDES SUBGRUPOS		
	Hipocalcémico	Hipofosfatémico
I. Calcio plasmático	N↓	N
II. Fosfatemia	N↓	↓↓
III. Secreción de PTH	↑↑↑	N↑
IV. Fosfatasa alcalina	↑↑	↑
V. Superficie osteoclástica	↑↑	↑
VI. Osteítis fibrosa	Frecuente	Rara
VII. Engrosamiento cortical	↓↓	↓
VIII. Volumen del hueso trabecular	N↓	↓↑

estas enfermedades la osteomalacia es tratable y curable, sin embargo su diagnóstico temprano pasa desapercibido.

Pacientes con osteomalacia hipofosfatémica, hipofosfatasa e hiperparatiroidismo secundario pueden presentarse con condrocalcinosis causadas por depósitos de pirofosfato cálcico. También puede imitar una polimiositis o una esclerosis lateral amiotrófica.

Hallazgos radiográficos

Las radiografías en pacientes con osteomalacia pueden tener una mineralización normal o desmineralización trabecular con apariencia de vidrio amorfo con borramiento de márgenes corticales, resorción subperióstica ósea y quistes subcondrales (17). Uno de los signos característicos es la presencia de pseudofracturas o áreas de Looser-Milkman, las cuales son líneas transversales de rarefacción a través de la cortical que corresponden a bandas formadas por tejido osteoide no calcificado perpendicular a la cortical ósea; con cicatrización incompleta a nivel de las costillas, escapular, huesos largos, ramas púbicas, fracturas de vértebras o protrusión acetabular. En el contexto de disminución de masa mineral ósea, radiológicamente es indistinguible la osteomalacia de la osteoporosis. Figuras 2, 3 y 4.

Biopsia ósea

Representa la prueba estándar en casos de osteomalacia atípica, en donde las características radiográficas y bioquímicas no mejoran con el tratamiento temprano. El hallazgo de incremento de osteoides o hiperosteoidosis no es suficiente para confirmar el diagnóstico. Tanto el incremento de osteoides superficiales como la disminución de la actividad de la mineralización documentada con tetraciclina ósea marcada son importantes para el diagnóstico (18).

Raquitismo hipofosfatémico

Pueden ser secundarios a causas genéticas y adquiridas, comparten un mismo mecanismo fisiopatológico, mayor actividad de un agente fosfatúrico, siendo el factor de crecimiento del fibroblasto 23 (FCF 23) el más estudiado (19). Caracterizados por baja reabsorción tubular de fosfatos en ausencia de hiperparatiroidismo secundario; este proceso induce hipofosfaturia e hipofosfatemia crónica (20). Tres síndromes integran los estados hipofosfatémicos:

1. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante: consiste en una mutación del gen que codifica al factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FCF 23).
2. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X: se presenta por una inactivación de la mutación del gen PHEX (regulador de fosfatos) que degrada al FCF 23, importante para la síntesis y/o degradación. La mutación del gen PHEX está asociado a una disminución o ausencia de la acción incrementando las acciones del FCF 23 e inhibiendo la inactivación de NaPiT-II cotransportadores que incrementan la reabsorción tubular de fósforo.
3. Osteomalacia hipofosfatémica oncogénica: sobreexpresión del FCF 23 por tumores.

La homeostasis mineral-ósea es compleja y algunas de las vías no son totalmente comprendidas. La hormona paratiroidea, la calcitonina, la 1.25-hidroxivitamina D3 (calcitriol) juegan un rol fundamental en el metabolismo mineral-óseo; sin embargo el eje renal-óseo parece controlar esta homeostasis.

Osteomalacia Oncogénica

Es un síndrome paraneoplásico adquirido, reconocido por primera

vez en 1947, caracterizado por hipofosfatemia, fosfaturia, normocalcemia y osteomalacia en ausencia de historia de drogas o déficit nutricional sugestivo de deficiencia de vitamina D, tiene que ver con tumores relacionados con tejidos mesenquimales o mixtos del tejido conectivo, generalmente benignos (21, 22). El más común es el hemangiopericitoma, fibromas, condrosarcomas, neuroblastoma y adenocarcinoma de próstata. Estos tumores sobreproducen FCF-23 en cantidades excesivas que no pueden ser degradados por PHEX. Usualmente son tumores muy pequeños, difíciles de detectar al examen físico y por técnicas imagenológicas de rutina. Ocasionalmente tumores malignos también pueden inducir osteomalacia oncogénica.

Clasificación

Causas de Raquitismo hipofosfatémico u osteomalacia con incremento plasmático del FCF23

Incremento plasmático del FCF23 debido a una inadecuada proteolisis

1. Daño de la proteolisis del FCF23 causada por la deficiente acción debido a la mutación del gen PHEX.
2. Inadecuada proteolisis del FCF23 debido a la mutación resistente de la proteolisis del FCF23.

Incremento en la producción del FCF23

1. Incremento en la producción del FCF23 por tumores mesenquimales.
2. Incremento en la producción del FCF23 por células progenitoras y osteoblastos como la displasia fibrosa y el síndrome de McCune-Albright.

- Incremento en la producción del FCF23 por otras causas. Por ejemplo neurofibromatosis.

Causas de Raquitismo hipofosfatémico con disminución plasmática del FCF23.

- Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria.
- Síndrome de Fanconi.

Manifestaciones clínicas:

Los más característicos incluyen retardo y alteraciones en el crecimiento, deformidades en miembros superiores e inferiores (genu varum,

genu valgum), incapacidad para caminar, estatura baja, deformidades óseas en el cráneo y las costillas pueden desarrollarse con las suturas craneales ensanchadas (craneotabes), aumento del grosor de las articulaciones costocondrales (rosario raquíptico) o muescas en las márgenes de las costillas (surcos de Harrison).

Diagnóstico

Basado en manifestaciones clínicas, anormalidades de los laboratorios y alteraciones radiológicas. Caracterizados por hipofosfatemia, hipofosfaturia, incremento de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, normocalcemia y calciuria normal o reducida.

La hiperfosfaturia puede ser evaluada por reabsorción tubular de fósforo (PTR), valores menores del 85% concomitante con hipofosfatemia. La fosfatasa alcalina es importante como parámetro de control de la enfermedad y seguimiento de la eficacia del tratamiento. En los casos de raquitismo autosómico dominante, ligado a X y osteomalacia inducida por tumores, se requieren los niveles plasmáticos del FCF23. Niveles normales o reducidos de vitamina D, justificarían los niveles normales o superiores de la hormona paratifoidea (23). El raquitismo hipofosfatémico asociado a hipercalciuria requiere hipercalciuria, niveles elevados de vitamina D y bajos de PTH.

Tratamiento

En pacientes con osteomalacia del adulto depende directamente de la causa específica de la enfermedad, en general se recomiendan dosis altas de vitamina D (5000, 10000 o 50000 UI/día) o de sus análogos calcidiol o calcitriol. Reposición y/o vigilancia de calcio, fósforo y PTH (24). En caso de documentarse mala absorción intestinal podría recibir 1.5 gramos de calcio,

OSTEOMALACIA

Clasificación de los defectos tubulares en la absorción de fosfatos -no dependiente de PTH- como causa de Osteomalacia

Tipo		Niveles de Calcitriol	
Fosfato solo α -glucosa	Hereditario	Clásico	Normal
		Hipercalciuria	Alto
	No Hereditario	Inducido por tumores	Bajo
		Idiopático	Bajo
Múltiple (Síndrome de Fanconi)	Hereditario	Primario	Variables Desconocido Bajo
		Secundario	
	No Hereditario	Interno (a)	
		Externo (b)	
		Idiopático (c)	

a= Defecto genético \leftarrow acumulación de un agente reabsorbido como cistina o galactosa
 b= Ocasionado por una enfermedad extrarenal (nefropatía de cistinas livianas)
 c= Medicamento o toxina ambiental

Figura 2. Clasificación de los defectos tubulares asociados a hipofosfatemia

concomitantemente con vitamina D. El calcitriol está asociado con alta incidencia de hipercalcemia y calcifilixis, por lo que estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente. La paratiroidectomía estaría indicada en estos casos, inclusive en los casos de hiperfosfatemia resistente.

En pacientes con raquitismo su objetivo es minimizar los disturbios inmunológicos, disminuir las deformidades óseas y mejorar la velocidad de crecimiento.

En osteomalacia inducida por tumores el manejo es resección quirúrgica del tumor, con posterior disminución del factor fosfatúrico y curación de la enfermedad.

El tratamiento en niños y adolescentes con raquitismo ligado a X, inclusive para los autosómicos dominantes incluye la administración de sales de fosfatos 30-60 mg/kg/día, divididos en 4-6 fracciones (25). Es necesario la no administración de fosfatos con leche porque impide su absorción intestinal, es mejor su absorción en presentación de cápsulas; asociado tener en cuenta los efectos colaterales como son dolor abdominal y diarrea osmótica. El calcitriol es usado a dosis de 30-70 ng/kg/día.

Muchos estudios han evaluado el rol de la hormona de crecimiento, pero no han sido conclusivos en el restablecimiento de la homeostasis del metabolismo mineral óseo. Con respecto al raquitismo asociado a hipercalciuria requieren administración de fósforo elemental, el calcitriol no estaría indicado.

Monitoreo de tratamiento:

La evaluación debe ser cada tres meses, incluye dosificación de calcio, fósforo sérico, creatinina, fosfatasa alcalina, calcio y creatinina en orina de 24 horas.

Cada 6 meses niveles de PTH y ecografía renal. Si los niveles de calciuria superan los 4 mg/kg/día se debe disminuir la dosis del calcitriol.



Foto 1. Características clínicas de la osteomalacia. Note la lordosis exagerada y las alteraciones en la postura.



Foto 2. Radiografía de antebrazo (cúbito y radio). Adelgazamiento de la cortical.



Foto 3. Radiografías de huesos largos. (B. Fémur; C. Tibia y Peroné. Note la severa disminución de la cortical de los huesos.



Foto 4. Tibia y Peroné

CAUSAS DE RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA (AÑO 2008)

Revisión de la literatura médica de todas las descripciones de las causas de raquitismo y osteomalacia hasta el año 2008

- I. Deficiencia primaria de Vitamina D
 - A. Carencia de exposición solar
 - B. Lactantes alimentados con leche materna, sin suplemento de Vitamina D
 - C. Alimentación parenteral total
 - D. Deficiencia dietética de calcio
 - E. Dieta alta en ffitatos
 - F. Deficiencia de fosfatos
 - G. Deficiencia de calcio y fosfatos en la alimentación parenteral
- II. Mala absorción intestinal de Vitamina D
 - A. Síndrome postgastroectomía
 - B. Intestino corto
 - C. Insuficiencia de sales biliares
 - D. Insuficiencia pancreática
 - E. Enteropatía por gluten
 - F. Enteritis regional
 - G. Esprue no tropical
 - H. Intolerancia a la lactosa
 - I. Cirugía de derivaciones intestinales
- III. Trastornos metabólicos de la Vitamina D
 - A. Enfermedades hepáticas
 - B. Insuficiencia renal crónica
 - C. Acidosis metabólica
 - D. Deficiencia de la 25-O H-Vitamina D1 hidroxilasa
- IV. Síndromes perdedores de fosfatos
 - A. Raquitismo hipofosfatémico
 - 1. Familiar ligado al cromosoma X
 - 2. Autonómico recesivo
 - 3. Autonómico dominante
 - 1.1. Grupo 1 Adultos
 - 1.2. Grupo 2 Niños
 - 4. Esporádico
 - 5. Osteomalacia con hipofosfatemia hipercalcemia
- B. Defectos tubulares renales proximales
 - 1. Primario o secundario
 - a. Hereditario
 - 1. Acidosis Tubular Renal (A.T.R.) tipo II Familiar y transitoria en los infantes
 - 2. Síndrome de Fanconi (ver tabla)
 - 3. A.T.R. tipo IV (deficiencia combinada con aldosterona aislada, deficiencia de 21 Hidroxilasa, y deficiencia de Metiloxidasa de corticosterona, pseudo-hipoaldosteronismo infantil tipo I, y pseudoaldosteronismo tipo II)
 - b. Secundario o adquirido
 - 1. A.T.R. tipo II (inducido por medicamentos) Acetozolamida acetato de mafenide y la sulfanilamida

- 2. Hepatitis crónica activa
- 3. Asociada con tetralogía de Fallot
- 4. Síndrome de Fanconi (ver punto 3. Defectos múltiples. Síndrome de Fanconi)
- 5. A.T.R. tipo IV
 - (Combinada deficiencia de aldosterona y de flucocorticoides)
- a. Enfermedad de Addison
- b. Adrenalectomía bilateral
- c. Deficiencia de aldosterona, asociada también a deficiencia de Renina
- d. Enfermedad parenquimatosa renal crónica
- e. Nefritis intersticial
- f. Uropatía obstructiva
- g. Trasplante renal
- h. Medicamentos
 - 1. Aines
 - 2. Heparina
 - 3. Inhibidores de la enzima convertidora
- i. Seudohipoaldosteronismo
 - a. Secundario
 - 1. Nefritis Intestinal
 - a. Medicamentos
 - 1. Espironolactona
 - 2. Amiloride
 - 3. Triamterene
 - j. Enfermedad renal parenquimatosa crónica
 - k. Nefritis lúpica con nefritis intersticial
 - 1. Síndrome de Sjögren Primario con nefritis intersticial
 - 2. Defectos tubulares renales distales
 - a. Hereditario
 - 1. Primario
 - a. A.T.R. tipo I
 - b. A.T.R. combinada tipo I y IV
 - 1. Hemoglobinopatías SS
 - 2. Hemoglobinopatías SC
 - b. Secundario
 - 1. Intolerancia a la fructosa hereditaria
 - 2. Síndrome de Ehlers-Danlos
 - 3. Síndrome de Fabry
 - 4. Síndrome de riñón en esponja
 - 5. Riñones poliquísticos
 - 6. Eliptocitosis hereditaria
 - c. Adquirido (esporádico)
 - A.T.R. (tipo I)
 - 1. Metabólicos
 - a. Hipertiroidismo con nefrocalcinosis
 - b. Hiperparatiroidismo primario con nefrocalcinosis
 - c. Hipercalcemia idiopática
 - d. Hiper magnesemia
 - e. Estados hipergamaglobulinémicos

1. Crioglobulinemia
2. Síndrome de Sjögren primario
3. Lupus eritematoso sistémico
4. Sarcoidosis
5. Tuberculosis
6. Enfermedad de Hodgkin
7. Arteritis de Takayasu
8. Hepatitis crónica activa
- f. Estados de inanición y desnutrición
 1. Cirrosis hepática
 2. Cirrosis tubular aguda
 3. Necrosis tubular aguda
- g. Enfermedades renales y/o urológicas
 1. Necrosis tubular aguda
 2. Pielonefritis
 3. Uropatía obstructiva
- h. Medicamentos
 1. Litio
 2. Amfotericina
 3. Tolueno
 4. Analgésicos
- d. Adquiridos-Secundarios
A.T.R. tipo I y II
 1. Enfermedad parenquimatosa renal crónica
 2. Uropatía obstructiva
 3. Medicamentos
 - a. Amiloride
 - b. Triamterene
3. Defectos múltiples (Fosfaturia, glucosuria, aminoacidurias)
 - a. Síndrome de Fanconi
 1. Familiar y hereditaria
 - a. Familiar
 - b. Hereditario Esporádico
 1. Cistinosis
(Enfermedad de Lignac-Fanconi)
 2. Síndrome de Lowe
 3. Intolerancia hereditaria a la fructosa
 4. Tirosinemia, tipo I (Tirosinosis)
 5. Galactosemia
 6. Enfermedad por almacenamiento de glicógeno
 7. Enfermedad de Wilson
 8. Miopatía mitocondrial hereditaria con academia láctica
 9. Leucodistrofia metacromática
 10. Síndrome de Alport
 - b. Síndrome de Fanconi (adquirido)
 1. Hipergamaglobulinemias – (Alteración del metabolismo de las proteínas y de la excreción)
 - a. Mieloma múltiple
 - b. Gamapatía monoclonal benigna

- c. Neuropatía de cadenas livianas
- d. Síndrome nefrótico
- e. Amiloidosis
- f. Síndrome de Sjögren Primario
2. Enfermedades inmunológicas
 - a. Nefritis intersticial con anticuerpos anti TBM
 - b. Trasplante renal
 - c. Enfermedades malignas
3. Otras patologías renales
 - a. Neuropatía de los Balcanes
 - b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
 - c. Trombosis de la vena renal en recién nacidos
4. Hipovitaminosis D con Hiperparatiroidismo secundario
 - a. Deficiencia de vitamina D
 - b. Raquitismo vitamina D dependiente
5. Patologías relacionadas con medicamentos, exposición a metales pesados, toxinas
 - a. Medicamentos
 1. Uso de tetraciclinas viejas y degradadas
 2. Metil-3-cromona
 3. 6-Mercaptopurina
 4. Gentamicina y otros aminoglicosidos
 5. Ácido valpróico
 6. Estreototocina
 7. Isoptalanilida
 8. Ifosfamida
 9. Óxido férrico con sacarosa (SFO)
 10. Utilización excesiva de antiácidos
 - b. Exposición a metales pesados
 1. Cadmio
 2. Plomo
 3. Mercurio
 4. Cis-Platino
 5. Uranio
 - c. Toxinas
 1. Intoxicación con paraquat
 2. Inhalación de tolueno
 3. Quemadura con Lisol (Alquitranes)
 - d. Misceláneas
 1. Síndrome de Nevo-Epidérmico
 2. Tumores mesenquimales
 3. Displasia fibrosa
- V. Resistencia periférica a la Vitamina D
 - a. Insuficiencia renal crónica
 - b. Diálisis crónica
- VI. Hipofosfatasa
- VII. Fibrogénesis imperfecta
- VIII. Síndrome nefrótico
- IX. Asociada a medicamentos

- A. Inhibidores de la calcificación
 - a. Fluoruro sódico
 - b. Etidronato sódico y Palmidronato
- B. Administración crónica de antiácidos no absorbibles como Hidróxido de aluminio
- C. Anticonvulsivantes
- D. Administración crónica de rifampicina e Isoniazida
- X. Osteomalacia Secundaria a Neoplasias (osteomalacia oncogénica)
 - A. Tumores de células gigantes
 - B. Neurofibromatosis
 - C. Angiomas mesentéricos
 - D. Tumores mesenquimales de cualquier órgano
 - E. Osteosarcoma
 - F. Hemangiomas esclerosantes
 - G. Neurilemoma plantar
 - H. Condrioblastoma
 - I. Fibroma condromixioide
 - J. Histiocitoma fibrosos maligno
 - K. Hemangiomas cavernosos
 - L. Hemangiopericitoma
 - M. Hemangiofibroma
 - N. Condroma apical
 - O. Carcinoma de próstata
 - P. Fibroma no osificante
 - Q. Nevo epidermoide
 - R. Mesenquimoma vascular
 - S. Carcinoma de células pequeñas
 - T. Sarcoma sinovial
 - U. Displasia fibrosa polioistótica
- XI. Misceláneas
 - A. Artritis reumatoidea
 - B. Megaduodeno
 - C. Excesiva administración de aluminio (diálisis, alimentación parenteral)
 - D. Hipovitaminosis D de tipo senil (osteoporomalacia)
 - E. Espondilitis anquilosante
 - F. Osteomalacia axial
 - G. Osteomalacia hipofosfatémica, adquirida después de un trasplante renal

Conclusiones

Teniendo en cuenta que la evidencia demuestra que el eje renal-óseo promueve y regula la homeostasis entre el fósforo y la mineralización tisular ósea, se hace necesario el mejor conocimiento y entendimiento de esta patología, que si bien es cierto tiene sus implicaciones en el metabolismo mineral óseo, también ocasiona un gran impacto clínico. Por tanto para

el abordaje de nuestros pacientes, se requiere la presencia de un grupo multidisciplinario, en presencia del reumatólogo, grupo de fisioterapia y rehabilitación para el manejo conjunto e inicio temprano de tratamiento tanto farmacológico y/o ortésico con el fin de minimizar las secuelas producto de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:1063-80
2. Frame B, Parfitt AM: Osteomalacia; Current concepts. *Ann Inter Med* 1978;89:966-982.
3. Ladizesky M, Lus-Oliveri B, San Roman N, et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of vitamin D3 in Central and Southern areas of Argentina. *J Bone Miner Res* 1995;10:545-549.
4. Preece MA, McIntosh WB, Tomlinson S, et al. Vitamin D deficiency among Asian Immigrants to Britain *Lancet* 1973; 1:907-910
5. Iglesias A. Raquitismo y osteomalacia. *Bol Asoc Col Osteol Met Min* 1999; Bol. 11:3-14.
6. Iglesias A. Historia de la vitamina D. *Rev Col Osteol Metab Min* 2004;3:32-48.
7. Iglesias A, Peña M, Restrepo JF, Rondón F, et al. Osteomalacia y raquitismo. Análisis y estudio en diferentes periodos históricos en Colombia. *REEMO* 2000;9:216-221.
8. Cañas CA, Iglesias-Gamarra A. Osteomalacia no neoplásica en Colombia. *Acta Med Colomb* 2005;30(1):5-13.
9. Hollick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1689S-1696S
11. Feldman D. Vitamin D, Parathyroid Hormone and Calcium: A Complex Regulatory Network. *Am J Med* 1999;107:637- 639
12. Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia. *J Clinical Rheumatol* 1997;3(supplement):99-104
13. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, et al. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287-304
14. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: A neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000;296-230
15. McKenna MJ, Freaney R, Casey OM, et al. Osteomalacia and osteoporosis; evaluation

- of a diagnostic index. *J Clin Pathol* 1983;36:245–252.
16. Gerster JC, Jaeger P, Gobelet C et al. Adult sporadic hypophosphatemic osteomalacia presenting as regional migratory osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:688-692.
 17. Berry JL, Davies M, Mee A. Vitamin D metabolism, rickets, and osteomalacia. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002; 6:173–181.
 18. Maldonado I, Reginato AJ. Clinical evaluation of metabolic bone disease—bone biopsy and histomorphometry. In Maldonado I & Reginato AJ (eds) *Manual de enfermedades óseas metabólicas*, 1st Ed. Venezuela: Universidad de Ciudad Bolívar Press 2003, pp. 114–145.
 19. Rowe PS. The wrickkened pathways of FGF23, MEPE and PHEX. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:264-281
 20. Hamilton F, Luiz C, Hypophosphatemic Rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;4:802-813
 21. JJ Jacob, P Finny. Oncogenic osteomalacia. A case report. *JAPI* 2007;55:231-233.
 22. Imel EA, Peacock M. Sensitivity of fibroblast Growth factor 23 Measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;6:2055-2061
 23. Godeau G, Garabedian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. *J Pediatr* 2003;142:324-31
 24. Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR (Ed). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* 8th Ed. McGraw-Hill 2001. pp 5039-5067
 25. Glorieux FH. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th Ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research 2003. pp 414-417.

CAPÍTULO X OSTEODISTROFIA RENAL

INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas se han reconocido las alteraciones del hueso asociadas a la falla renal crónica (1, 2, 3). Durante este tiempo se ha logrado un mejor conocimiento de la fisiopatología responsable de las anomalías del metabolismo óseo y de esta manera se han podido implementar algunas medidas preventivas y terapéuticas efectivas en osteodistrofia renal (OR). Estos hallazgos han llevado a cambios en la prevalencia, distribución, manifestaciones clínicas y curso de la enfermedad durante el tiempo. En el momento continúa el constante esfuerzo en identificar nuevos factores y mecanismos fisiopatogénicos en OR con el objetivo de mejorar el cuidado de pacientes con falla renal crónica.

Recientemente se ha propuesto que el término osteodistrofia renal sea utilizado exclusivamente para identificar las alteraciones de la morfología del hueso en pacientes con falla renal crónica (4), las cuales pueden ser determinadas por biopsia o histomorfometría ósea. Igualmente se plantea el término enfermedad mineral y ósea asociada a falla renal crónica para describir un grupo más amplio de alteraciones esqueléticas y minerales aso-

ciadas a la falla renal crónica.

Clásicamente las alteraciones del metabolismo óseo asociadas a la falla renal crónica ocurren en diferentes patrones de presentación. Uno de ellos es la osteítis fibrosa quística, la cual se presenta como resultado de los altos niveles de paratohormona (PTH) sobre el hueso induciendo un estado de alto recambio óseo. En otra alteración denominada enfermedad ósea adinámica sucede todo lo contrario, siendo caracterizada por unos bajos niveles de PTH y por un escaso recambio óseo. En adultos, un tercer patrón de compromiso puede observarse, en el cual aparece osteomalacia como resultado de un defecto de mineralización ósea, usualmente asociado al depósito de aluminio. Finalmente estos patrones de anormalidad pueden presentarse de forma conjunta, originando la presencia de patrones mixtos de OR.

PATOGÉNESIS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

Uno de los hallazgos más importantes en OR es el desarrollo de hiperparatiroidismo, los cuales se han asociado desde estadios tempranos de la falla renal crónica a hiperplasia de las glándulas paratiroides (5, 6).

Existe una serie de factores que alteran la regulación de la secreción de la PTH en pacientes con falla renal crónica. Entre estos factores se incluye la retención de fósforo asociada a la falla renal, la disminución en la producción de calcitriol, disminución del calcio, alteraciones intrínsecas en la regulación de la PTH, del crecimiento de las glándulas paratiroides y por último, resistencia esquelética a la acción de la PTH. Cada uno de estos factores se considerará por separado aunque se advierte que todos se encuentran estrechamente correlacionados.

PAPEL DEL FÓSFORO

La retención de fósforo es una de las características que acompañan el descenso en la tasa de filtración glomerular que se presenta en la falla renal crónica (7, 8). La hiperfosfatemia resultante conlleva a una disminución en los niveles de calcio ionizado sanguíneo debido a su función como facilitador de la fijación de este último elemento en el hueso, lo cual favorecería la secreción de PTH en un intento para restaurar la concentración normal de calcio. A su vez el aumento de la PTH incrementa la excreción de fósforo al disminuir la absorción renal en el túbulo proximal. De esta manera se logra mantener la concentración de calcio y fósforo ciertamente balanceados pero a expensas de mantener un nivel más alto de PTH (9) [13], demostrando así que la retención de fósforo participa en la patogénesis del hiperparatiroidismo en falla renal crónica. Otros mecanismos propuestos por los cuales el fósforo puede afectar el metabolismo óseo son una reducción en los niveles de calcitriol y la influencia en la resistencia esquelética a la acción de la PTH. Ninguno de estos mecanismos se considera mutuamente exclusivo (10, 11).

PAPEL DEL CALCITRIOL

Existe suficiente evidencia que el calcitriol es uno de los mayores reguladores de la secreción de PTH. Está demostrado por diferentes observaciones y por la presencia del receptor de vitamina D (VDR) en las glándulas paratiroides (12, 13, 14) que la vitamina D posee un efecto en la transcripción génica de la PTH (15). Adicional a este mecanismo existen otros por los cuales el calcitriol influencia directa e indirectamente la secreción de la PTH. Indirectamente, afecta la secreción de PTH mediante el incremento en la absorción intestinal de calcio y en menor medida de fósforo, así como una posible disminución de la resistencia esquelética a la acción de la PTH.

De modo directo –adicional a su efecto en la transcripción génica– se ha demostrado que los VDR se reducen en casos de falla renal crónica, comparado con pacientes con trasplante renal o hiperparatiroidismo (16). Estas observaciones sugieren que la disminución en el número de VDR en pacientes con falla renal hace que la PTH sea menos sensible para detectar concentraciones de calcio y vitamina D (17,18) [55][56]. En animales experimentales se ha demostrado que la terapia con calcitriol aumenta el número de VDR en el tejido paratiroideo, considerando que el mismo calcitriol es capaz de regular la expresión de sus propios receptores (19).

PAPEL DEL CALCIO

La hipocalcemia es un potente estímulo para la secreción de PTH y el crecimiento de la glándula paratiroides. Aunque la hipocalcemia se puede presentar en falla renal crónica (favorecida por una disminución en la producción de calcitriol), no se considera una característica esencial para el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con falla renal crónica (20). No obstante, la evidencia señala que existen anomalías intrínsecas en las glándulas paratiroides hiperplásicas en los pacientes con falla renal que alteran el balance entre el calcio y la PTH, haciendo a las células de la paratiroides menos susceptibles a la inhibición de la secreción de la PTH por parte del calcio (21), comparado con el tejido normal (22). De esta forma, se ha demostrado que se requiere una mayor concentración de calcio para disminuir la secreción de PTH en al menos un 50% en el tejido anormal.

Estudios recientes sugieren que el punto de equilibrio del calcio se puede alterar por varios factores, incluyendo la concentración basal de calcio, la tasa de cambio del calcio sérico, el tamaño de las glándulas paratiroides, e incluso algunos polimorfismos del gen del receptor sensible al calcio (CaSR, del inglés calcium-sensing receptor) (23, 24, 25, 26).

El producto calcio x fósforo se refiere a la multiplicación del valor sérico de cada uno. Cuando este producto se encuentra bajo se refiere a una disminución de uno o ambos elementos lo que se refleja en alteraciones de la mineralización (osteomalacia). Por el contrario, cuando su valor excede 54 y especialmente cuando es superior a 70 se aumenta el riesgo de calcificación extraesquelética. La medición de este producto es uno de los factores más importantes en el control del tratamiento de pacientes con OR.

HIPERPLASIA PARATIROIDEA

La consecuencia del crecimiento de la glándula paratiroides es un factor importante en la OR. El crecimiento de estas glándulas a menudo tiene una conformación nodular (27) en la cual se ha logrado demostrar una cantidad considerablemente menor de VDR y CaSR (28, 29). Investigaciones posteriores demostraron que la proliferación de la glándula paratiroidea precede la pérdida de los VDR y los receptores de calcio en modelos animales. Existe evidencia que sugiere que la activación del CaSR puede estar involucrada en la regulación del crecimiento de la paratiroides. Estudios adicionales han indicado que el calcitriol y el fósforo están involucrados en la regulación de la expresión del CaSR en la paratiroides (30).

RESISTENCIA ESQUELÉTICA A LAS ACCIONES DE LA HORMONA PARATIROIDEA

Una respuesta disminuida de la PTH a la concentración de calcio en pacientes con falla renal crónica fue descrita desde hace varias décadas. Esto se ha demostrado incluso desde estadios tempranos de la enfermedad y su origen se presume multifactorial.

La retención de fósforo juega un papel en la respuesta disminuida de la PTH al calcio, siendo este mecanismo probablemente relacionado a un

efecto de la concentración de fósforo en la cantidad de calcio movilizado del esqueleto. La disminución en los niveles de calcitriol ha sido implicada en la patogénesis de la alteración de la respuesta calcémica a la PTH en falla renal crónica. Se ha demostrado que esta respuesta de la PTH puede ser mejorada por la administración de calcitriol (31) [100]. No todos los investigadores sin embargo han podido demostrar esto (32, 33) [101][102].

OSTEÍTIS FIBROSA QUÍSTICA

La presentación histológica clásica de la OR es la osteítis fibrosa, la cual es causada por el hiperparatiroidismo secundario que acompaña la falla renal crónica. La característica principal es la fibrosis de la médula ósea, producida por la activación de las células mesenquimales de la médula ósea diferenciadas en células semejantes a fibroblastos que producen tejido fibroso que ocupa los espacios peritrabeculares (34). Adicionalmente se presenta un aumento en el remodelamiento óseo, llevando a un incremento en la resorción ósea. Este aumento en la resorción ósea es causado a su vez por un aumento en el número y la actividad de los osteoclastos. De otra parte también hay un aumento en la formación ósea, lo cual se expresa por la mayor cantidad de tejido osteoide y hueso no lamelar encontrado. En la osteítis fibrosa el foco de remodelamiento anormal se ubica con frecuencia en los osteones de los huesos largos, llevando a osteoporosis como resultado de la resorción y el remodelamiento. El remodelamiento en la cortical compromete osteocitos los cuales se comunican constantemente con células de revestimientos a través del canal Haversiano (35). Es importante recordar que los osteocitos son importantes en la microarquitectura ósea ya que actúan como una importante red mecanosensora local. El efecto de la falla renal en la función de los osteocitos no se conoce con precisión.

En los huesos largos el aumento en la resorción de la cortical tiende a

reducir masa ósea, pero en el hueso trabecular la acumulación de tejido osteoide puede permitir que la masa ósea no se modifique en mayor medida, aunque sí se presente una disminución del hueso lamelar (organizado).

La osteítis fibrosa puede estar asociada con osteopenia y fracturas. La medición de densidad ósea no correlaciona bien con la integridad ósea debido a diferentes variables como alteraciones en la mineralización o acumulación de hueso no lamelar, el cual es mucho más débil que el hueso lamelar.

Un importante factor en la fisiopatología de la OR es la deficiencia de 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) (36). Esta deficiencia induce una disminución en la absorción intestinal de calcio y fósforo asociado a un aumento en la secreción de PTH. El calcitriol es un factor clave en el funcionamiento tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos. El impacto en la histología ósea de la deficiencia de calcitriol es difícil de precisar. El calcitriol es deficiente en todas las formas de OR. No obstante, no se ha establecido relación alguna entre el nivel de calcitriol y alguna presentación en especial. La importancia del calcitriol en la organización y mineralización de la matrix ósea está demostrada por la inducción que ejerce en el aumento de la expresión de los genes de la osteocalcina y osteopontina, los cuales son secretados por los osteoblastos diferenciados en el momento de la mineralización, la disminución en la secreción de estas proteínas por parte de los osteoblastos afectaría la organización mineralización de la matrix ósea. Adicionalmente el calcitriol también inhibe la proliferación celular mediante la disminución en la expresión de protooncogenes C-myc, los cuales regulan el ciclo celular. Este efecto es importante para considerar en pacientes con OR que presentan niveles adecuados de PTH, debido a que el uso en dosis excesivas de calcitriol puede promover el desarrollo de enfermedad ósea adinámica. El papel más importante del calcitriol en OR es su habilidad para

prevenir hiperparatiroidismo secundario al corregir hipocalcemia y la transcripción génica de la PTH. Además de la hipocalcemia y la deficiencia de calcitriol, alteraciones cromosómicas y una disminución en la concentración de receptores de vitamina D (VDR) en el tejido paratiroideo también contribuyen al desarrollo de hiperparatiroidismo en falla renal terminal.

OSTEOMALACIA

Los trastornos óseos caracterizados por una baja tasa de recambio en falla renal incluyen la enfermedad ósea adinámica, la cual es caracterizada por una extremadamente baja tasa de formación ósea y osteomalacia, la cual es caracterizada por un bajo recambio asociado con marcados defectos de mineralización, reflejado por un incremento en el volumen de la matrix osteoide. Aunque la patogénesis de la osteomalacia cada vez se dilucida mejor, siendo la mayoría de los casos debidos al depósito de aluminio, la patogénesis de la enfermedad de bajo recambio no asociada a depósito de aluminio es todavía poco comprendida.

La osteomalacia (OM) es una de las formas de presentación frecuente de la OR en pacientes con falla renal terminal. Este trastorno se caracteriza por una baja tasa de recambio óseo, defectos en la mineralización ósea y la acumulación de material osteoide (matrix ósea). El tipo de osteomalacia asociado a la falla renal difiere del presentado clásicamente por la deficiencia de la vitamina D y el papel del calcitriol en este tipo de trastorno es menos claro. La causa más común de osteomalacia es el depósito de aluminio y otros metales pesados asociados al tratamiento de la falla renal terminal. Este tipo de intoxicación origina un defecto en la mineralización y en la diferenciación de los osteoblastos alterando de esta forma la conformación de la matrix ósea. La intoxicación por Al y otros metales también afecta el normal funcionamiento de los osteoclastos. La incidencia de osteomalacia ha dis-

minuido con la eliminación de la exposición de Al en pacientes con falla renal terminal. Igualmente la exposición a hierro, independiente o en combinación con Al, también puede causar osteomalacia. El hecho que la osteomalacia no haya desaparecido completamente luego de remover la exposición al Al, plantea la posibilidad que otros factores estén implicados en el desarrollo de la osteomalacia en pacientes con falla renal terminal, por ejemplo una disminución de calcitriol. La acumulación de lo material osteoide y la disminución del recambio óseo resultan en el desarrollo de un esqueleto bastante frágil. Pacientes con osteomalacia presentan a menudo diferentes deformidades esqueléticas, dolor óseo, fracturas y marcada debilidad musculoesquelética. Cuando la OM se produce por depósito de Al es refractaria al tratamiento con vitamina D.

ENFERMEDAD ÓSEA ADINÁMICA

La incidencia de la enfermedad ósea adinámica se ha incrementado en los últimos años. Aunque en algunos pacientes se puede encontrar antes del inicio de la diálisis (37, 38), la mayoría de los casos se presentan en pacientes que se encuentran en diálisis, especialmente en aquel subgrupo que recibe diálisis peritoneal (39, 40, 41). Parece que el principal factor involucrado en la disminución de la formación ósea es el desarrollo de hipoparatiroidismo relativo. Aunque en estos pacientes se encuentra un nivel de PTH mayor al encontrado en pacientes con función renal normal, los pacientes con enfermedad adinámica tienen niveles de PTH significativamente más bajos comparado con otros tipos de osteodistrofia renal (42, 43). Un grupo de factores contribuyen a este grado de hipoparatiroidismo relativo, tal como un mejor control del fosfato con el uso de quelantes, tratamiento con vitamina D, enfermedad avanzada y la presencia de diabetes mellitus, enfermedad que incluso se ha asociado con bajo recambio óseo incluso en

pacientes sin falla renal crónica. Adicionalmente es posible que otros factores en el entorno urémico, tal como alteraciones en citoquinas y factores de crecimiento, pueden directamente contribuir a la disminución la formación ósea y la disminución en la función osteoblástica (44).

La patogénesis de la enfermedad ósea adinámica es poco conocida. Esta enfermedad es más común en pacientes con falla renal crónica que no presentan hiperparatiroidismo secundario, probablemente como resultado de un exceso de tratamiento con calcio y vitamina D, o por presentar diabetes mellitus o intoxicación con aluminio. El uso de diálisis peritoneal también ha sido relacionada con este tipo de OR, dado que la transferencia de calcio del dializado es mayor con este tipo de diálisis comparado con la hemodiálisis. La mayor supresión de la PTH que se aprecia con este tipo de diálisis también es un factor contribuyente. De esta forma, la secreción de PTH puede ser útil para mantener un balance normal de formación ósea y evitar así enfermedad por bajo recambio óseo en pacientes con falla renal terminal. La presencia de enfermedad ósea adinámica en pacientes con falla renal terminal que presentan una función paratiroidea normal sugiere que la producción de uno o más supresores de la formación ósea se encuentra aumentada, o que la producción de otros promotores de la formación ósea se encuentra alterada. Adicionalmente, se considera puede existir una deficiencia de un factor de formación ósea, p.ej. la proteína osteogénica-1 /también conocida como proteína morfogenética del hueso-7, el cual es un potente diferenciador de los osteoblastos y que es producida por las células de los del epitelio tubular renal. La deficiencia de este factor crítico conlleva a una mayor necesidad de PTH. Otro importante factor que contribuye al desarrollo de osteopenia en la falla renal terminal es el hipogonadismo (45). Tanto en mujeres como en hombres la concentración de esteroides gonadales tiende a ser baja, como resultado de una compleja alteración de factores

endocrinos y no endocrinos. Estos factores incluyen una disminución en la secreción de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y aumento en la secreción de prolactina teniendo como resultado anovulación, amenorrea, oligomenorrea, infertilidad, disfunción eréctil, pérdida de la libido, oligospermia y ginecomastia, entre otras.

La observación de pacientes con enfermedad ósea adinámica indica que esta enfermedad se encuentra asociada a un incremento en el riesgo de fractura, comparado con la población general; así mismo se ha identificado un aumento en el riesgo de mortalidad, comparado con otros tipos de OR. Adicionalmente en la enfermedad ósea adinámica se aprecia una disminución en la habilidad del hueso para incorporar calcio, lo que contribuye en parte con el estado de hipercalcemia que se observa frecuentemente en esta enfermedad.

IMAGENOLOGÍA EN OSTEODISTROFIA RENAL: HIPERPARATIROIDISMO (OSTEÍTIS FIBROSA QUÍSTICA)

Con el aumento de la actividad osteoclástica debido al hiperparatiroidismo secundario, se presenta un aumento de la resorción ósea en diferentes sitios del esqueleto. La resorción ósea afecta las superficies del hueso y puede ser subperiosteal, intracortical, endosteal, trabecular, subcondral, subligamentosa y subtendinosa. La resorción subperióstica más temprana se puede observar en el aspecto radial de las falanges medias del segundo y tercer dedo de las manos, los cuales son sitios de presentación característicos de la enfermedad y sirven no solo para el diagnóstico sino también para monitorizar el tratamiento (Figura 1). En muchos casos la demostración de las alteraciones vistas en la OR requieren del uso de técnicas especiales de radiología como el uso de placas industriales, radiología digital, macrorra-



Figura 1.

Radiografía de manos. Se observa una osteopenia generalizada con adelgazamiento de la cortical, incremento de la resorción ósea a nivel subperióstico y subendóstico, especialmente en las falanges medias.

diografía o magnificación óptica (46, 47, 48). La resorción subperióstica produce una pérdida de la definición de la cortical, progresando posteriormente a una completa pérdida de la cortical con o sin acrosteolisis.

A menudo esta resorción subperióstica se acompaña con resorción osteoclástica dentro de los canales Haversianos y resorción endosteal, lo que induce defectos en el contorno de la cortical interna. En casos avanzados puede alterarse la apariencia del hueso trabecular. La manifestación más típica de esto es la imagen de "sal y pimienta" que se puede observar en la bóveda craneana por resorción del hueso trabecular (Figura 2).

La resorción del hueso subcondral puede afectar diferentes articulaciones, especialmente en región sacroilíaca, articulación esternoclavicular, acromioclavicular, sínfisis púbica y en discos intervertebrales. Los cambios radiológicos en articulación sacroilíaca pueden ser semejar una espondilitis

anquilosante, incluso de forma simétrica, incluyendo aumento del espacio articular y áreas de erosión ósea rodeada de osteosclerosis.

La resorción de hueso subligamentario y subtendinoso se presenta en múltiples sitios, especialmente en tuberosidad del isquion, trocánteres femorales e inserción de ligamento coracoclavicular. La formación de hueso perióstico se puede encontrar en pacientes con hiperparatiroidismo avanzado afectando el metatarso, fémur, pelvis, húmero, radio y cúbito, metacarpo y falanges, mostrando una zona hiperluciente entre el nuevo hueso perióstico y la corteza subyacente.

La presencia de osteoclastomas (tumores pardos) representa cavidades dentro del hueso caracterizadas por excesiva resorción osteoclástica, acumulación de tejido fibroso, necrosis y licuefacción. Aunque cualquier hueso puede ser afectado, se observa con mayor frecuencia en los huesos de la pelvis, costillas, fémur y huesos de la cara. Con frecuencia estos tumores pardos se presentan con otras características de hiperparatiroidismo.



Figura 2.

Radiografía de cráneo. En pacientes con hiperparatiroidismo se presenta aumento de la resorción ósea en huesos planos conformando la característica imagen de "Sal y Pimienta".

Radiológicamente estos tumores se presentan como lesiones líticas, bien demarcadas.

Igualmente osteosclerosis se encuentra con frecuencia y se debe a excesiva producción de hueso por osteoblastos como producto de la misma resorción ósea o bien como resultado de un incremento en la mineralización de la matrix osteoide (49).

La esclerosis ósea afecta diferentes huesos pero con mayor frecuencia compromete el esqueleto axial. Uno de los hallazgos más típicos es la presencia de osteosclerosis localizada debajo de las placas terminales de los cuerpos vertebrales con una densidad normal de la parte media (aparición de "jersey arrugado" o "*rugger jersey*") (Figura 3).

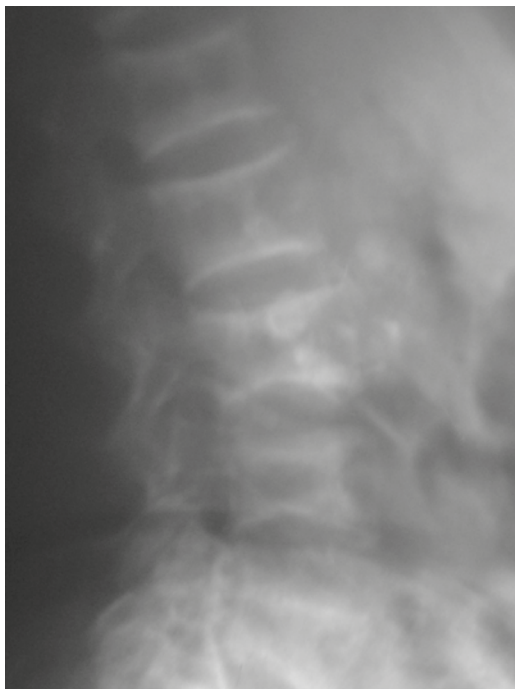


Figura 3.

Radiografía de columna vertebral. Aumento de la densidad ósea en el borde inferior y superior de las vértebras, configurando la típica imagen de "Rugger Jersey".

En casos de falla renal crónica con hiperparatiroidismo mal controlado se puede presentar un crecimiento y funcionamiento autónomo de las paratiroides conformando un hiperparatiroidismo terciario, el cual tiene un comportamiento similar al primario (Figura 4).



Figura 4.

Ecografía de paratiroides. Presencia de hipertrofia de paratiroides en casos de hiperparatiroidismo terciario.

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

En osteomalacia la relación entre material osteoide y mineralización aumenta considerablemente llevando a una alteración ósea cualitativa (osteomalacia en adultos y raquitismo en niños). Los signos radiológicos de la OM son discretos en comparación con los del hiperparatiroidismo observado en la osteítis fibrosa (50). En la OM la densidad mineral ósea está disminuida, con adelgazamiento del hueso cortical (Figura 5). La presencia de zonas de Looser-Milkman, las cuales son pseudofracturas que se encuentran en la parte medial del hueso femoral, la rama del pubis, ilion, escápula, costillas o acromion son lesiones poco frecuentes pero patognomónicas de la enferme-

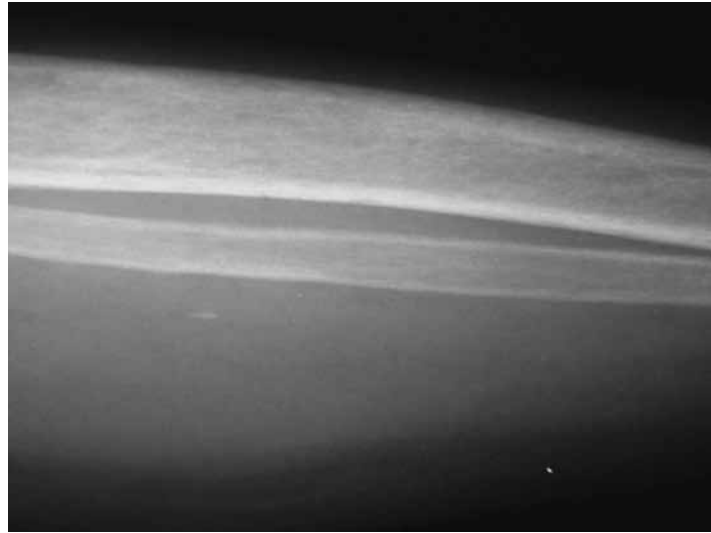


Figura 5.
Radiografía de cúbito y radio. Osteopenia importante con un incremento de la actividad resortiva subperióstica y subendóstica y severo adelgazamiento de la cortical.

dad (Figuras 6 y 7). Estas zonas representan un área de material osteoide no mineralizado y son vistas como líneas hiperlúcidas perpendiculares a la corteza, frecuentemente simétricas en localización sin atravesar la totalidad del hueso, a menos que una fractura real se haya presentado allí (51). El raquitismo se presenta en el esqueleto aún inmaduro y refleja la alteración en la osificación endocondral. Radiológicamente se observa osteopenia con adelgazamiento y –en ocasiones– arqueamiento de los huesos largos. Otras características son el ampliamiento de las placas de crecimiento con desmineralización y desorganización de las metáfisis. Estas anomalías son más evidentes en zonas de crecimiento (muñecas, rodillas, fémur proximal, tibia distal y en la parte anterior de las costillas [Rosario raquítico]). Adicionalmente se puede ver deslizamiento epifisiario, así como diferentes deformidades de los huesos que resultan en genu valgum, genu varum, coxa valga, coxa vara y/o surco de Harrison en la caja torácica (52).



Figura 6.
Radiografía de pelvis. Osteopenia generalizada con adelgazamiento importante de la cortical de los huesos y pérdida de las trabeculaciones, simulando una coxa vara.



Figura 7.
Radiografía de pelvis. Imagen característica de pseudofractura o zona de Looser-Milkman (Flecha).

DIAGNÓSTICO

Una variedad de pruebas pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con sospecha de OR. En este grupo se incluyen el calcio sérico, el fósforo, la PTH y la fosfatasa alcalina (total o específica del hueso), así como estudios de imágenes, la prueba de deferoxamina (en sospecha de OM) y la biopsia del hueso.

- Concentración de PTH intacta (iPTH)= El nivel de iPTH es útil para identificar y predecir severidad del hiperparatiroidismo. No obstante, como valor aislado (especialmente si está solo moderadamente elevado), no se correlaciona bien con hallazgos histológicos (53, 54). De este modo se considera que el nivel de iPTH es generalmente insuficiente para identificar un subtipo en especial de OR (55). En general se considera que un valor de iPTH menor a 100pg/mL disminuye en gran medida la posibilidad de presentar osteítis fibrosa quística y aumenta la probabilidad de enfermedad ósea adinámica. Así mismo, un nivel de iPTH mayor a 450pg/mL se encuentra asociado típicamente con osteítis fibrosa quística o enfermedad ósea mixta. Niveles intermedios pueden estar asociados con osteomalacia, formas mixtas o simplemente inespecíficos. No obstante, en un estudio que reunió cerca de 1000 pacientes en diálisis, la incidencia de fractura de cadera aumentó entre 14 y 17 veces, comparado con la población general, cuando la iPTH era menor de 200pg/mL (56). Aunque no se confirma por biopsia, tales valores probablemente se encuentran asociados en mayor medida a enfermedad ósea adinámica.

El desarrollo de nuevas técnicas inmunoradiométricas de segunda y tercera generación que permiten discriminar entre la biológicamente activa PTH 1-84 y otras proteínas inactivas (a diferencia de la medición de PTH intacta), ofrece la posibilidad de estandarizar mejor los resultados. Aunque

estas mediciones pueden ser mejores, es importante reconocer que prácticamente todos los datos de OR provienen de ensayos de primera generación que determinan iPTH (57, 58, 59).

- Fosfatasa alcalina= La fosfatasa alcalina (total u ósea específica) provee información de la formación ósea mediada por osteoblastos, especialmente cuando se toma en conjunto con la medición de PTH (60). La combinación de una baja concentración de PTH y fosfatasa alcalina es sugestiva de un trastorno de baja remodelación (61). Por el contrario, el aumento combinado de PTH y fosfatasa alcalina favorece la probabilidad de presentar una enfermedad de alto recambio óseo como la osteítis fibrosa quística o formas mixtas de enfermedad ósea. En la osteomalacia igualmente se encuentra un aumento en la fosfatasa alcalina, no asociada con elevaciones importantes de PTH.

Aunque se presume que la fosfatasa alcalina específica del hueso puede ser de mayor utilidad que la fosfatasa alcalina total, algunos expertos sugieren que la medición de fosfatasa alcalina es adecuada en la medición de formación ósea (4).

- Test de deferoxamina= La prueba de deferoxamina ha sido propuesta como un método diagnóstico para detectar o excluir enfermedad relacionada con depósito de aluminio (OM). En general se considera que una baja prueba de deferoxamina en el contexto de iPTH elevada hacen que una enfermedad como OM sea muy poco probable (62, 63).
- Biopsia de hueso= La biopsia de hueso es el estándar de oro para establecer el tipo de OR, dado que una combinación de parámetros bioquímicos no es suficientemente preciso. No obstante, existe controversia sobre las indicaciones para realizar la biopsia. En general se ha empleado para establecer el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica en pacientes sintomáticos con iPTH menor a 100pg/mL;

determinar la extensión de la acumulación de aluminio previo a la terapia de quelación con deferoxamina. Al respecto de esto existe bastante controversia (64). Ocasionalmente se realiza biopsia de hueso o sinovia para establecer el diagnóstico de amiloidosis relacionada a la diálisis (por depósito de B2-microglobulina).

La National Kidney Foundation ha publicado guías acerca de la realización de biopsia ósea (4).

Aunque se propone que la biopsia ósea no es necesaria en la mayoría de casos, puede ser considerada en pacientes con falla renal terminal en las siguientes situaciones:

- Fracturas sin trauma aparente.
- PTH intacta entre 100 y 500pg/mL asociadas a hipercalcemia inexplicada, dolor óseo severo o aumento inexplicado de fosfatasa alcalina
- Sospecha de enfermedad por depósito de aluminio.
- Inconsistencias entre parámetros bioquímicos, con el objetivo de identificar subtipo de OR.
- Previo al inicio de terapia con bifosfonatos.

Técnica= Usualmente la biopsia de hueso se obtiene de la cresta ilíaca luego de la administración de tetraciclina (doble marcaje con tetraciclina) para determinar la tasa de formación ósea (65). Preferiblemente se utiliza una muestra transcortical con un trocar de 8 mm. La muestra de hueso debe tener una tinción especial para aluminio de hierro y ser leído solamente por un patólogo experimentado.

Sistema de clasificación TMV – Para clarificar la interpretación de la biopsia de hueso, la National Kidney Foundation (NKF) publicó en el 2006 un documento que sugiere la caracterización de la biopsia de hueso en tres descripciones histológicas, así T= (turnover) recambio; M= mineralización y V= volumen (4). La tasa de recambio puede ser baja, normal o alta; la mine-

ralización puede ser normal o anormal y el volumen puede ser bajo, normal o alto.

En conclusión el reconocimiento de la OR parte de la sospecha que se debe tener en todo paciente que curse con falla renal terminal, así como de algunas alteraciones bioquímicas y las características radiológicas. La biopsia ósea es determinante para identificar con precisión el subtipo de OR. Pacientes con enfermedad adinámica ósea usualmente presentan una densidad ósea normal o disminuida, una elevación discreta de fosfatasa alcalina con hipercalcemia y una concentración de PTH relativamente normal. En la biopsia se aprecia una ausencia de actividad remodeladora y de depósitos de aluminio. Una elevación de la PTH puede ser útil para discriminar entre osteítis fibrosa o formas mixtas respecto a la enfermedad ósea adinámica, pero no presenta ninguna correlación con la histología. En la osteítis fibrosa lo que predomina es un valor elevado de PTH y fosfatasa alcalina. Así mismo, en osteomalacia se aprecia una marcada elevación en la concentración de fosfatasa alcalina con un valor relativamente normal de PTH, asociado a altos niveles de aluminio u otros metales pesados. En todos los casos, la biopsia de hueso es el medio más preciso para determinar el subtipo de OR. No obstante, en los últimos años ha disminuido la realización de biopsias de hueso debido a que es un procedimiento doloroso y que un adecuado conocimiento del conjunto de alteraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas pueden servir de base para predecir algún subtipo de OR en particular.

TRATAMIENTO

En general los elementos más utilizados tanto de forma preventiva como terapéutica son las sales de calcio, los quelantes de fósforo (basados o no en calcio), análogos de la vitamina D y de forma más reciente sensibilizadores de calcio (cinacalcet). Dado que el tratamiento de la OR varía de

acuerdo al subtipo específico se debe tener un adecuado conocimiento del mismo y una precisión sobre la enfermedad de base.

Los objetivos del tratamiento son controlar de forma adecuada el nivel sérico de fosfato, calcio, PTH y vitamina D, entre otros.

CONTROL DEL FOSFATO SÉRICO

En este aspecto es fundamental una baja dieta en fósforo en el tratamiento de la enfermedad renal crónica, dado que es la mejor forma de mantener en equilibrio el balance del fosfato. El uso de quelantes de calcio tomados con las comidas reduce de forma adicional la ingesta de fósforo. Los quelantes de fósforo pueden dividirse en aquellos basados en calcio y los que no. Tradicionalmente los más utilizados han sido los basados en calcio como el carbonato de calcio, los cuales son útiles pero deben ser empleados con precaución por el riesgo de llevar al paciente a hipercalcemia y aumento del producto calcio x fósforo. El aluminio es un excelente quelante de fósforo y fue utilizado durante mucho tiempo para tal fin, pero dado su potencial de depositarse en el hueso y producir OM se ha suspendido su uso. Recientemente otros quelantes de fósforo no basados en calcio se han empleado con éxito. Entre ellos se tiene mayor experiencia con el sevelamer el cual es útil para quelar calcio y por ser no basado en calcio, es de utilidad especial en aquellos pacientes con hipercalcemia o que presenta un elevado producto calcio x fósforo. El carbonato de lantano es otro quelante que ha sido evaluado demostrando resultados satisfactorios como quelante de calcio, manteniendo un producto calcio x fósforo equilibrado.

SEVELAMER

El problema que representan los quelantes de fosfato que contienen calcio, aluminio o magnesio llevó a la búsqueda de diferentes compuestos

que pudieran ligar fosfato. Uno de estos compuestos es el sevelamer (Renagel®), el cual consiste de un polímero catiónico que se une al fósforo a través de un mecanismo de intercambio iónico. Esta molécula es no-absorbible y carece de calcio y aluminio.

Diferentes estudios han evaluado su efectividad (66, 67, 68, 69). En uno de ellos, el estudio prospectivo "Treat-To-Goal" que incluyó 200 pacientes en hemodiálisis aleatorizados a recibir sevelamer o quelantes de fósforo basados en calcio se encontraron los siguientes resultados luego de un año de seguimiento (70):

- Un adecuado control del fosfato con ambos tratamientos.
- Menor incidencia de hipercalcemia (5 vs 16%), disminución de niveles de PTH (30 vs 57%) y una reducción significativa en los niveles de colesterol LDL y proteína C reactiva, observada en el grupo que recibió sevelamer.

CARBONATO DE LANTANO

El carbonato de Lantano (Fosrenol®) inhibe la absorción de fosfato al formar un complejo fósforo-lantano altamente insoluble por lo cual es útil en la reducción del fósforo sérico y del producto Ca x P en pacientes con falla renal terminal (71, 72). Interesantemente, en un estudio que evaluó 105 pacientes con falla renal crónica que recibieron carbonato de lantano durante 4 a 5 años, no se observó un aumento en la concentración de este elemento.

CONTROL DE CALCIO SÉRICO

Un estado de malabsorción de calcio es muy común en pacientes con falla renal crónica debido a la deficiencia de calcitriol. Es necesario mantener una adecuada concentración de calcio dado que su disminución estimula la secreción de PTH. Un balance positivo de calcio se aprecia con mayor

frecuencia en pacientes tratados mediante diálisis peritoneal continua, lo que sumado a una mayor remoción de fósforo, produce una inhibición más efectiva de la secreción de PTH e hiperparatiroidismo aunque a expensas de un mayor riesgo de enfermedad ósea adinámica. En situaciones de hipocalcemia el uso de calcio suplementario es la elección, el cual a diferencia de su uso como quelante debe ser dado en el intermedio de las comidas (73). El uso de análogos de vitamina D también permite mejorar la concentración de calcio pero deben ser usados con precaución especialmente en pacientes con hiperfosfatemia, con PTH normal o discretamente elevada o con alto riesgo de desarrollar enfermedad ósea adinámica. En todos los casos se debe vigilar que el producto calcio x fósforo se mantenga en un rango normal.

USO DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D

El uso de calcitriol y otros análogos de la vitamina D (alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciferol, falecalcitrol y 22-oxacalcitriol) ha sido ampliamente evaluado en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Estos agentes disminuyen el dolor óseo, mejoran las características histológicas y suprimen la secreción de PTH por dos mecanismos, el primero a través del aumento del calcio sérico y, el segundo directamente a través de inhibir la transcripción génica de la PTH (74). Dado que la vitamina D aumenta la absorción a nivel intestinal del calcio y en menor medida del fósforo, uno de los mayores riesgos de esta terapia es el desarrollo de hipercalcemia e hiperfosfatemia, lo que se refleja en un aumento del producto calcio x fósforo y mayor riesgo de calcificación extraesquelética. El uso de calcitriol intermitente bien sea oral o endovenoso es quizá el medio más efectivo para suprimir la secreción de la PTH (75). Dado que la vitamina D suprime la secreción de PTH y por consiguiente la proliferación de osteoblastos, estos agentes

no deben ser empleados en el manejo de la enfermedad ósea adinámica. El uso de estos agentes de forma preventiva en estadios más tempranos de la falla renal terminal, ha demostrado ser útil para prevenir el desarrollo de OR (76). No obstante, a pesar de ser una terapia de uso frecuente en nefrología, un metaanálisis reciente que evaluó el papel de la vitamina D en pacientes con falla renal crónica, no encontró una reducción consistente en los niveles de PTH, especialmente con el uso de los análogos más antiguos (77). El impacto de este estudio está por determinarse.

USO DE AGENTES SENSIBILIZADORES DE CALCIO

El hidroclicorato de cinacalcet (Sensipar®) es un agente calcimimético, el primero de una nueva clase farmacológica que modula la acción del receptor de membrana sensible al calcio (CaSR, del inglés calcium-sensing receptor) localizado en las células de la glándula paratiroides (78). Este receptor se encuentra también localizado en los túbulos renales y en otras partes del organismo. La activación del CaSR, bien sea por el calcio o por un agente calcimimético, reduce la secreción de PTH, lo que se traduce en disminución de la resorción ósea y una reducción concomitante del nivel sérico de calcio y fósforo (79, 80, 81).

El cinacalcet ha sido aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con falla renal terminal (en diálisis) en adultos, siendo ideal en pacientes con PTH elevada (mayor a 300pg/mL) que presenten un elevado producto calcio x fósforo (82).

REFERENCIAS

1. Albright F, Drake TG, Sulkowitch HW: Renal osteitis fibrosa cystica: Report of case with discussion of metabolic aspects. *Johns Hopkins Medical Journal* 1937;60:377. Pappenheimer AM: Effect of an experimental reduction of kidney substance upon parathyroid glands and skeletal tissue. *J Exp Med* 1936; 64:965.

2. Follis RHJ, Jackson DA: Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults. *Johns Hopkins Medical Journal* 1943;72:232.
3. Pappenheimer AM: Effect of an experimental reduction of kidney substance upon parathyroid glands and skeletal tissue. *J Exp Med* 1936; 64:965.
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945.
5. Reiss E, Canterbury JM, Kanter A: Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1969;124:417-422.
6. Malluche H, Ritz E, Lange H: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976;9:355-362.
7. Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:229-236.
8. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-2540.
9. Bricker NS: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the "trade-off hypothesis". *N Engl J Med* 1972;286:1093-1099.
10. Tanaka Y, Deluca HF: The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 1973;154:566-574.
11. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11:970-976.
12. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 1985; 117:2114-2119
13. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Suppression by 1,25(OH)2D3 of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986; 119:2864-2866.
14. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986;78:1296-1301.
15. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, et al. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990;86:1968-1975.
16. Korkor AB: Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 1987;316:1573-1577.
17. Merke J, Hügel U, Zlotkowski A, et al. Diminished parathyroid 1,25(OH)2D3 receptors in experimental uremia. *Kidney Int* 1987; 32:350-353.
18. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, et al. 1,25-(OH)2D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 1989;35:19-23.
19. Mackey SL, Heymont JL, Kronenberg HM, Demay MB. Vitamin D receptor binding to the negative human parathyroid hormone vitamin D response element does not

- require the retinoid \times receptor. *Mol Endocrinol* 1996;10:298-305.
20. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.
21. Bellorin-Font E, Martin KJ, Freitag JJ, et al. Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:499-507.
22. Brown EM, Brennan MF, Hurwitz S, et al. Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: Distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:267-275.
23. De Cristofaro V, Colturi C, Masa A, et al. Rate dependence of acute PTH release and association between basal plasma calcium and set point of calcium-PTH curve in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1214-1221.
24. Borrego MJ, Felsenfeld AJ, Martin-Malo A, et al. Evidence for adaptation of the entire PTH-calcium curve to sustained changes in the serum calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:505-513.
25. Indridason OS, Heath 3rd H, Khosla S, et al. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50:1663-1671.
26. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphism affects the parathyroid response to moderate hypercalcemic suppression in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2002;57:131-135.
27. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-1443.
28. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51:328-336.
29. Kifor O, Moore Jr FD, Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1598-1606.
30. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55:1284-1292.
31. Massry SG, Tuma S, Dua S, Goldstein DA. Reversal of skeletal resistance to parathyroid hormone in uremia by vitamin D metabolites: Evidence for the requirement of 1,25(OH)2D3 and 24,25(OH)2D3. *J Lab Clin Med* 1979; 94:152-157.
32. Somerville PJ, Kaye M. Resistance to parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites. *Kidney Int* 1978; 14:245-254.
33. Galceran T, Martin KJ, Morrissey JJ, Slatopolsky E. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int* 1987;32:801-807.

34. Hruska KA, Teitelbaum S. Renal osteodystrophy. *N Eng J med* 1995;333:166-174.
35. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994;55:287-99.
36. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 1992;13:66-80.
37. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;47:1434-1442.
38. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:517-523.
39. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;44:1071-1077.
40. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43:436-442.
41. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990;38:193-211.
42. Cohen-Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, et al. Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: A new type of osteopathy due to overtreatment?. *Bone* 1992; 13:1-5.
43. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:813-819.
44. Gonzalez EA. The role of cytokines in skeletal remodelling: Possible consequences for renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:945-950.
45. Lindberg J. The effects of hypogonadism and kidney failure on renal osteodystrophy. *Contemp Dialysis Nephrol* 1994;15:22-33.
46. Roe S, Cassidy MJ. Diagnosis and monitoring of renal osteodystrophy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(6):675-681.
47. Dragani M, Panissa A, Delle Monache C, Guglielmi G, Amoroso L, Spisni C. Comparison of mammographic and industrial films in dialysis patients. *Radiol Med* 2000;99(5):374/82.
48. Buckland-Wright JC, Bradshaw CR. Clinical applications of high definition microfocal radiography. *Br J Radiol* 1989;62:209/17.
49. Resnick D, Niwayama G. Parathyroid disorders and renal osteodystrophy. In: Resnick D, Niwayama G, editors. *Diagnosis of bone and joint disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:2012-75.
50. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthrit Rheum*

- 1999;28(5):287-304.
51. McKenna MJ, Kleerekoper M, Ellis BI, Rao DS, Parfitt AM, Frame B. Atypical insufficiency fractures confused with Looser's zones of osteomalacia. *Bone* 1987;8:71-78.
52. Barrett IR, Papadimitriou DG. Skeletal disorders in children with renal failure. *J Pediatr Orthop* 1996;16(2):264-72.
53. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:558.
54. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:145.
55. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005; 63:284.
56. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115.
57. Goodman WG, Juppner H, Salusky IB, Sherrard DJ. Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2003; 63:1.
58. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, et al. PTH 1-84 and PTH 7-84; in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:348.
59. Reichel H, Esser A, Roth HJ, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:759.
60. Urena P, de Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55:2141.
61. Urena P, Hruby M, Ferreira A, et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:506.
62. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3):S1.
63. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Deferoxamine test and PTH serum levels are useful not to recognize but to exclude aluminum-related bone disease. *Nephron* 1992; 61:151.
64. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Dial* 2000; 13:152.
65. Hodgson, SF. Skeletal remodeling and renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 1986;6:42.
66. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:66.
67. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and in-

- tact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2303.
68. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51:18
 69. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:694.
 70. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.
 71. Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: A new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:96.
 72. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100:c8.
 73. Indridason, OS, Quarles, LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Durham Renal Osteodystrophy Study Group. Kidney Int* 2000; 57:282.
 74. Silver J, Naveh-Manly T, Mayer H, et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo by the rat. *J Clin Invest* 1986; 78:1296.
 75. Rasmussen H, Bordier P, Kurokawa K, et al. Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis. *Am J Med* 1974; 56:751
 76. Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139:4391.
 77. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, et al. Meta-analysis: Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2007;147:840-853
 78. Nemeth, EF, Bennett, SA. Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents (editorial). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1923.
 79. Goodman, WG, Frazao, JM, Goodkin, DA, et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58:436.
 80. Lindberg, JS, Moe, SM, Goodman, WG, Coburn, JW. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63:248.
 81. Szczech, LA. The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: results of recent clinical trials. *Kidney Int Suppl* 2004:S46.
 82. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350:1516.

CAPÍTULO XI RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL X (XLH)

INTRODUCCIÓN

El crecimiento y desarrollo del esqueleto requiere adecuada suplencia de calcio y fosfato, y la deficiencia de estos minerales resulta en un deterioro de la mineralización ósea. Los defectos genéticos que llevan a la disminución de la reabsorción tubular de fosfato y la hipofosfatemia crónica son las causas más comunes de raquitismo heredado.

En este capítulo se presenta un enfoque práctico para el diagnóstico diferencial de desórdenes hipofosfatémicos heredados junto a la osteomalacia inducida por tumor (una forma adquirida), profundizando sobre el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y se presenta la descripción de una familia con este diagnóstico.

Dentro de los síndromes hipofosfatémicos encontramos cuatro variantes, a saber: raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH del inglés X-linked hypophosphatemic rickets), raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR del inglés autosomal dominant hypophosphatemic rickets), la osteomalacia inducida por tumor (TIO del inglés tumor-induced osteomalacia) y el raquitismo hipofosfatémico hereditario con

hipercalciuria (HHRH del inglés hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria) (1, 2).

En sus características **químicas**, los niveles de calcio sérico son normales, excepto en el HHRH que puede estar normal o elevado, el calcitriol característicamente se encuentra normal y algunas veces bajo, y elevado en el HHRH; la PTH está normal o ligeramente elevada en el XLH y TIO, normal en ADHR y suprimida en el HHRH. En todos el máximo tubular para el fosfato en relación a la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) se encuentra disminuido, la calciuria es normal, menos en HHRH que se encuentra elevada (1-5).

En las características **clínicas** también hay diferencias, el XLH es la forma más frecuente, los defectos dentarios solo se presentan en el XLH (defectos de la dentina y abscesos) y en ADHR (abscesos dentarios); la debilidad muscular es mínima en XLH, prominente en TIO y presente en ADHR y HHRH. En cuanto a la **herencia** el XLH es dominante ligada a X, el ADHR es autosómica dominante, la TIO está asociada a tumor y el HHRH es autosómica recesiva; la **penetrancia** se describe como completa con expresión variable en el XLH, incompleta en la ADHR y variable en el HHRH. El defecto cromosómico está en el Xp22.1 en XLH, en 12p13 en el ADHR y desconocido en el HHRH. El **gen** defectuoso en el XLH es el PHEX (Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidase on the X chromosome), en el caso del ADHR y TIO es el FGF-23 (fibroblast growth factor) y desconocido en el HHRH (1-11). Ver Tabla 1.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO A X

El XLH fue descrito por primera vez en el año de 1937 por Albright y cols (12) es el desorden hipofosfatémico heredado más común, repre-

Tabla 1. Características de síndromes hipofosfatémicos

	Ligado a X	Dominante autosómico	Inducido por tumor	Hereditario con hipercalciuria
Prevalencia	1 en 20,000 individuos	Raro	Raro, 120 casos en la literatura	Raro, varios casos esporádicos
Fósforo Sérico	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Calcio Sérico	Normal	Normal	Normal	Normal/alto
1,25(OH) ₂ D ₃	Normal/baja	Normal/ baja	Normal/ baja	Alta
PTH	Normal/alta	Normal	Normal/alta	Suprimida
TmP/GFR	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Calcio Urinario	Normal	Normal	Normal	Elevado
Defecto dental	Defecto dentina, abscesos dentales	Abscesos dentales	Ninguno	Ninguno
Debilidad muscular	Mínima	Presente	Prominente	Presente
Herencia	Dominante ligada a X	Autosómica dominante	Asociada a tumor	Autosómica recesiva
Penetrancia	Completa con expresión variable	Incompleta, ataque retardado, reversión		Variable
Cromosoma	Xp22.1	12p13	Adquirido	Desconocido
Defecto	PHEX	FGF-23	Excesivo FGF-23 (¿y otras proteínas fosfatúricas?)	Desconocido. NPT1 y NPT2 eliminados como genes candidatos

sentando el 80% de los casos, es un desorden hereditario dominante ligado al X con poco o ningún efecto de dosis genética con una prevalencia de 1: 20.000, antiguamente llamado raquitismo resistente a la vitamina D o hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1-4).

FISIOPATOLOGÍA

La hipofosfatemia ocurre como consecuencia de una reabsorción tubu-

lar renal de fósforo inorgánico disminuida, el máximo tubular para el fosfato en relación a la tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) se encuentra reducido (1, 2). El XLH es causado por mutación en el gen PHEX, el cual codifica para una metaloproteasa, la M13 (13). Se ha descrito un factor humoral como la causa de pérdida renal de fosfato a partir de observaciones hechas en ratones (14) y también por la evidencia mostrada luego de transplantar pacientes con insuficiencia renal crónica con XLH y recurriendo inmediatamente la fosfaturia (15). El origen de tal factor circulante es desconocido pero de los estudios en modelos animales se ha sugerido que el osteoblasto puede producir el factor (16, 17). Además se ha sugerido la presencia de un daño intrínseco en el osteoblasto que contribuiría a la enfermedad ósea en el XLH (1). Evidencias adicionales sugieren que la mutación del gen PHEX produce un depósito y expresión anormal de la matriz ósea (18). El defecto en el osteoblasto y la evidencia de un factor humoral han llevado a la hipótesis que el defecto óseo intrínseco lleva a la liberación de factores humorales que afectan la mineralización ósea, la síntesis de calcitriol y la absorción tubular de fosfato (1).

El PHEX, localizado en Xp22.1, codifica a la endopeptidasa de membrana (Znmetaloproteasa), llamada Phex, la cual es expresada principalmente en el hueso y los dientes. Se ha definido recientemente que esta enzima integra varios procesos que manejan los niveles de fosfato y actúa sobre la síntesis y/o degradación del FGF-23, así, un incremento en la enzima Phex incrementaría la inactivación del FGF-23 y aumentaría la reabsorción de fósforo.

Las mutaciones del gen PHEX vista en el XLH se asocian con una disminución o ausencia de la función de Phex, que se traduce en un aumento de la acciones del FGF-23 inhibiendo la inactivación de las proteínas cotransportadoras de fosfato sodio dependiente (NaPiT-II), traduciéndose finalmente en un estado hiperfosfatúrico (1, 19, 20-22).

CLÍNICA

Se caracteriza por presentar una baja estatura, raquitismo con la resultante deformidad en las extremidades inferiores, dolor óseo, fracturas o pseudofracturas, entesopatía (calcificaciones de tendones, ligamentos y cápsulas articulares) e hipoacusia neurosensorial (1-4, 23, 24). Las extremidades inferiores son más severamente comprometidas que las superiores. A diferencia de otros tipos de raquitismos dependientes de vitamina D o de las otras formas de raquitismos hipofosfatémicos, en el XLH la debilidad muscular y la hipotonía están ausentes o son mínimas (25). Frecuentemente, estos pacientes desarrollan osteoartritis, así como también ha sido informada la compresión de médula espinal en adultos no tratados (4). No hay alteración de la función intelectual ni de la expectativa de vida. Adicionalmente, se encuentran niveles aumentados de fosfatasa alcalina (1-4).

La glucosuria también es una de las manifestaciones conocidas del XLH pero su mecanismo subyacente no ha sido completamente dilucidado. Se piensa que los factores hipofosfatúricos circulantes causantes de la enfermedad podrían inhibir el transportador Na-fosfato y el Na-glucosa en las células tubulares renales (26-28). En estudios adicionales se ha sugerido que la ingesta excesiva de glucosa puede inhibir la eficacia del fosfato oral en pacientes con XLH y que los pacientes con glucosuria renal podrían tener un fenotipo más severo (26-28).

Se han encontrado niveles normales o levemente disminuidos de calcitriol en los pacientes con XLH, que se traducirían en niveles normales o discretamente elevados de la tasa de transcripción del gen de la PTH. Independiente del calcio y la vitamina D, los bajos niveles de fosfato deberían resultar en bajos niveles de RNAm de PTH por degradación post-transcripcional. Por ende sería esperado que se encuentren bajos niveles de PTH en los pacientes con XLH. Los niveles normales o levemente aumentados

de la PTH son inapropiados por el grado de hipofosfatemia en pacientes sin tratamiento (29).

IMAGENOLOGÍA

Los pacientes pediátricos presentan cambios radiológicos de raquitismo activo, con excavaciones, engrosamiento y/o desgaste en los extremos metafisarios de los huesos largos. Existe también pérdida de la zona provisional de calcificación y engrosamientos de la placa epifisaria. Las metáfisis presentan una estructura trabeculada (2). El diagnóstico en los primeros meses de vida es difícil, aún en los pacientes con casos familiares. Frecuentemente, los infantes con antecedentes familiares de XLH pueden ser diagnosticados desde los seis meses de vida, basados en los niveles, aumentados de fosfatasa alcalina, y disminuidos en la reabsorción renal de fosfato (9).

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento se hace con suplencia de altas dosis orales de fosfato junto con calcitriol, para evitar el hiperparatiroidismo. Así, se revierte el raquitismo, descienden los niveles de fosfatasa alcalina y la tasa de crecimiento reaparece (2). Sin embargo esta terapia no es la más efectiva y segura (30, 31), en algunas oportunidades no se logra el crecimiento adecuado y a largo plazo el tratamiento está frecuentemente acompañado de hiperparatiroidismo, hipercalcemia, hipercalcemia, o nefrocalcinosis (25, 32, 33). En pacientes sin dolor óseo y enfermedad ósea severa, se debería evitar normalizar los niveles de fosfato con excesivos suplementos de este. La suplementación debería en general no exceder los 100 mg/kg por día, divididos en 4 a 6 dosis; y se debe recomendar una alta ingesta de líquidos. En el inicio se debe comenzar con dosis de 30 mg/kg e incrementar acorde al perfil bioquímico. También es importante no administrar esta medicación

con productos lácteos pues el contenido de calcio propio de estos, altera la absorción intestinal del fósforo. El uso de calcitriol no debe exceder los 50 ng/kg por día y dosis superiores a estas, cuando son necesarias, deben ser utilizadas a corto plazo (34,35). Se ha descrito también, el uso de diuréticos como hidroclorotiazida y amiloride para el tratamiento de la hipercalcemia (36). El tratamiento de pacientes inmobilizados y sintomáticos es más difícil. Ellos podrían necesitar infusiones de fosfato. En estos pacientes los niveles de fosfato deberían aumentarse a un rango normal para la edad y de manera concomitante con calcitriol y suplementos de calcio orales para prevenir un hiperparatiroidismo severo (29).

En caso de hiperparatiroidismo secundario se debe intentar una restricción o abandono temporal de los suplementos de fosfato y/o incrementos temporales de calcitriol pueden disminuir los niveles de PTH. Los pacientes quienes no responden a estas medidas se catalogan como hiperparatiroidismo severo y son potenciales candidatos a paratiroidectomía (29).

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones están relacionadas con el tratamiento pues no es fácil encontrar el balance entre las dosis de fosfato y calcitriol que puede corregir el compromiso clínico sin resultar en hiperparatiroidismo o hipercalcemia. La persistencia de hiperparatiroidismo por largos períodos de tiempo puede llevar a autonomía de la paratiroides, produciendo hiperparatiroidismo terciario, el cual, aunque infrecuente, es severo y puede producir reabsorción ósea intensa, nefrocalcinosis e insuficiencia renal. Un inicio temprano del tratamiento, duración prolongada del mismo, altas dosis de fósforo (100 mg/kg/día) y altos niveles de PTH (400 pg/ml), pueden favorecer la progresión a hiperparatiroidismo terciario (32).

Los pacientes bajo tratamiento pueden presentar nefrocalcinosis in-

tersticial, debido al depósito de fosfato cálcico en las pirámides renales, lo cual debe ser evaluado y seguido con ecografía (37). También es posible la presencia de alteraciones vasculares, no relacionadas con nefrocalcinosis, sino con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario o terciario (33).

MONITOREO

El seguimiento con laboratorios, al inicio del tratamiento debe ser mensual, incluyendo calcio sérico, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina y calcio y creatinina en orina de 24 horas. Una vez obtenidos los objetivos, la evaluación será realizada cada tres meses. Los niveles de PTH se evaluarán cada 6 meses, y la valoración renal con ecografía cada 6 a 12 meses (38).

La dosis del calcitriol debe ser reajustada de acuerdo a los niveles de PTH y la concentración de calcio urinario. Niveles por encima de los límites superiores de PTH implican un aumento en la dosis del calcitriol y/o disminución de la de fosfato. El principal efecto de una dosis excesiva de calcitriol, es la hipercalciuria, definida como excreción urinaria de calcio por encima de 4 mg/kg/día o proporción calcio/creatinina arriba de 0.7 en el primer año de vida o arriba de 0.3 después de este (39). Si existe hipercalciuria, se reduce la dosis del calcitriol.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Se presenta la primera familia observada durante 36 años, donde se analiza la presencia de raquitismo hipofosfatémico y el progreso de la osteoartritis que simulan una espondiloartropatía seronegativa.

Se estudió la familia "B" durante 36 años. C.J. de 68 años, el caso índice, sus 3 hijos (2 gemelos P.B y O.B de 42 años, y uno de 38 años BM) y un hermano (L) fallecido. A todos se les practicaron Rx simple de cráneo,



Figura 1.
Fenotipo paciente masculino.



Figura 2.
Fenotipo paciente femenino.



Figura 3.
Extremidades inferiores displásicas.



Figura 4.
Manos paciente masculino
con cambios de osteoartritis.



Figura 5.
Rx columna lumbosacra que
muestra puentes óseos en los aspectos
laterales de los cuerpos vertebrales,
en articulación sacroilíaca se observa
disminución del espacio con esclerosis
del lado derecho y esclerosis de la
articulación del lado izquierdo.



Figura 6.
RX de pelvis que muestra osteopenia
generalizada, fracturas antiguas de
Looser a nivel de ambos fémures.
Hay deformación en varo de la cabeza
femoral del lado derecho y deformación
en varo diafisaria izquierda.

huesos largos, pelvis, columna, manos y rodillas, estudios de calcio, fósforo en sangre y orina de 24 horas, fosfatasa alcalina total, albúmina, globulina y solo a 2 (C.J.B. y P.B) estudios de PTH y calcitriol.

Los niveles de fósforo oscilaron entre 0.6, 1.8 y 2.0 ($n= 3.0 - 4.5$ mg/dl) y la fosfaturia en orina de 24 horas entre 400 y 1500 mg en 24 horas ($n= 400 - 1300$ mg/dl), los niveles de fosfatasa alcalina oscilaron entre 212 y 4000 (VN 30-50 en 1966). Los niveles de calcitriol y PTH en los pacientes estudiados fueron normales. Se observaron las siguientes características: alteración de la dentina, dientes anchos y deformados, tórax protruído en su cara anterior, codos y puños ensanchados, caderas en aducción y rotación externa, y deformación de miembros inferiores (Figuras 1-4). Los RX son compatibles con osteomalacia en el adulto, con osteopenia, formación de sindesmofitos, parecidos a los que se observan en la espondiloartropatía (Figuras 5 y 6). A partir de los 30 años los pacientes desarrollan una osteoartritis prematura, que es generalizada y progresiva que los lleva a la incapacidad, especialmente para la marcha y de la movilidad de la columna.

Se puede observar entonces, que los síndromes hipofosfatémicos heredados son un grupo de enfermedades muy poco frecuentes y dentro de estas el XLH es el más prevalente (80%). El caso que se presenta constituye un diagnóstico claro de esta entidad, correspondiendo a una forma ligada a cromosoma X y heredado en la descendencia; también es importante llamar la atención en cuanto a la presencia de formación de sindesmofitos con osteopenia, hallazgos que simulan una espondiloartropatía y en la literatura informada se encuentran muy pocos casos similares, la primera referencia es del año 1978, hecha por Nelson y cols (40) quienes describen cuatro casos de osteomalacia con compromiso axial atípico, dentro de los cuales dos simulan una espondilitis anquilosante; posteriormente Reginato y cols (41) en una serie de casos, 26 en total, describen la osteomalacia y sus

manifestaciones osteomusculares, dentro de las cuales solo una simula una espondilitis anquilosante. Finalmente, Akkus y cols describen un caso de osteomalacia en una mujer de 39 años con una sintomatología sugestiva de espondilitis anquilosante, pero al realizar el estudio de laboratorio y de imágenes se pudo confirmar el diagnóstico (42).

Así, ante la presencia de la enfermedad se debe iniciar un estricto control y tratamiento, y vigilancia de la descendencia para determinar la presencia de hipofosfatemia en la edad pediátrica e iniciar su tratamiento, y en caso de mutaciones nuevas se encontrará detención del crecimiento y se debe iniciar el estudio para este tipo de patología, con calcio y fósforo séricos y en orina de 24 horas, niveles de paratohormona, fosfatasa alcalina y estudio radiológico.

CONCLUSIÓN

La compleja interacción entre los componentes del eje metabólico implicado en la homeostasis del fósforo y mineralización ósea han sido mejor entendidos en los últimos años. Sin embargo, muchos pasos de este proceso y los mecanismos de comunicación entre los actores de este delicado sistema aún no han sido completamente clarificados.

Por efecto del gen PHEX se produce una inadecuada degradación / inactivación de un factor fosfatúrico como la fosfatina. Esta hormona produce una represión de la expresión genética del cotransportador NaPiT-II, con la consiguiente pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia, lo que conlleva al raquitismo en los niños y la osteomalacia en el adulto. Es necesario un temprano y adecuado diagnóstico y tratamiento, con un estrecho seguimiento para garantizar un óptimo resultado.

Se describe, entonces, un XLH con osteoartritis temprana, que puede simular una espondiloartropatía seronegativa. Esta es la primera familia descrita en Colombia y en Latinoamérica con 36 años de seguimiento.

REFERENCIAS

1. de Beur SMJ, Levine MA. Molecular pathogenesis of hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2467-73.
2. Carpenter T. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin of North America* 1997;44:443-466.
3. Pronicka E., Popowska E., Rowinska E., et al. Biochemical and DNA markers of X-linked hypophosphatemic rickets: A study of sporadic cases. *J Inher Metab Dis* 1992;15:335-338.
4. Reid IR, Hardy DC, and Murphy WA. X-linked hypophosphatemia: A clinical, biochemical and histopathologic assessment of morbidity in adults. *Medicine* 1989;68:336-352.
5. Drezner MK. Tumor-associated rickets and osteomalacia. In Favus MJ (ed): *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, ed 2. New York, Raven Press, 1993, pp 282-288.
6. Econs MJ, McEnery PT, Lennon F., Speer MC. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is linked to chromosome 12 p13. *J. Clin Invest* 1997;100: 2653-2657.
7. The ADHR Consortium: Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF 23. *Nat Genet* 2000;26:345-348.
8. Shimada T., Mizutani S., Muto T., Yoneya T., Hino R., Takeda S., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500-6505.
9. Moncrieff MW. Early biochemical findings in familial hypophosphatemic hyperphosphaturic rickets and response for treatment. *Arch Dis Child* 1982; 57:70-72.
10. Teider M., Modai D., Samuel R., Arie R., Halabe A., Bab I., Gabizon D., Liberman UA. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985;312:611-617.
11. McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dent* 1991;13:91-96.
12. Albright F., Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *American J Dis Child* 1937;54:529-537.
13. The HYP Consortium. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 1995;11:130-136.
14. Lajeunesse D., Meyer RA, Hamel L. Direct demonstration of a humorally mediated inhibition of renal phosphate transport in the Hyp mouse. *Kidney Int* 1996;50:1531-1538.
15. Morgan JM, Hawley WL, Chenoweth AI, Retan WJ, Diethelm AG. Renal transplantation in hypophosphatemia with vitamin D-resistant rickets. *Arch Intern Med* 1974;134:549-552.

16. Ecarot-Charrier B., Glorieux FH, Travers R., Desbarats M., Bouchard F., Hinek A. Defective bone formation by transplanted Hyp mouse bone cells into normal mice. *Endocrinology* 1998;123:768-773.
17. Rifas L., Dawson LL, Halstead LR, Roberts M, Avioli LV. . Phosphate transport in osteoblasts from normal and X-linked hypophosphatemic mice. *Calcif Tissue Int* 1994;54:505-510.
18. Miao D., Bai X., Dibyendu P., McKee MD, Karapalis AC, Goltzman D. Osteomalacia in Hyp mice is associated with abnormal Phex expression and with altered bone matrix protein. *Endocrinology* 2001;142:926-937.
19. Quarles LD. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest* 2003;112:642-6.
20. Strewler GJ. FGF23, hypophosphatemia, and rickets: has phosphatonin been found? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5945-6.
21. Quarles LD, Drezner MK. Pathophysiology of X-linked hypophosphatemia, tumor-induced osteomalacia, and autosomal dominant hypophosphatemia: a per-PHEXing problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:494-6.
22. Jonsson KB, Zahradnik R., Larsson T., White KE, Sugimoto T., Imanishi Y., et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
23. Polisson RP, Martinez S., Khoury M., Harrell RM, Lyles KW, Friedman N., et al: Calcification of entheses associated with X-linked hypophosphatemic osteomalacia. *N Engl J Med* 1985;313:1-6.
24. Fishman G., Miller-Hansen D., Jacobsen C., Singhal VK, Alon US. Hearing impairment in familial X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 2004;163:622-3.
25. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:183-190.
26. Muhlbauer RC, Fleisch H. Abnormal renal glucose handling in X-linked hypophosphatemic mice. *Clin Sci* 1991;80:71-76.
27. Baran DT, Hahn TJ, Avioli LV. Effect of oral glucose ingestion on renal phosphate reabsorption and clearance in vitamin D-resistant rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:138-144.
28. Aubert J., Templier B., Lacour B., Clavel J., Ulmann A. Modification in the renal phosphate handling after oral administration of glucose to conscious rats. *Miner Electrolyte Metab* 1984;10:98-102.
29. Schmitt CP and Mehls O. The enigma of hyperparathyroidism in hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:473-477.
30. Tenenhouse HS, Murer H. Disorders of renal tubular phosphate transport. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:240-248.
31. Verge CF, Lam A., Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Silink M. Effects of therapy in

- X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991;325:1843-1848
32. Makitie O., Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol* 2003;58:163-168.
33. Alon US, Monzavi R., Lilien M., Rasoulpour M., Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets-role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003;18:155-158.
34. Latta K., Hisano S., Chan JC. Therapeutics of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 1993;7:744-748.
35. Reusz GS. Guide-lines to the treatment of patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1995; 66:147-151.
36. Alon U., Chan JC. Effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 1985;75:754-763.
37. Glorieux FH. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. In: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2003. pp. 414-7.
38. Tenenhouse HS, Econs MJ. Mendelian hypophosphatemias. In: Scriver CR (ed). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill, 2001. pp. 5039-67.
39. Kruse K., Hinkel GK, Griefahn B. Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 1998;157:894-900.
40. Nelson AM, Riggs BL, Jowsey JO. Atypical axial osteomalacia: report of four cases with two having features of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1978;21: 715-719.
41. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R., McKnight B., Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:287-304.
42. Akkus S., Tamer MN, Yorgancigil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2001;20:239-242.

CAPÍTULO XII
**ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D
EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

La osteodistrofia renal es una complicación temprana de la enfermedad renal crónica con múltiples anormalidades metabólicas y alteraciones morfológicas del hueso. El hiperparatiroidismo secundario es uno de los principales componentes de este desorden, en donde la vitamina D juega papel fundamental en su tratamiento, siendo el calcitriol la forma de administración clásicamente utilizada. El calcitriol disminuye la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), con repercusión directa en la transcripción y por efecto de supresión al incrementar la absorción intestinal de calcio, incrementando sus niveles séricos. La hiperfosfatemia es un problema concomitante en la enfermedad renal crónica, principalmente en los pacientes en hemodiálisis, la cual puede ser exacerbada por el calcitriol. Esto ha llevado a la búsqueda de análogos de la vitamina D con mayor acción en las paratiroides que en el intestino, evitando así la hiperfosfatemia e hipercalcemia. Muchos de estos análogos son utilizados ampliamente en la actualidad, por ejemplo, paricalcitol y doxercalciferol en Estados Unidos, OCT y falecalcitriol en Japón, y cada día se experimenta con sustancias más selectivas para evitar efectos secundarios (1, 2).

OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal es el término utilizado para describir las complicaciones esqueléticas de la enfermedad renal terminal. Es considerado un trastorno multifactorial de las concentraciones de calcio, fósforo y de la remodelación ósea. Su frecuencia se puede asociar al millón de personas en el mundo que reciben terapia de reemplazo renal con un aumento anual de 7 a 9% (3, 4).

PATOGÉNESIS

El entendimiento patológico y evolutivo de la osteodistrofia renal se puede dividir en dos subgrupos que salieron de hallazgos histológicos en diferentes etapas de la enfermedad:

1. Enfermedad ósea de alto remodelado: cuando el filtrado glomerular disminuye 30 a 40% de lo normal, se observa una tendencia a la retención de fosfatos que se acompaña de una disminución de la concentración de calcio sérico, que a su vez, estimula la secreción de las glándulas paratiroides. Debido a este incremento en la producción de Paratohormona (PTH), se logra reducir la reabsorción tubular de fósforo e incrementar su eliminación renal, corrigiendo parcial o totalmente la hiperfosfotemia a expensas del mantenimiento de una hipersecreción de la hormona. Por otra parte, la PTH al aumentar la reabsorción ósea, incrementa la calcemia. Los progresivos descensos de función renal van escalonadamente agravando este mecanismo que perpetúa la situación de hipersecreción de la hormona, que en etapas avanzadas de insuficiencia renal, no logra, a pesar del hiperparatiroidismo, corregir la hiperfosfatemia.

Por otra parte, la disminución de la masa renal funcionante en la enfermedad renal crónica y la presencia de hiperfosfatemia, condicionan, cada una de ellas, y por mecanismos diferentes a la disminución de la síntesis

renal de 1-hidroxilasa, enzima fundamental para la síntesis del 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol), forma activa del complejo de la vitamina D. Este déficit de calcitriol tiene como principales consecuencias la disminución de la absorción intestinal de calcio y una resistencia esquelética a la acción de la PTH que favorecen el desarrollo de hipocalcemia y por consiguiente de hiperparatiroidismo secundario. Además, el efecto inhibitorio directo del calcitriol sobre la síntesis de PTH, disminuye con el descenso de sus niveles, favoreciéndose también por este mecanismo el desarrollo de hiperparatiroidismo.

A medida que la enfermedad renal crónica progresa, se necesitan mayores concentraciones de PTH para que esta actúe sobre sus receptores y produzca elevaciones del calcio sérico. Del mismo modo, se necesitan cifras más elevadas de calcio sérico para lograr suprimir la secreción de PTH, es decir, existe una alteración del sistema de retroalimentación entre las concentraciones de calcio iónico, la secreción y liberación de la hormona que hace que el sistema de retroalimentación se estabilice a un nivel distinto y superior de regulación. De esta forma, el valor de calcio iónico sérico considerado "normal" inhibe de forma menos efectiva la liberación de PTH. Los mecanismos nombrados y algunos mecanismos de menor importancia se resumen en la Tabla 1 (5, 3).

2. Enfermedad ósea de bajo remodelado: se ha considerado en las últimas décadas como la forma de presentación más común. Anteriormente la intoxicación por aluminio era el principal factor causal, sin embargo, en la actualidad se asume su presentación a otros tipos de factores de riesgo, como lo son: diabetes mellitus, hipoparatiroidismo inducido por fármacos (exceso de carbonato cálcico y/o vitamina D, conjuntamente con alta concentración de calcio en la diálisis) y edad avanzada. Numerosos estudios implican además a la diálisis peritoneal crónica como otro factor predisponente. El aluminio tiene un efecto tóxico sobre el metabolismo óseo y sobre

Tabla 1. Factores que contribuyen al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario

Retención de fósforo
Hipocalcemia
Alteración del metabolismo de la vitamina D y resistencia al calcitriol
Incremento de la resistencia esquelética de la PTH
Proliferación de células paratiroides autónomas
Degradación de PTH inadecuada
Regulación de la liberación de PTH anormal
Activación anormal de los receptores de calcio

el remodelado a través de dos mecanismos, uno de ellos indirecto, gracias a su capacidad de inhibir la función paratiroidea y consecuentemente la actividad del hueso, y el otro a través de una acción inhibitoria directa de la actividad osteoblástica, así como la formación de cristales de hidroxapatita.

A nivel bioquímico es un hipoparatiroidismo relativo, es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en la falla renal crónica (por debajo de 150 pg/mL). Durante la última década, el empleo inadecuado de calcitriol y de captadores de fósforo con contenido cálcico, ha conducido a un exceso de supresión de la PTH y a un incremento de las formas de hueso adinámico. Se ha observado una mejoría del hueso adinámico al reducir la concentración de calcio en el dializado, estimulando la producción de PTH (6, 7).

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad ósea suelen aparecer de forma tardía. La osteítis fibrosa debida al hiperparatiroidismo se caracteriza por dolor

óseo, fracturas, debilidad muscular proximal y artritis o periartrosis. El dolor óseo es vago, difuso y profundo, generalmente compromete la región dorsal, cadera y rodillas. La calcificación periarticular puede conllevar a un síndrome inflamatorio articular agudo.

La debilidad muscular es progresiva, llegando a ser en algunos casos, incapacitante. Se considera como factores causales el aumento de PTH, hipofosfatemia, deficiencia de vitamina D y toxicidad por aluminio. La ruptura del tendón de manera espontánea está asociada también a altos niveles de PTH, los cuádriceps, tríceps y extensores de los dedos son los sitios de mayor presentación.

La enfermedad ósea asociada al aluminio es más sintomática e incapacitante que la asociada a niveles elevados de PTH. El dolor óseo es más severo y las fracturas más frecuentes, igualmente existe compromiso de otros órganos donde la encefalopatía, falla cardíaca y anemia son las formas de presentación predominantes. Los síntomas o signos de la enfermedad ósea adinámica no son particulares.

Se debe tener en cuenta las calcificaciones valvulares, arteriales y de tejidos blandos las cuales tienen mayor prevalencia en este tipo de pacientes que en la población en general, su aparición es más precoz, alcanzan una extensión mayor y progresan más rápidamente. Los principales factores de riesgo son la edad, la diabetes, el tiempo en diálisis y el propio estado urémico; además de los descritos en la población general. Todo ello favorece de forma incuestionable la elevada mortalidad cardiovascular reconocida en esta población. Numerosa evidencia indica que las calcificaciones vasculares no ocurren de forma pasiva sino que se trata de un proceso activo regulado a nivel celular por ciertos componentes del plasma, similar al proceso de calcificación del hueso (7, 8, 9).

En cuanto a los marcadores bioquímicos, la PTH sérica es la que

mayor información objetiva aporta sobre las alteraciones óseas metabólicas de la insuficiencia renal crónica. Valores de PTH por debajo de 120 pg/mL tendrían un elevado valor predictivo para enfermedad ósea de bajo remodelado, y valores por encima de 450 pg/mL lo tendrían para enfermedad ósea de alto remodelado. Si a los valores de PTH añadimos la cuantificación de aluminio sérico, se aumenta sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Es aconsejable medir el aluminio sérico de forma periódica, una determinación aislada tiene escaso valor como predictor de acumulación crónica de aluminio. Concentraciones de aluminio sérico repetidas inferiores a 20 µg/L, excluyen enfermedad ósea inducida por aluminio y concentraciones por encima de 60 µg/L, reflejan un acúmulo patológico.

En los casos dudosos (niveles de aluminio entre 20 y 60 µg/L) el test de desferrioxamina puede ser de utilidad, pero es importante destacar que su interpretación tiene muchas limitaciones. Un test de desferrioxamina positivo garantiza un acúmulo de aluminio, pero un test negativo no descarta un exceso de aluminio.

Además de la cuantificación de PTH y aluminio, otros marcadores bioquímicos como calcio, fósforo, bicarbonato, fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina aportan información complementaria. Los niveles de calcio usualmente son normales o bajos en osteítis fibrosa. Los niveles de fósforo son medianamente elevados y pueden indicar la adherencia dietaria del paciente. Los niveles de fosfatasa alcalina son usualmente elevados y reflejan el incremento en la función osteoblástica, excepto en casos muy severos. En los pacientes que están recibiendo calcitriol intravenoso a dosis altas, la interpretación de las cifras de PTH puede tener mayores limitaciones debido al efecto supresor directo de este metabolito sobre las células óseas (3, 8).

Las imágenes radiológicas son usualmente normales en osteodistrofia

renal leve a moderada. En casos severos se presentan cambios de forma tardía y muy inespecíficos, se puede observar resorción del periostio, la cual es más frecuente en la cara radial de las falanges intermedias de las manos. En el cráneo también puede observarse resorción ósea, donde se encuentra apariencia de moteado difuso o granular (aparición de sal y pimienta). La osteoesclerosis ocurre por aumento en el espesor y número de trabéculas del hueso esponjoso, predominantemente en cuerpos vertebrales, pelvis, costillas, cráneo y huesos largos (8).

La biopsia de hueso puede utilizarse como herramienta en pacientes que se encuentren en terapia dialítica; sus indicaciones son: evaluar la severidad de la carga de aluminio, evaluar la hipercalcemia e hiperfosfatemia antes de ejecutar una paratiroidectomía o para evaluar la posible coexistencia de hiperparatiroidismo y toxicidad por aluminio (10).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento están ligados en un principio a la prevención, con el fin de detectar a tiempo el hiperparatiroidismo secundario. Para esto se debe mantener niveles de calcio, magnesio y fósforo cerca a lo normal. El control de los niveles de fósforo requiere de control dietario restringiendo el consumo de 800 a 1000 mg/día, uso de quelantes de fósforo si los niveles del mismo o de PTH no pueden ser controlados, manejo de la frecuencia, duración y la eficiencia de la diálisis y la administración de calcitriol oral o análogos de la vitamina D (11).

En ciertas ocasiones, puede indicarse la paratiroidectomía: osteítis fibrosa a pesar de manejo médico adecuado, hipercalcemia persistente asociada a síntomas mentales o hipertensión no controlada, hiperparatiroidismo con prurito intratable, calcificación o necrosis de tejidos blandos, osteopenia vertebral, cambios histológicos y/o radiológicos (8).

USO DE LA VITAMINA D

Como se nombró anteriormente, la vitamina D juega un papel importante en el metabolismo mineral y la disminución de los niveles de 1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol), es un determinante para el hiperparatiroidismo secundario. En la enfermedad renal crónica, su decremento es determinado por la disminución de la actividad de la 1 α-hidroxilasa, sin embargo, existen otros factores asociados (Tabla 2) (12).

Tabla 2. Causas de niveles bajos de calcitriol en enfermedad renal crónica

Reducción de la masa renal con disminución en la actividad de la 1 α-hidroxilasa
Supresión funcional de la 1 α-hidroxilasa:
Hiperfosfatemia
Hiperuricemia
Acidosis metabólica
Otras toxinas urémicas
Bajos niveles de 25(OH)D ₃ (25-hydroxycholecalciferol) por:
Deficiencia nutricional
Pérdidas renales por proteinuria
Disminución de la fotoconversión en piel de la 7-dehidrocolesterol
Bajos niveles de magalina

La terapia con calcitriol 1,25(OH)₂D₃ ha demostrado diferentes efectos en la función de la hormona paratiroidea, incluyendo supresión del gen de transcripción, regulación del receptor de vitamina D para la paratiroides, incremento en la expresión de receptores sensibles a calcio, regulación del crecimiento de las células paratiroides y regulación de la liberación de PTH

ante niveles de calcio. Sin embargo, incrementa la absorción de fósforo en el intestino, agravando la hiperfosfatemia y de esta forma estimulando el hiperparatiroidismo secundario. En cuanto a la administración oral o intravenosa, se ha demostrado igual eficacia, con una incidencia similar de hipercalcemia e hiperfosfatemia en pacientes con hiperparatiroidismo leve a moderado, esto es importante ya que en formas graves de la enfermedad el número de receptores de vitamina D en la paratiroides está disminuido, lo que requiere dosis muy altas que causarían mayor absorción de fósforo a nivel intestinal (13, 14).

Por el margen terapéutico estrecho entre eficacia y toxicidad del calcitriol, otros esteroides de la vitamina D se han introducido, como son las prohormonas de la vitamina D; la 1 α- hidroxivitamina D₃ (alfacalcidol) y 1 α- hidroxivitamina D₂ (doxerciferol). Ambos esteroides posterior a una 25-hidroxilación en el hígado se convierten en 1-25-dihidroxivitamina D₃ y 1-25-dihidroxi vitamina D₂, respectivamente. Se ha considerado eficacia similar, no obstante, los esteroides administrados a altas dosis basados en vitamina D₂ parecen ser menos tóxicos. Con el mismo fin se introducen los análogos de la vitamina D, en los cuales se altera de manera estructural la molécula, logrando supresión selectiva de la PTH minimizando los efectos en el calcio y fósforo (13).

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

En 1984, Slatopolsky y cols demostraron que el calcitriol endovenoso era efectivo en reducir los niveles de PTH en los pacientes con enfermedad renal crónica que requieren hemodiálisis (15). Luego, en 1986, se corrobora gracias a los estudios de Ramírez y cols, el incremento de la absorción intestinal de fosfato junto a la de calcio con la administración de calcitriol, lo que conllevaría a toxicidad y formación de calcificaciones extraesqueléticas

(tejidos blandos, áreas periarticulares, vasos sanguíneos y válvulas cardíacas), por lo que hizo fuerza la introducción de los análogos de la vitamina D (16).

Antes del descubrimiento de la actividad inducida por diferenciación, se sintetizaban análogos del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ como el $1\alpha\text{OHD}_3$, $1\alpha,24(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1\alpha,25(\text{OH})_2-26,27\text{-F}_6\text{-D}_3$, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -lactona, $24\text{S},25\text{R}(\text{OH})_2\text{D}_3$, 25-N-D_3 y 25-F-D_3 . Estos antagonizaban la acción de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y son considerados la primera generación de análogos. Tan pronto se conocieron las actividades inducidas por diferenciación, nuevos análogos de la vitamina D eran sintetizados, por modificación de la estructura del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. En 1985 $\alpha,25\text{S},26$ -trihidroxi-22-ene-colecalciferol, en 1986 22-oxacalcitriol (OCT; maxacalcitol), en 1987 MC-903 (calcipotriol) y el 24-/26- análogos homólogos del $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, y en 1989 el $1\alpha,25(\text{OH})_2-16$ -ene-23-yne-vitamina D3. En este año, Okano y cols demostraron la actividad selectiva en las glándulas paratiroides del 22-oxa- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (OCT) de Chugai Pharmaceuticals. El mecanismo de selectividad se atribuyó a su baja afinidad con la proteína ligada a la vitamina D y a la farmacocinética alterada. Estudios previos en ratas demostraron su vida media circulante corta y acción temprana en sus órganos blancos posteriores a la inyección (2, 17).

En 1991, Binderup y cols investigaron la actividad biológica de la 1α -hidroxilasa de la vitamina D con cadenas laterales poli-insaturadas y análogos de la vitamina D 20-epi, encontrando potencial en la regulación, crecimiento y proliferación celular. En 1993, en un modelo experimental en ratas se demuestra que tanto el OCT como el calcitriol incrementan los niveles de calcio y disminuyen los niveles de PTH; sin embargo, los efectos de OCT eran menos marcados que el calcitriol. Se demuestra igualmente cómo los derivados de vitamina D incrementan la calbindina-D9K duodenal y la síntesis de proteínas, pero solo el calcitriol estimula el transporte de calcio intes-

tinal (18). En 1995, Bouillon y cols realizan una revisión de los análogos de la vitamina D en la endocrinología, dan una lista de 820 análogos y resumen la estructura y función biológica de 120. En 1997, el grupo dirigido por Takahashi, examina el efecto de la 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ en la supresión de la PTH en ratas urémicas en ausencia de hipercalcemia o hiperfosfatemia. Se demuestra la selectividad de este por las glándulas, en comparación con el intestino, siendo el ideal en ese momento para manejo de hiperparatiroidismo secundario. El 19-nor- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ fue el primero de los análogos de la vitamina D menos calcémico en ser utilizado en enfermedad renal crónica (19). En este mismo año, en noviembre, se realiza la primera conferencia internacional sobre química biológica de los análogos de la vitamina D. En este certamen se le realiza homenaje y reconocimiento a Tadashi Kobayashi, uno de los investigadores más importantes en los estudios de los análogos de la vitamina D (2). En 1999, en un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado con placebo se demuestra la actividad de paricalcitol en la disminución de la PTH, sin cambios en el fosfato y efectos adversos, demostrando así su efectividad y seguridad en los pacientes en hemodiálisis (20). Las investigaciones continuaron y en 2001 Hector F. DeLuca funda el Deltanoid Pharmaceuticals, una compañía destinada al desarrollo de medicamentos relacionados con la vitamina D. Allí se aplicarían las teorías por las cuales este científico ha recibido reconocimientos, en cuanto a la especificidad de los análogos por los tejidos (21).

En la actualidad la utilización de los análogos en enfermedad renal crónica lo podemos resumir en la tabla 3.

PARICALCITOL

Es un 19-nor-1 α , 3 β , 25 trihidroxi-9,1 O-secoergosta-5(Z),7(E),22(E)- trieno, análogo del calcitriol que presenta un carbón exocí-

Tabla 3. Análogos de la vitamina D para hiperparatiroidismo secundario

1 α ,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol)
1 α , dihidroxivitamina D3 (alfacalcidol)
1 α ,25 dihidroxi-19-nor- vitamina D2 (paricalcitol)
22-oxacalcitol (maxacalcitol)
1 α ,25-dihidroxitamina D2 (doxercalciferol)
1 α ,25-dihidroxi -26,27-F6-vitamina D3 (falecalcitriol)
1,25(OH)2-16-ene-23-yne-D3
1 α (OH)-3-epi-D3
(20S)-1 α -hidroxi-2-metileno-19-norbishomopregnacalciferol (2Mbisp)

clico en la posición 19 y tiene vitamina D2 a nivel lateral. Estas características le permiten tener gran afinidad por el receptor del calcitriol de 50 a 70 Kd. Esta proteína es conocida como el receptor de vitamina D, es de tipo nuclear, encontrado en los órganos de acción de la vitamina D (intestino, riñón, hueso y glándulas paratiroides). La acción del calcitriol y el paricalcitol es igualmente mediada por el receptor de la vitamina D, posteriormente hay una regulación para la activación transcripcional, involucrando múltiples interacciones proteína-proteína y proteína-DNA que incluyen: 1. heterodimerización con receptores X retinoides; 2. unión de receptor de la vitamina D y receptor X retinoide que promueven la respuesta a genes; y 3. interacción de las proteínas antes nombradas que promueven la transcripción funcional (22).

Estudios in vitro muestran que el paricalcitol es dosis dependiente para la supresión de la secreción de PTH. El máximo efecto supresor se presenta con niveles de 7-10 mmol/L. No hay diferencia in vitro en la supresión de la secreción de PTH entre paricalcitol o calcitriol. La vida media promedio

es de 5 a 7 horas y la depuración plasmática de 2,4 a 3 L/hora. La máxima concentración y área sobre la curva es dosis proporcional (1 a 3 dosis), lo que orienta a la importancia de la dosis acumulada. Los datos con paricalcitol intravenoso sugieren que este análogo de la vitamina D es beneficioso en el control del hiperparatiroidismo secundario en población en diálisis, con disminución de la morbilidad, sobrevida, número de hospitalizaciones y mortalidad en comparación con calcitriol (ver Tabla 4). Sin embargo, la administración de la formulación intravenosa no es conveniente en pacientes que no tengan un acceso intravascular permanente como los pacientes en diálisis peritoneal. Paricalcitol en cápsulas fue desarrollado y recientemente aprobado por la FDA en mayo del 2005 para pacientes con enfermedad renal crónica. La formulación oral tiene los mismos cambios estructurales, modificaciones y mecanismo de acción que la intravenosa (23).

El paricalcitol es metabolizado por enzimas hepáticas y no hepáticas (principalmente la CYP24), eliminándose a nivel hepatobiliar. Se inicia con una dosis inicial de 1 mcg en individuos con PTH <500 pg/mL y 2 mcg en los individuos con PTH > 500 pg/mL. Se absorbe bien, alcanzando pico de concentración aproximadamente a las tres horas después de la ingestión. La presentación oral es generalmente bien tolerada. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, 6% de los pacientes presentan náuseas y emesis. Estudios clínicos aleatorizados muestran que paricalcitol en cápsulas disminuye en $\geq 30\%$ los valores PTH en dos muestras consecutivas en comparación con placebo. No hubo diferencia significativa entre paricalcitol oral y placebo en la incidencia de hipercalcemia (> 10,5 mg/dL), hiperfosfatemia (> 5,5 mg/dL) y producto calcio-fósforo elevado (> 55).

Se ha documentado igualmente en algunos ensayos beneficio del paricalcitol en la atenuación de las calcificaciones vasculares, arterosclerosis y fibrosis renal. Hasta el momento no existen estudios que comparen parical-

citol con otras preparaciones de la vitamina D activa en los preparativos de la prediálisis (24, 25).

Tabla 4. Características del paricalcitol en experimentos en falla renal

Efecto biológico	Potencia vs calcitriol
Supresión de PTH	1/3
Habilidad para el incremento de calcio sérico	1/10
Habilidad para el incremento de fósforo sérico	1/10

DOXERCALCIFEROL

La 1- α -Hidroxitamina D₂ se introdujo posterior a experimentos que mostraban menor toxicidad. Observaciones realizadas por Sjoden mostraron que los esteroides de la vitamina D, ya sea D₂ o D₃ contribuían con la resolución de raquitismo, con efectos similares en el transporte de calcio y fósforo, originando menores efectos secundarios en los D₂. Ensayos controlados aleatorizados han demostrado que el doxercalciferol es altamente efectivo en reducir los niveles de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica moderada y en pacientes en hemodiálisis. La dosis oral o intravenosa incrementa significativamente los niveles de calcio y fósforo en los ensayos que lo comparan con placebo. Otros ensayos han mostrado eficacia similar en cuanto a la dosis oral diaria y la administrada tres veces por semana, manteniendo niveles de PTH entre 150 y 300 pg/ml, llegando a estos niveles en el 35% a las dos semanas y en otros casos 44.7% a las 16 semanas. Se han realizado comparaciones con alfacalcidol teniendo en cuenta que los dos esteroides realizan hidroxilación hepática antes de realizar sus efectos. Experimentos en animales indican que el doxercalciferol es menos calcémico que calcitriol y alfacalcidol, sin embargo,

este agente no ha sido estudiado comparativamente en ensayos clínicos en humanos. En el momento, sin embargo, es considerado como alternativa cuando hay intolerancia a otras terapias de vitamina D (26).

ALFACALCIDOL

Es una forma de vitamina D, la cual es convertida rápidamente en el hígado en el metabolito activo 1,25-dihidroxicalciferol (calcitriol). Controla la absorción intestinal de calcio y fosfato jugando papel fundamental en la mineralización. Por la hidroxilación hepática para adquirir actividad, se ha explicado los niveles de alfacalcidol inferiores y más estables que los niveles de calcitriol, que serían más elevados y menos duraderos, todo lo anterior tras la administración de dosis similares de ambos fármacos. Por lo tanto, parece más fácil alcanzar los niveles transitorios suprafisiológicos de 1,25(OH)₂D₃ requeridos para una efectiva supresión de los receptores de PTH en paratiroides, con menores dosis de calcitriol. No existen estudios aleatorios a medio-largo plazo que comparen ambos fármacos, igualmente se desconoce la dosis de alfacalcidol para conseguir un efecto similar al calcitriol en la supresión de la PTH a corto, medio y largo plazo. Algunos resultados sugieren que las dosis de calcitriol y alfacalcidol utilizadas intravenosamente no son equivalentes y que al cambiar de calcitriol a alfacalcidol se necesitan dosis mayores de este último para obtener un grado de supresión de PTH similar en pacientes en diálisis (27, 28).

FALECALCITRIOL

Las posiciones 26 y 27 de la estructura molecular de la vitamina D del calcitriol son fluorinizadas con tres átomos de fluorina resultando en un nuevo componente denominado falecalcitriol. Este es 10 a 100 veces más activo en comparación con el calcitriol dependiendo del órgano blanco. Es

hidroxilado en la posición 23 generando igual actividad al componente inicial. Es una alternativa a los análogos antes descritos, sin embargo, no es posible administrar altas dosis que sean suficientes para inhibir las hormonas paratiroides por riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Se ha utilizado en los pacientes con pobre respuesta al manejo, manteniéndose controlada la PTH por al menos 24 meses (29, 30).

MAXACALCITOL

Es una 22-oxa-derivada de 1,25-dihidroxitamina D3 desarrollada en Japón donde identificaron acciones típicas como los demás análogos, en cuanto a la absorción de calcio en el intestino delgado y demás papel en la diferenciación de células leucémicas, diferenciación y proliferación de condrocitos, células del músculo, epidérmicas y actividad inmunosupresora. En este momento se usa en hiperparatiroidismo y como medicamento anti-psoriático. Su administración endovenosa ha demostrado reducir la acción calcémica en comparación con el calcitriol, pero con supresión equivalente de la PTH. Algunos estudios demuestran ventaja del maxacalcitol con concentraciones de calcio debajo de 10.5 mg/dl. Los efectos secundarios son similares a los encontrados con el calcitriol (31, 32).

NUEVOS ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

Con lo nombrado anteriormente, se puede encontrar seguridad y efectividad con los análogos actuales, no obstante, cada día se amplía la ventana terapéutica. Por ejemplo, el 1,25(OH)₂-16-ene-23-yne-D3 ha demostrado ser tan efectivo como el 1,25(OH)₂D3 (calcitriol) en suprimir la PTH en ratas urémicas, pero era mucho menos calcémico con un producto CaXp bajo. Por otro lado, el 1 α (OH)-3-epi-D3 mostró supresión potente de la PTH en ratas urémicas, pero con menos actividad calcémica que el calcitriol o el

alfacalcidol; la explicación de su selectividad no es clara. Otro análogo con potencial es el (20S)-1α-hidroxi-2-metileno-19-norbishomopregnacalciferol (2Mbisp), el cual conserva la estructura del anillo de la vitamina D, pero contiene un grupo metileno en el carbono 2, le falta el carbono 19 y carece de la mayoría de las cadenas laterales. Un estudio no encontró actividad calcémica de este análogo en ratas urémicas con 20 veces la dosis máxima de supresión de la PTH, indicando un alto grado de sensibilidad. Tiene alta afinidad a la proteína ligadora de vitamina D y es rápidamente depurado generando ventajas sobre los demás (27).

REFERENCIAS

1. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69:33-43.
2. Nishii Y., Okano T. History of the development of new vitamin D analogs: studies on 22-oxacalcitriol (OCT) and 2β-(3-hydroxypropoxy) calcitriol (ED-71). *Steroids* 2001; 66:137-146.
3. Moe S, Drueke T., Cunningham J., W. Goodman, K. Martin, K. Olgaard, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69: 1945-1953.
4. United States Renal Data Base System. USRDS 2006. Annual data Report. Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
5. Hruska K., Teitelbaum S. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166-174.
6. Couttenye MM., D'Haese PC., Verschoren WJ., Behets GJ., Schrooten I., De Broe ME. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: S70-S76.
7. Davies MR., Lund RJ., Mathew S., Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 917-928.
8. Cassidy M. Renal Osteodystrophy. *Medicine* 2003; 29: 56-60.
9. Shanahan CM. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14: 361-367.
10. Malluche HH., Langub M., Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 1999;56: S20-S25.

11. K/DOQUI NKF: Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:SI-S201.
12. Andress DL. Vitamina D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18:315-21.
13. Martin K., Gonzalez E. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18: 875-885.
14. Quarles LD., Yohay DA., Carroll BA., Spritzer CE., Minda SA., Bartholomay D., et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994;45: 1710-21.
15. Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136-2143.
16. Ramirez JA., Emmett M., White MG., Fathi N., Santa Ana CA., Morawski SG., et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986;30:753-759.
17. Okano T., Tsugawa N., Masuda S., Takeuchi A., Kobayashi T., Nishii Y. Protein-binding properties of 22-oxa-1-,25-dihydroxyvitamin D3, a synthetic analogue of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Nutr Sci Vitaminol* 1989;35:529-533.
18. Kubrusly M., Gagne E., Ureia P., Hanrotel C., Chabanis S., Lacour B et al. Effect of 22-oxa-calcitriol on calcium metabolism in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1993;44: 551-556.
19. Takahashi F., Finch JL., Denda M., Dusso AS., Brown AJ., Slatopolsky E A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:105-12.
20. Martin KJ., Gonzalez EA., Gellens M., Hamm L., Abboud H., Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1427-32.
21. Kresge N., Simoni R., Hill R. A Half-century of Vitamin D: the Work of Hector F. Deluca. *J Biol Chem* 2006; 281:6691-6696.
22. Goldenberg M. Paricalcitol, a New agent for the management of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing chronic renal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1999;21:432-441.
23. Martin K., Gonzalez E. Vitamin D Analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38:S34-S40.
24. Ross EA., Tian J., Abboud H., Hippensteel R., Melnick JZ., Pradhan RS., et al. *Am J Nephrol*.2008;28:97-106. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperpara-

- thyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis.
25. Cheng S., Coyne D. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2:32-40.
26. Dennis VC., Albertson GL. Doxercalciferol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1955-65.
27. Brown A. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism: What does the future hold? *J Steroid Biochem* 2007;103: 578-583.
28. Brandi L., Egfjord M., Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uraemic men. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: 829-42.
29. Morii H. Falecalcitriol as a new therapeutic agent for secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium*. 2005;15:29-33.
30. Iwao Y., Yamaguchi Y., Fujii K., Toba Y., Asada M., Nagano N., et al. Long-term suppressive effect of falecalcitriol on parathyroid hormone secretion in secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Calcium*. 2006 ;16:847-51.
31. Mochizuki T., Naganuma S., Tanaka Y., Iwamoto Y., Ishiguro C., Kawashima Y., et al. Prospective comparison of the effects of maxacalcitol and calcitriol in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a multicenter, randomized crossover study. *Clin Nephrol*. 2007;67:12-9.
32. Hayashi M., Tsuchiya Y., Itaya Y., Takenaka T., Kobayashi K., Yoshizawa M., et al. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: a randomized prospective multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2067-2073.

CAPÍTULO XIII
**EL DESCUBRIMIENTO DE LA SÍNTESIS EXTRARRENAL
DE LA VITAMINA D**

INTRODUCCIÓN

A finales del siglo XVIII y principios del siglo XIX, la aparición de nuevas tecnologías (particularmente el desarrollo de la máquina a vapor) llevó a la humanidad a una rápida explosión poblacional y de desarrollo, pasando de la creación artesanal hacia la producción en masa. Aunque esto impulsó el desarrollo de varias naciones (inicialmente el Reino Unido, pero posteriormente el resto de Europa y Norte América), llegaron con ella cambios en las ciudades y los estilos de vida que trajeron a su vez varias patologías hasta entonces poco comunes. Entre ellas, el raquitismo (denominada así la deficiencia de vitamina D en los pacientes jóvenes) se convirtió en un verdadero flagelo para la clase de menos recursos económicos. Mucha atención atrajo esta enigmática enfermedad, pero no fue sino hasta el siglo pasado cuando se logró comprender por completo su fisiopatología: la deficiencia de una vitamina nueva, la vitamina D.

Este interés no ha caído a lo largo de los años, y por el contrario parece ir en aumento dados las recientes investigaciones que demuestran que

más que una vitamina, la 1 α -25 dihidroxicolecalciferol (1-25 DHCC, nombre de la forma activa de la vitamina D) juega un papel fundamental en diversos procesos celulares actuando como una sustancia autocrina y/o paracrina. Con este mismo impulso, se ha documentado también la existencia de su receptor nuclear específico, el cual es de cierta manera omnipresente y elemento clave para el desarrollo de muchos procesos celulares. La presencia de sitios extrarrenales de producción de 1-25 DHCC, no se escapa de esta explosión de conocimientos, aporte que se ha dado en las últimas décadas.

A continuación, un breve relato de la historia de la síntesis extrarrenal del 1-25 DHCC.

LA VITAMINA D: DESDE SUSTANCIA ETÉREA HASTA HORMONA AUTOCRINA. LOS ANTECEDENTES PARA EL ESTUDIO DE LA SÍNTESIS EXTRARRENAL

A finales del siglo XIX, el raquitismo alcanzó magnitudes epidémicas que concordaron con la expansión poblacional y con la revolución industrial. Estos dos factores generaron el ambiente propicio para el crecimiento vertical y contaminación progresiva de las ciudades, lo que a su vez llevó a una disminución en la exposición solar. En los países del norte, de por sí afectados por los meses de invierno, la menor exposición al sol llevó a una menor síntesis de vitamina D. Algunos médicos promovían el uso de aceite de hígado de bacalao para la prevención y tratamiento de dicha enfermedad de manera empírica. Palm en 1890 definía la idea que la ausencia de radiación solar era un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, Parry en 1872 manifestó: “parece que la sangre carece de alguna sustancia que permita que las sales se depositen en el cartílago del hueso creciente”, y se denominó “vitamina A” (que ya había sido postulada como la causante

de la enfermedad), hasta que fue finalmente denominada “vitamina D” por McCollum en 1922 (1). Hume y Smith en 1923 llegaron a la conclusión de que la irradiación del aire producía una sustancia que prevenía el raquitismo en ratas. Varios años después llegaron a la conclusión que no era la irradiación del aire sino de los alimentos lo que ocasionaba el cambio favorable o activación de los elementos antirraquíticos. Basado en estos hallazgos, se comenzó la búsqueda del componente responsable por esta respuesta favorable, llegando a la conclusión de que los esteroides irradiados producían un compuesto, el cual a su vez era muy similar al que se presentaba en el aceite de hígado de bacalao (uniendo dos tratamientos muy disímiles, como era la exposición solar y el suministro de hígado de bacalao). Esto le permitió a Steenbock obtener la patente para la irradiación de los alimentos (con el fin de producir vitamina D y disminuir la prevalencia en raquitismo). No fue sino hasta 1969 cuando la vitamina D₃ fue aislada y sintetizada por Blunt y DeLuca; 2 años más tarde el metabolito activo, el 1 α -25 dihidroxicolecalciferol, fue aislado (2).

La producción de vitamina D está dada por una larga secuencia de eventos, que se inicia en la piel con la exposición del 7-dehidrocolesterol a la radiación UV y termina con la 1 hidroxilación de la misma, lo cual crea la forma activa (1-25 DHCC). Dicho proceso ocurre principalmente en el riñón a nivel de los túbulos contorneados distales, el brazo grueso ascendente del asa de Henle y los túbulos colectores; lo que explica porque los pacientes anéfricos tienen deficiencia de dicha vitamina y así mismo trastornos en la regulación del calcio. Hasta 1979, el paradigma existente hablaba que la producción del 1-25 DHCC era exclusivamente renal basados en la publicación de Fraser y Kodicek, en los cuales se demostró que ratas anéfricas no eran capaces de sintetizar esta sustancia. No obstante, en ese año se describió por primera vez la presencia de niveles séricos de dicha sustan-

cia en un paciente anéfrico (3). Dos años después estos hallazgos fueron confirmados por otros grupos (4, 5) evaluando entre ellos un paciente con sarcoidosis anéfrico, en los cuales se evidenció hipercalcemia lo cual ponía en evidencia la producción extrarrenal de dicha sustancia. Aun no estaba claro que tejidos tenían esta capacidad, ni su significado clínico. Adicionalmente, se encontró que en estos pacientes, la producción no era inhibida por el suministro exógeno de vitamina D₃, lo que si ocurre con la producción renal. Vale la pena resaltar que en 1978, se había encontrado lo mismo en ratas anéfricas embarazadas.

**ÚLTIMAS DOS DÉCADAS: DEFINITIVAMENTE SE COMPRUEBA
QUE EXISTE UNA PRODUCCIÓN EXTRARRENAL DE VITAMINA D.
SE CONOCEN LOS SITIOS DE ESTA PRODUCCIÓN**

Desde 1979 hasta el 2002 se hacen las descripciones de los sitios extrarrenales de producción de vitamina D (Tabla 1). Muchos de los experimentos para llegar a estas conclusiones son basados en estudios de inmunohistoquímica (6, 7). Aunque la producción de vitamina D en estos tejidos no es suficiente para suplir las necesidades sistémicas en condiciones normales, si parece ser importante en varias reacciones autocrinas o paracrinas.

**PRODUCCIÓN EXTRARRENAL DE LA VITAMINA D:
MACRÓFAGOS**

Ilya Ilyich Metchnikoff (en español, Elías Metchnikoff), científico nacido en Ucrania el 16 de Mayo de 1845, describió en 1882 por vez primera el proceso de fagocitosis y su importancia en el sistema inmune. Según relató posteriormente él mismo, durante una tarde de Diciembre en Messina, comenzó a observar a través del microscopio los cambios celulares que ocu-

rrían en las larvas de las estrellas de mar cuando les introducía una espina de rosa. Allí observó por primera vez las bases para generar la teoría de la fagocitosis, la cual con el tiempo fue puliendo y ampliando. Gracias a su trabajo, recibió en 1908 junto a Paul Ehrlich el premio Nobel de Medicina y Fisiología.

Metchnikoff también describió dos tipos de células que participaban en la respuesta inmune: los denominados microfagos (actualmente denominados polimorfonucleares) y los macrófagos. De acuerdo a su descripción inicial, las bacterias altamente piógenas (estreptococos) eran evitadas por los macrófagos pero rápidamente fagocitadas por los microfagos; lo contrario sucedía con las micobacterias, las cuales producían una respuesta inmune liderada por los macrófagos. Actualmente, se sabe que los macrófagos juegan un papel fundamental en la respuesta inmune, participando como fábricas de citoquinas y quimoquinas, como células presentadoras de antígenos y como fagocitos. Hacia los años ochenta del siglo pasado, diversos experimentos llevan a la conclusión de que los macrófagos sintetizan vitamina D activa, y que esta es importante para las funciones fagocíticas y de inactivación de diversos microorganismos. La presencia de 1 α Hidroxilasa en estas células les permite la creación de la forma activa de la vitamina D; esta enzima fue descrita en los macrófagos por primera vez en 1983 por Adams y col (8), utilizando macrófagos alveolares obtenidos de pacientes con sarcoidosis y compromiso pulmonar. También concluye que dicha enzima no era regulada por la presencia de calcio, el 1-25 DHCC o de la hormona paratiroidea, sino por el interferón gamma, el cual estimula la síntesis de la hormona mediante la estimulación de la expresión génica de la enzima. No obstante, la enzima es codificada por un mismo gen, según fue demostrado en el 2000 por Monkawa y cols (9).

En 1994 Abu-Amer y col demuestran que la deficiencia de la vitamina D empeora la habilidad de los macrófagos para madurar, producir antígenos de superficie específicos y secretar óxido de hidrógeno, el cual es fundamental para la función microbicida (10). Helming y col en el 2005, informan que la vitamina D promueve la diferenciación de monocitos a macrófagos, modulando además su respuesta, y evitando la liberación de citoquinas y quemoquinas (11). Adicionalmente, en linfocitos T activos se ha demostrado la presencia de VDR, mientras que en linfocitos T inactivos este no se expresa (12). Dicha presencia (particularmente en linfocitos CD 8 y en menor proporción CD 4) levantó sospechas sobre el rol de la vitamina D en la respuesta inmune. En 1993, se logró demostrar que la ausencia de vitamina D disminuía de manera significativa la respuesta celular en ratones (13), la cual fue reversible tras el suministro (durante más de 3 semanas) de vitamina D. De manera interesante, se ha encontrado que niveles altos de vitamina D en sangre también causan un grado de inmunosupresión en presencia de calcio sérico elevado, lo cual ha planteado la posibilidad de que análogos potentes de la vitamina D puedan ser útiles en el manejo de enfermedades autoinmunes mediados por inmunidad celular (14). Es así como se ha planteado un posible uso (aún no demostrado clínicamente) en enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus tipo I, psoriasis y rechazo de tipo celular de órganos transplantados (15).

En seres humanos, se ha encontrado que la deficiencia de vitamina D genera una respuesta inmune alterada, lo que se traduce en un mayor riesgo de infección por micobacterias. En 1998, Rocket y col encontraron que el 1-25 DHCC es un potente activador del macrófago, aumentando la síntesis de óxido nítrico el cual es indispensable en la eliminación de micobacterias

y posiblemente de otros patógenos intracelulares, posiblemente a través de la inducción de la óxido nítrico Sintetasa 2 (16). Desde entonces, varios trabajos han asociado la deficiencia de vitamina D con un riesgo mayor de tuberculosis. Recientemente, se encontró adicionalmente que alteraciones en el VDR también pueden generar alteraciones en la respuesta inmune y un mayor riesgo de infecciones por micobacterias (17).

PRODUCCIÓN EXTRARRENAL DE LA VITAMINA D: PLACENTA

La primera evidencia de la producción placentaria de vitamina D proviene de estudios publicados en 1978, en los cuales se demostró que ratas anéfricas embarazadas tenían niveles detectables de vitamina D en sangre (18). Un año más tarde, y motivado por estos recientes descubrimientos, Tanaka demuestra in vitro que dicha producción ocurría efectivamente en la placenta de ratas embarazadas (19).

En el 2001, mediante el uso de anticuerpos monoclonales contra la 1 α -hidroxilasa se detectó por parte del grupo de Zehnder la presencia de dicha enzima en la placenta humana durante embarazos normales (6). Previamente, algunos estudios habían relacionado la deficiencia de vitamina D con la disminución de la capacidad reproductiva en mujeres. Para explicar este efecto, se habían postulado varias teorías, entre las que se encuentran una alteración en la ovulación (por la expresión de VDR en los ovarios) o en el desarrollo fetal. Un año más tarde, Zehnder estableció que los niveles de 1 α -hidroxilasa eran más altos durante el primer trimestre de embarazo, surgiendo de esta manera la posibilidad de un papel importante en la implantación feto-placentaria. Adicionalmente, plantearon la posibilidad de que la vitamina D actúe como inmunomodulador, facilitando la conversión de la respuesta inmune materna de un Th1 hacia un Th2 (20). De la misma

manera, hay una mayor expresión de VDR en la placenta durante el primer trimestre; es decir, la vitamina D no solo se produce localmente sino que también actúa a nivel de la placenta.

PRODUCCIÓN EXTRARRENAL DE LA VITAMINA D: ENDOTELIO

De manera más reciente (2002), Zehnder describió la presencia de 1 α hidroxilasa a nivel del endotelio vascular (7)7, previamente esto había sido descrito en las células endoteliales bovinas. Al parecer, los niveles circulantes de vitamina D disminuyen el riesgo de calcificación de las paredes arteriales, abriendo la posibilidad de que actúe atenuando el riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis. Según estos datos, la síntesis local de la vitamina D es estimulada por la presencia de citocinas inflamatorias, posiblemente como mecanismo contraregulador atenuando procesos patológicos como aterosclerosis. No obstante, su función específica en estos tejidos continúa siendo especulativa.

CONCLUSIONES

La fascinante historia del descubrimiento de la vitamina D, va desde la necesidad imperiosa de encontrar una solución al raquitismo como fenómeno epidémico en los albores de la era industrial, hasta la participación indiscutible en la cadena inmensa de descubrimientos que van paralelos con el avance de la ciencia médica. Las conclusiones de estos descubrimientos lejos de ser definitivos, son generadores de múltiples interrogantes, seguramente motivo del planteamiento de investigaciones futuras, complejas y fascinantes. El descubrimiento de la síntesis extrarrenal y su participación en múltiples procesos vitales, abre un universo en el desarrollo del conocimiento médico (Tabla 2). La colaboración entre la ciencia básica y la clínica se hace manifiesta con el estudio de la historia de la vitamina D. Su síntesis

en el riñón dejó de ser un paradigma, ya su ubicua presencia hace volar la creatividad de los científicos que se han involucrado en esta aventura. Vendrán estudios relacionados con la genómica y la proteómica, que ayudarán a esclarecer fenómenos fisiopatológicos y nos harán aportes en la solución de problemas médicos.

TABLAS

Tabla 1. Sitios de Producción Extrarrenal de 1-25 Dihidroxicolecalciferol

Sistema Inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Macrófagos
Piel	<ul style="list-style-type: none"> • folículos pilosos • queratinocitos
Tracto Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • células islote del páncreas • células epiteliales del colon • ganglios parasimpáticos del plexo mientérico
Sistema Nervioso Central	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebelo (células de Purkinje) • Corteza cerebral
Placenta	
Endotelio	

Tabla 2. Hitos en la Historia de la Síntesis Extrarrenal de la vitamina D

Año	Observación
Siglos XVIII y XIX	La revolución industrial genera cambios en los estilos de vida; la contaminación creciente disminuye la exposición solar de las personas que residen en grandes ciudades del norte. El raquitismo toma características epidémicas, siendo en algunos casos el aceite de hígado de bacalao promovido como cura de esta enfermedad.
1882	Metchnikoff describe los "microfagos" (polimorfonucleares) y "macrófagos" y plantea su teoría de la fagocitosis, según la cual la presencia de estas células es indispensable en la protección contra patógenos.
1908	Metchnikoff, junto con Ehrlich, reciben el premio Nobel de Medicina y Fisiología por sus aportes en relación al funcionamiento del sistema inmune.
1922	McCollum acuña el término "Vitamina D".
1923	Hume y Smith describen como la radiación UV puede evitar la aparición de raquitismo en ratas.
1924	Steenbock describe como la irradiación de los alimentos previene el raquitismo en ratas con dieta deficiente en vitamina D.
1924	Hess y Weinstock describen los componentes de la dieta que evitan la aparición del raquitismo; así mismo, encuentran estos componentes en los alimentos irradiados.

1970	Fraser y Kodicek determinan que ratas anéfricas son incapaces de producir 1-25 DHCC.
1974	Se describe por primera vez la presencia de un receptor nuclear de vitamina D (VDR), el cual aparece de manera conservada en varios tipos de tejidos.
1978	Un grupo liderado por Weisman demuestra que ratas anéfricas embarazadas son capaces de sintetizar vitamina D, abriendo la posibilidad de síntesis extrarrenal. Un año más tarde, Tanaka demuestra in vitro que la placenta de rata es capaz de sintetizarla.
1979	El grupo de investigación de Shepard describe pacientes anéfricos con niveles séricos detectables de vitamina D. Este hallazgo es corroborado por otros grupos, entre ellos en pacientes anéfricos con sarcoidosis.
Principio de los 80	El VDR es descrito por primera vez en los macrófagos; ya en esa época se conocía la capacidad de dichas células de reabsorber hueso in vitro lo cual planteaba la posibilidad de un efecto de la vitamina D.
1984	Cohen y Gray descubren la capacidad del macrófago de sintetizar vitamina D en pequeñas cantidades, terminando con el dogma de su síntesis exclusivamente renal. Estos datos fueron posteriormente confirmados por otros grupos de investigadores.
1987	Se descubre la presencia de VDR en linfocitos T activados.
2001	Zehnder describe la presencia de 1 α hidroxilasa en diferentes tejidos, entre ellos en el tejido placentario durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Un año más tarde, este mismo investigador detecta la presencia de esta enzima en el endotelio.

REFERENCIAS

1. McCollum EV, Simmonds N., Becker JE, Shipley PG. An Experimental Demonstration Of The Existence Of A Vitamin Which Promotes Calcium Deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293-8.
2. DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* 1988;2: 224-236.
3. Shephard RM, Horst R., Hamstra AJ, DeLuca HF. Determination of vitamin D and its metabolites in plasma from normal and anephric man. *Biochem J* 1979;182:55-69.
4. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E., Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia In An Anephric Patient With Sarcoidosis: Evidence For Extra-Renal Generation Of 1,25-Dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981;305:440-443.
5. Lambert Pw, Stern P., Avioli R., Brackett N., Turner R., Greene A., Fu I., Bell N. Evidence for Extrarenal Production of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D in Man. *J Clin Invest* 1981;69:722-725.
6. Zehnder D., Bland R., Williams Mc, Mcninch Rw, Howie Aj, Stewart Pm, Hewison M. Extrarenal Expression Of 25-Hydroxyvitamin D3-1 α -Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 888-894.
7. Zehnder D., Bland R., Chana R., Wheeler D., Howie A., Williams M., Stewart P., Hewison M. Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 by Human Endothelial Cells Is Regulated by Inflammatory Cytokines: A Novel Autocrine Determinant of Vascular Cell Adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 621-629.
8. Adams JS, Sharma P., Gacad M., Singer F. Metabolism Of 25-Hydroxyvitamin D3 By Cultured Pulmonary Alveolar Macrophages In Sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983;72:1856-1860.
9. Monkawa T., Yoshida T., Hayashi M., Saruta T. Identification Of 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -Hydroxylase Gene Expression In Macrophages. *Kidney International*. 2000;58: 559-568.
10. Abu-Amer Y., Bar-Shavit Z. Regulation of TNF- α release from bone marrowderived macrophages by vitamin D. *J Cell Biochem* 1994;55:435-444.
11. Helming L., Bose J., Ehrchen J., Schiebe S., Frahm T., Geffers R., et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005;106:4351-4358.
12. Provvedini, D. M., C. M. Rulot, R. E. Sobol, C. D. Tsoukas And S. C. Manolagas. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D, Receptors In Human Thymic And Tonsillar Lymphocytes. *J. Bone Miner. Res.* 1987;2:239-241.
13. Yang, S., Smith, C., Prah, JM, Luo X., DeLuca, HF. Vitamin D Deficiency Suppresses Cell-Mediated Immunity In Vivo. *Arch. Biochem. Biophys.* 1993;303:98-106.

14. DeLuca H., Cantorna M. Vitamin D: Its Role And Uses In Immunology. *FASEB J*. 2001;15:2579-2585.
15. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66;1137-1142.
16. Rockett K., Brookes R., Udalova I., Vidal V., Hill A., Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induces Nitric Oxide Synthase and Suppresses Growth of Mycobacterium tuberculosis in a Human Macrophage-Like Cell Line. *Infect Immun* 1998;66:5314-5321.
17. Selvaraj P., Alagarasu K., Harishankar M., Vidyarani M., Narayanan PR. Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India. *Int J Immunogenet* 2008;35:251-254.
18. Weisman Y., Varjs A., Duckett G., Reiter E., Root AW. Synthesis of 1,25-dehydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat. *Endocrinology* 1978;103:1992-1996.
19. Tanaka Y., Halloran B., Schnoes H., DeLuca H. In vitro production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat placental tissue. *Proc. Natd. Acad. Sci* 1979;76:5033-5035.
20. Zehnder D., Evans K., Kilby M., Bulmer J., Innes B., Stewart P., Hewison M. The Ontogeny of 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -Hydroxylase Expression in Human Placenta and Decidua. *Am J Pathol* 2002, 161:105-114.

CAPÍTULO XIV
OSTEOPOROSIS
NUTRICIÓN Y TEJIDO ÓSEO CALCIO ELEMENTAL

ASPECTOS GENERALES

La Osteoporosis es una enfermedad metabólica que produce un hueso cuantitativamente deficiente, de mala calidad y propenso a fracturas (1-3). En su génesis participan múltiples factores desde los aspectos genéticos, factores hormonales, factores inmunológicos y aspectos nutricionales que interactúan para desarrollar la enfermedad (4-10). En los últimos años, referente a los elementos nutricionales, se vienen reconociendo que juegan papel importante en la estructura del hueso y algunos han sido prácticamente ignorados y otros han recobrado reconocimiento recientemente o han sido parcialmente descubiertos como la vitamina A (altos niveles son deletéreos para el tejido). La vitamina K, (su déficit se asocia con incremento en el riesgo de fractura), el ácido fólico (sus niveles guardan relación directa con la densidad mineral ósea, DMO), cobalamina, piridoxina, el flúor, los niveles de homocisteína entre otros (casos de hiperhomocisteinemia alteran la mineralización ósea y debilita la estructura) lo cual permite considerar un tratamiento dirigido a aspectos elementales de la dieta que tendrían gran

impacto clínico, ya sea en la prevención o en el tratamiento de esta nefasta enfermedad (11-24). Desde hace tiempo se ha reconocido la importancia de los nutrientes en la salud esquelética, y entre ellos se resalta la importancia del calcio como pilar fundamental en el crecimiento y desarrollo esquelético.

Se sabe que el 80% de la masa ósea está determinado genéticamente, y el 20% restante es modificable, especialmente en etapas tempranas de la vida donde se preconiza que hábitos sanos de vida como una buena alimentación y ejercicio regular contribuyen al bienestar del tejido óseo.

CALCIO Y HUESO

El calcio es uno de los 21 elementos conocidos para ser esencial en los seres humanos, es realmente uno de los tres minerales requeridos en grandes cantidades para la dieta, es el mineral más estudiado en salud humana, seguido por el hierro, el zinc y el magnesio (25, 26). El calcio participa activamente en los procesos de mineralización ósea en conjunto con la vitamina D y la PTH. Es bien sabido que en etapas de crecimiento en la infancia hay mayor avidéz del esqueleto por el calcio y que inicialmente el cráneo, es la región con mayor DMO y luego los MsIs (27, 28).

Existen dos pilares fundamentales en la construcción de una adecuada salud esquelética: los niveles de calcio y el papel preponderante de la vitamina D. El calcio es el elemento mineral más importante en el hueso, el 99% se encuentra circulando y el 1 % permanece en el tejido. Hay seis isótopos estables de calcio, el calcio 40 es el más común (97%) y el 46 el menos abundante (0.003%). Es un elemento esencial para la supervivencia, su papel como segundo mensajero en procesos de señales intracelulares le permite tener multiplicidad de acciones destacándose su papel en la conductividad nerviosa, en procesos enzimáticos, en la cascada de la

coagulación, en la fisiología cardiovascular, en la contracción muscular y en la integridad esquelética. En este último sistema actúa de manera equilibrada en conjunto con la PTH, (Parahormona) y con factores de crecimiento y citoquinas regulando la homeostasis interna celular entre los participantes de la unidad multicelular básica (BMU), los osteoclastos, los osteoblastos y los osteocitos. Al presentarse estados deficitarios de calcio se estimula la liberación de la PTH que interviene como un potente agente resortivo óseo con acciones directas sobre receptores celulares, con acciones indirectas sobre péptidos que estimulan células óseas y liberan proteínas autacoides que definen la absorción del mineral en conjunto con la Vitamina D. Se acumula en el tejido óseo y participa en la formación, proceso de remodelado, resorción y mineralización del hueso (29-31). Los niveles plasmáticos de calcio son regulados de manera muy exacta por sensores que regulan el flujo de calcio a nivel celular, especialmente a nivel del intestino, del riñón y del hueso; los mecanismos que participan en estos procesos son mediados por canales dependientes de voltajes y por proteínas y segundos mensajeros como el receptor del trifosfato de inositol (IP3), el receptor ryanodine (RyR) (32, 33). Se comporta a nivel óseo como un agente débilmente antiresortivo y trabaja en directo asociado con la PTH; se regula a través de absorción intestinal o resorción a nivel tubular renal. La acción de la PTH y la homeostasis del calcio se centran en el hueso, el intestino y el riñón. En el riñón el 98% del calcio filtrado es reabsorbido (150mmol/d), en el hueso 5-10 mmol/d es recambiado en cada ciclo y en el intestino 4 mmol/d son secretados al lumen del páncreas exocrino, de la bilis y de los enterocitos, reabsorbiendo 7 mmol/d en el intestino por día. Participa directamente afectando la porosidad cortical y la conectividad de las trabéculas óseas lo cual le confiere un efecto antifractura por disminuir la tasa de remodelado óseo, efecto fuertemente cuestionado por algunos y no aceptado como consenso universal. Se ha

demostrado que un importante porcentaje de la población mayor de 80 años tienen una DMO baja que justificaría el uso de estos elementos, y que esta en gran medida obedece a la baja ingesta de calcio elemental en la dieta y a estados relativos de hipovitaminosis D (34-35). La PTH trabaja de acuerdo a los niveles séricos del calcio sérico regulando sus niveles en la sangre. Esta interacción se asocia igualmente a los niveles de estrógenos y a la expresión del gen de la IL-6 (Interleukina 6) lo cual en últimas explica uno de los mecanismos de hiperparatiroidismo secundario en la osteoporosis posmenopáusica y la actividad exagerada y sin control de la PTH en este grupo de pacientes, mediados por la IL-6 y la actividad resortiva acelerada del osteoclasto (36-43). En el esqueleto se conserva predominantemente (1-2 Kg). Normalmente una persona pierde 250 mg diarios de calcio a través de la piel, del intestino y de los riñones (44-45). El 70% del calcio reabsorbido a nivel renal se hace en el túbulo proximal, y tres importantes constituyentes de la dieta influencia su excreción renal: el sodio, las proteínas y el ácido. En la economía del calcio participan una serie de elementos que contribuyen a su homeostasis como la dieta, el pH sanguíneo, los niveles de sodio y la relación de sodio, HTA y calcio, entre otros (46, 47). El uso continuo del cigarrillo afecta negativamente la absorción intestinal del calcio y es uno de los tantos factores por los cuales se presenta osteoporosis en los pacientes con tabaquismo, al igual que se ha estudiado la relación de la ingesta de alcohol con la salud esquelética y el impacto del ejercicio sobre el hueso y la homeostasis del calcio (48-55). En el humano el 40-90% del calcio consumido en la dieta es excretado en las heces y el 10-60% se absorbe en el intestino, en el duodeno se lleva a cabo mayormente este proceso, y ocurre por mecanismos transcelulares (absorción activa, saturable y dependiente de vitamina D, 30-80%) y paracelulares (10-15%, absorción pasiva independiente de vitamina D). Los mamíferos vivos contienen del 2-4% del con-

tenido corporal constituido por calcio. Un ser humano de 60 kilos tiene de 1000 a 1200 gramos de calcio en su cuerpo, más del 99% en los huesos y en los dientes. Al hablar del calcio como agente terapéutico siempre se plantea una discusión semántica, si es tratamiento como tal, si es profilaxis, o son suplementos que trabajan como terapia de sustitución (56-58). Existen diferentes preparados, entre los cuales destacamos, la sal tipo carbonato, tipo fosfato, tipo gluconato, tipo citrato, entre otras. Se recomienda suministrar los suplementos repartidos dos veces al día y no exceder de 500 mg diarios por toma, porque es la dosis tope saturable que se absorbe y se recomienda administrar la última dosis a altas horas de la noche para suprimir el ciclo pulsátil nocturno de la PTH. La relación con comidas es principalmente aplicable para la sal tipo carbonato que se absorbe mejor con el estómago lleno y con un medio ácido gástrico (59-67). La absorción del calcio es dual, el 90% es por transferencia activa y un 10% por difusión pasiva, y no requiere vitamina D. Existe una proteína transportadora que es el calcibidin que favorece su absorción. La mayoría del calcio se absorbe en el Intestino delgado (Yeyuno e ileón), y la concentración de su absorción difiere de acuerdo al tipo de sal suministrada pero oscila entre un 20 a un 40% de lo ingerido. La biodisponibilidad y farmacocinesia cambia de acuerdo al tipo de sal, demostrándose contundentemente que la sal tipo citrato es más biodisponible gramo por gramo, suprime mejor la PTH y tiene un mayor efecto terapéutico, reflejado en sus acciones inhibitorias sobre MRO (marcadores de resorción ósea) (68-77). En los pacientes mayores de 65 años se ha demostrado una aclorhidria relativa que definitivamente afecta la absorción de la sal tipo carbonato por lo cual en esta población etaria se recomienda más la sal tipo citrato, o suministrar el carbonato con comidas (78-80). Los suplementos cumplen un papel importante en la terapéutica de la enfermedad y difieren en cuanto a su biodisponibilidad, absorción y

potencia dependiendo del tipo de sal. Recientemente se ha planteado que el mineral tiene un efecto anabólico óseo a través de la producción de IGF-1. Hay suficiente respaldo en la literatura que avala el uso preferencial de la sal tipo citrato por sus ventajas en cuanto a farmacocinesia, seguridad y menores complicaciones a nivel gastrointestinal y de vías urinarias. Se ha cuestionado el papel del calcio referente a su probable efecto antifractura, pero hay estudios serios que demuestran un efecto benéfico a este nivel aunque no tan importante como otros agentes terapéuticos activos como los bisfosfonatos, entre otros (81, 82). El concepto de urolitiasis y suplementos de calcio ha sido ampliamente discutido, y sus probables implicaciones negativas se han asociado más a la sal del tipo carbonato. El citrato tiene una acción citraturica y evita la génesis de cálculos. La prohibición de recibir calcio en la dieta en pacientes con urolitiasis es un error ya que el 90% de estos pacientes tienen una hipercalciuria postabsortiva y se afectan al disminuir los aportes nutricionales de calcio en la dieta; el elemento causal más importante es el oxalato, que queda disponible a nivel intestinal para su absorción y se incrementa su excreción urinaria de un 16 a un 56%, como se ha demostrado recientemente; al disminuir el calcio en la alimentación se predispone a riesgo de osteoporosis (83-88). El 10% de las personas en los Estados Unidos tienen un episodio de cálculo renal al menos una vez en la vida y habitualmente obedece a una hipercalciuria hiperabsortiva donde el oxalato juega un papel determinante, del 20 al 40% de los pacientes con cálculos recurrentes tienen hipercalciuria. Trabajos recientes ratifican este concepto y dejan sin piso la errónea costumbre de suprimirles la fuente de lácteos a pacientes con la enfermedad litiásica renal. Hoy se acepta que más calcio que menos es mejor en estos pacientes al igual que su combinación con una dieta baja en proteínas animales y en sal. La relación de calcio y salud ósea está muy bien demostrada y las condiciones genéticas participan

activamente en los fenómenos absorptivos del calcio como se ha estudiado en poblaciones homogéneas genéticamente (89-91). El genotipo del receptor de la vitamina D determina de manera importante el grado de absorción del calcio a nivel intestinal y lo asocia directamente con los niveles de calcio suministrados en la dieta. Las mujeres con genotipo BB tienen mayores problemas para lograr un equilibrio adecuado de calcio. Las variaciones alélicas en el receptor de la vitamina D pueden causar variaciones en el número de receptores, o afectar su capacidad de unión a la vitamina D o al complejo formado de receptor-vitamina D para unirse al DNA. Cualquiera de estos cambios reducen la potencia de la vitamina D y se aumenta la necesidad del calcio en la alimentación. El 80% de la masa ósea está genéticamente determinado y solo trabajamos en un 20% que incluye modificar los hábitos de vida desde la infancia, aumentando la ingesta de calcio y vitamina D y haciendo ejercicio. Como planteaba Charles Dent "La Osteoporosis senil es una enfermedad pediátrica" (92-98). El concepto de pico de masa ósea es definitivo, hay estudios que avalan el uso del calcio en prepúberes lo cual ocasiona incremento en la DMO (densidad mineral ósea) y previene la osteoporosis del adulto. Existen diferentes estudios en la literatura que soportan el papel terapéutico del calcio en el manejo de la Osteoporosis, estudios que incluyen mujeres en menopausia temprana como poblaciones mayores en los cuales la suplencia del calcio y la vitamina D disminuyen de manera considerable el riesgo de fractura (99-102). Se conoce igualmente que el calcio tiene acciones en diferentes tejidos y se postula su uso en varios desórdenes no esqueléticos que incluyen síntomas de climaterio, enfermedades cardiovasculares y prevención de neoplasias (103, 104). El otro punto a destacar es que pacientes con una baja ingesta de calcio reflejan en general una dieta pobre para otros nutrientes y probablemente sean los alimentos derivados de los lácteos los que más aportes de nutrientes dan

al organismo en general. Su relación con la ingesta de proteínas de origen animal han sido debatidos, pero hoy se acepta que estas proteínas tienen una acción benéfica para la homeostasis del hueso probablemente por su alto contenido en fósforo y por la producción de péptidos anabólicos óseos (105, 106).

El trabajo de Dawson-Hughes y cols (99), demuestra que los suplementos de citrato-malato de calcio retardan la pérdida ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 mg día y el de Reid y cols (100, 101) que aumenta el beneficio del calcio a pacientes con ingestas mayores de 750 mg al día con acciones benéficas tanto a nivel axial como apendicular, o el de Prince (102), con aquellas intervenciones que incrementan la actividad física y que combinan TRH (terapia de reemplazo hormonal) con suplementos nutricionales impactan mejor la calidad del hueso y tienen efecto anti-fractura. En mujeres, 10 años después de la menopausia, suplementos de calcio de 1000 mg/d por cuatro años previno completamente la pérdida ósea a nivel de la cadera y en Msls (Miembros inferiores) y al suspender esta terapia, a los dos años se reinició el proceso de pérdida ósea (107). La relación del beneficio del calcio y los años de menopausia es importante, porque la mayor pérdida ósea inicial en la mujer posmenopáusica temprana se debe exclusivamente a la insuficiencia de estrógenos. Heaney demuestra convincentemente que independiente de la ingesta la retención esquelética del calcio depende de la edad, perdiéndose especialmente esta propiedad a medida que envejecemos. Estudios recientes cuestionan su valor en conjunto con la vitamina D en pacientes ancianos para la prevención de fracturas (108, 109), hallazgos que deben ser interpretados con ojo crítico ya que las poblaciones estudiadas difieren de manera importante referente a características clínicas y probablemente no

tengan hipovitaminosis D. Sin embargo, está plenamente establecido que en personas a riesgo, de esta población etaria, con insuficiencia de vitamina D, la combinación de calcio elemental con la vitamina actúan muy bien en prevención secundaria de fracturas tanto a nivel vertebral como no vertebral (110). Su acción supresora sobre la PTH la convierten en una herramienta antirresortiva importante con un efecto modesto en la DMO pero disminuye el riesgo de fractura y se convierte en una alternativa terapéutica útil, sencilla, barata y eficaz. Es esencial en la prevención y es invitado obligado en los tratamientos para la enfermedad como coterapia sinérgica eficaz. Definitivamente nunca es tarde para iniciar suplencias con calcio y se pueden encontrar beneficios óseos tan tempranos como a los 18 meses de su uso. Recientemente se ha cuestionado la posibilidad del incremento de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con suplementos de calcio, (111, 112, 113). Pero realmente se ha visto que son datos no consistentes y que por el contrario la suplencia de calcio en la prevención de osteoporosis y como agentes benéficos en la disminución del riesgo cardiovascular lo ponen en el lado positivo del fiel de la balanza (114-20), al igual que los datos recientes sobre vitamina D en la salud humana como gran benefactor y protector para el desarrollo de enfermedades en general (121). El descubrimiento que muchas células y tejidos tienen un receptor para la vitamina D y que poseen la maquinaria enzimática para convertir la forma primaria circulante 25 hidroxí vitamina D a la forma activa 1-25 dihidroxívitamina D ha permitido conocer más a fondo las actividades y funciones de esta vitamina. Es muy importante que datos recientes relacionan los niveles bajos de vitamina D con enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas y cardiovasculares lo cual ha redundado en un renovado interés en esta sustancia.

REFERENCIAS

1. Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999;2;s2-s8.
2. Riggs BL., Melton L.J.III. Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986;314:1676-85.
3. Guzmán RA. Osteoporosis. In *Saludcoop EPS. Guías de manejo en la práctica Médica II. Salus Holos Bogotá.* 2001;96-99.
4. Watrous DA., Andrews BS. The metabolism and Immunology of bone. *Sem Arthritis Rheum* 1989;19:45-65.
5. Guzmán RA. Osteoporosis tipo 1: Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1994;1:85-89.
6. Lane NE. Clinical Update. ACR. Sn Francisco 2001.
7. National Institutes of Health. Osteoporosis. Prevention, Diagnosis, and therapy. Consensus development conference statement. March 27-29,2000.
8. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993;59:707-25.
9. Melton LJ.III. Evidence base for the physician,s, guide to prevention and treatment of osteoporosis. In *National OSTEOPOROSIS Foundation. Clinical Symposium for physicians.*2000;3-6.
10. Guzmán RA. Osteoporosis. Estado del arte. *Aventis; vol 1:2003:1-6.*
11. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. *J Am Diet Assoc* 2001;101:126-32.
12. Rodhe CM., Deluca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. *J Nutr* 2003;133:777-83.
13. Johansson S., Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001;16:1899-905.
14. Promislow JHE., Goodman-Gruen D., Slymen DJ., et al. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1349-58.
15. Silverberg SJ., Shane e., Jacobs TP., et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
16. Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999;341:1301-02.
17. Kassem M., Melton LJ., III., Riggs BL. in *Osteoporosis.* Marcus R., et al. *Academia Press., Sn Diego* 1996;691-702.
18. Mclean RR., Jacques PF., Selhub J., et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350:2042-49.
19. Van Meurs JBJ., Dhonukshe-Rutten RAM., Pluijm SMF., et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004;350:2033-41.

20. Raisz LG. Homocysteine anf osteoporotic fractures. Culprit or bystander?. *N Engl J Med* 2004;350:2089-90.
21. Booth SL., Tucker KL., Chen H., et al. Dietary vitamin k intake are associated with hip fracture but no with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201-8.
22. Shiraki M., Shiraki Y., Aoki Ch., et al. Vitamin k2 effectively prevents fractures and sustain lumbar bone mineral density in Osteoporosis.. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
23. Michaelson K., Lithell H., Vessby B., et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003;348:287-94.
24. Lips P. Hypervitaminosis A and fractures. *N Engl J Med* 2003;348:347-49.
25. Weaver CM., Heaney RP. Introduction. In *Weaver CM., Heaney RP. Calcium in human health.* Humana Press, Totowa 2006;1-6.
26. Heaney RP. Bone as the calcium nutrient reserve. In *Weaver CM., Heaney RP. Calcium in human health.* Humana Press, Totowa 2006;7-12.
27. Matkovic V., Landoll JD., Goel P., et al. in *Burkhardt P., Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis.* Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Bone mineral density of the skull and lower extremities during growth and calcium supplementation. 1-16.
28. Weaver CM. in *Burkhardt P., Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis.* Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Calcium retention in adolescence as a function of calcium intake: Influence of race and gender.17-24.
29. Heaney RP. Nutrition and risk for Osteoporosis. In *Marcus R., et al. in Osteoporosis.* Academic Press., Sn Diego 1996;483-505.
30. Heaney RP. Calcium. in *Bilezikian JP., et al. in Principles of Bone Biology.* Academic Press., Sn Diego 1996;1007-18.
31. Holick MF. Photobiology and noncalcemic actions of Vitamin D. in *Bilezikian JP., et al. in Principles of Bone Biology.* Academic Press., Sn Diego 1996;447-60.
32. Awumey E., Bukoski RD. Cellular functions and fluxes of calcium. In *Weaver CM., Heaney RP. Calcium in human health.* Humana Press, Totowa 2006;13-35.
33. Fleet JC. Molecular regulation of calcium metabolism. In *Weaver CM., Heaney RP. Calcium in human health.* Humana Press, Totowa 2006;163-89.
34. Watts NB. Postmenopausal Osteoporosis: pathophysiology and treatment. *ACR Review Course.* Orlando 2003.
35. Dawson-Hughes B., Harris SS., Dallal GE., et al. Calcium supplement and bone metabolism use in a US medicare health maintenance organization. *Osteoporosis Int* 2002;13:657-62.
36. Schett G. Bone formation and destruction in arthritis. *ACR Basic Science Symposium.*

- Syllabus. 68th annual scientific meeting. San Antonio, 2004.
37. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828-29.
 38. Willet WC., Stampfer MJ. What vitamins should I be taking, doctor?. *N Engl J Med* 2001;345:1819-24.
 39. Guzmán RA. Osteoporosis: Inmunología de la enfermedad. *Revista oficial de la Sociedad Peruana de Climaterio* 2003;4:17-22.
 40. Doran PM., Turner RT., Riggs BL., et al. Estrogens and bone health. In Orwoll ES. In *Osteoporosis in Men*. Academic Press., San Diego 1999:275-99.
 41. Reid IR. Menopause. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;55-57.
 42. Mundy GR. Bone remodeling. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;30-38..
 43. Manolagas SC., Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;232:305-11.
 44. Portale AA. Blood calcium, phosphorus and magnesium. In Favus MJ. In *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins.- Fourth Ed Philadelphia 1999;115-18
 45. Prince RL., Glendenning P. The physiology and cell biology of calcium transport in relation to the development of osteoporosis. In Orwoll ES., Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003.247-64.
 46. Heaney RP. Calcium, bone, and life. In Orwoll ES., Bliziotes M. in *Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management*. In Humana Press., Totowa 2003.265-92.
 47. Heaney RP., Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982;99:46-55. .
 48. Heaney RP. Protein intake and the calcium economy. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1259-66.
 49. Arnaud CD. Calcium homeostasis: regulatory elements and their integration. *Fed Proc* 1978;37:2557-60.
 50. Sebastian A., Harris ST., Ottaway JH., et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.
 51. Kraut JA., Coburn JW. Bone, acid and osteoporosis. *N Engl J Med* 1994;330:1821-22.
 52. Krall EA., Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
 53. Seeman E. Effect of tobacco and alcohol use on bone. In *Osteoporosis. Vol 1*. Edited by Marcus R., Feldman D., Kelsey J. Academic Press 2001;770-91.

54. Lee Alekel D., Matvienko O. Influence of lifestyle choices on calcium homeostasis. In Weaver CM., Heaney RP. *Calcium in human health*. Humana Press, Totowa 2006;209-25.
55. Vukovich M., Specker B. Influence of physical activity on calcium and bone. Weaver CM., Heaney RP. *Calcium in human health*. Humana Press, Totowa 2006;227-46.
56. Francis RM. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: Introduction to proceedings. *Calcif Tiss Int* 2002;70:69-70.
57. Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tiss Int* 2002;70:70-74.
58. Burckardt P. Calcium and vitamin D in Osteoporosis: supplementation or treatment. *Calcif Tiss Int* 2002;70:74-77.
59. Schuette SA., Knowles JB. Intestinal absorption of Ca(H₂PO₄)₂ and Ca citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr* 1988;47:884-88.
60. Levenson DI., Bockman RS. A review of calcium preparation. *Nutrition Rev* 1994;52:221-32.
61. Harvey JA., Zobitz MM., Pak Ch.YC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3:253-58.
62. Broy SB. A Whole patient approach to managing osteoporosis. *J Musculoskel Med* 1996;13:15-30.
63. Vargo MM. Osteoporosis: Strategies for prevention and treatment. *J Musculoskel Med* 1995;12:19-30.
64. Silverberg SJ., Lindsay R. Postmenopausal Osteoporosis. *Med Clin North Am* 1987;71:41-55.
65. Fleisch : Pathophysiology of osteoporosis. *Bone Miner* 1993;22:S3-6.
66. Consensus Conference. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
67. Guzmán RA. Calcio y Osteoporosis: papel real. *Rev Colomb Reumatol* 1998;5:113-15.
68. Calcium Supplements. Medical Letter, Inc. 2000;42:29-31.
69. Riggs BL., O'Fallon WM., Muhs J., et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998;13:168-74.
70. Talbot JR., Guardo P., Seccia S., et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes alter oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporosis Int* 1999;10:137-42.
71. Guillemant J., Le HT., María A., et al. Acute effects of oral calcium load on parathyroid function and on bone resorption in young men. *Am J Nephrol* 2000;20:48-52.
72. Saha H., Pietila K., Mustonen J., et al. Acute effects of calcium carbonate and citrate

- on secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991;11:465-69.
73. Harvey JA., Kenny P., Poindexter J., et al. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990;9:583-87.
 74. Reginster JY., Denis D., Bartsch V., et al. Acute biochemical variations induced by four different calcium salts in healthy male volunteers. *Osteoporosis Int* 1993;3:271-75.
 75. Favus Mj., Pak C. Evidence for absorption of ionic calcium and soluble calcium complexes by the duodenum and cecum in the rat. *Am J Ther* 2001;8:425-31.
 76. Heller HJ., Greer LG., Haynes S., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1237-44.
 77. Heller HJ., Stewart A., Haynes S., et al. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1151-54.
 78. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Inter Med* 1992;231:161-68.
 79. Recker R. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-73.
 80. Hunt JN., Johnson C. Relation between gastric secretion of acid and urinary excretion of calcium after oral supplements of calcium. *Dig Dis Sci* 1983;28:417-21.
 81. Ginty F., Prentice A., Laidlaw A., et al. in Burkhardt P., Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Calcium carbonate supplementation is associated with higher plasma IGF-1 in 16 to 18 year-old boys and girls. 45-57.
 82. Heaney RP. in Burkhardt P., Dawson-Hughes B., Heaney RP. Nutritional aspects of Osteoporosis. Amsterdam, Elsevier Academic Press 2th Ed 2004. Nutrients, interactions, and foods: The importance of Source. 61-76.
 83. Curham GC., Willet WC., Rimm EB., et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:833-38.
 84. Lemman Jr J. Composition of the diet and calcium kidney stone. *N Engl J Med* 1993;328:880-81.
 85. Sakhaee K., Baker S., Zerwekh J., et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994;152:324-27.
 86. Levine BS., Rodman JS., Wienerman S., et al. Effect of calcium citrate supplementation on urinary calcium oxalate saturation in female stone formers: implication for prevention of osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994;60:592-96.
 87. Borghi L., Schianchi T., Meschi T., et al. Comparison of two diets for the prevention on recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.

88. Buchinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis. Does diet help?. *N Engl J Med* 2002;346:124-25.
89. Sainz J., Van Tornout JM., Loro L., et al. Vitamin- D Receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal american girls of Mexicans descent. *N Engl J Med* 1997;337:77-82.
90. Riggs BL. Vitamin D. Receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997;337:125-27.
91. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:237-39.
92. Matkovic VN. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 1992;327:119-20.
93. Johnston CC.Jr., Miller JZ., Slemenda Ch.W., et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
94. Uitterlinden AG., Burguer H., Huang Q., et al. Relation of the alleles of the collagen type 1a 1 gene to bone density and the risk of osteoporosis fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998;338:1016-21.
95. Prockop DJ. The genetical trail of osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:1061-62.
96. Matkovic VN. Fifth International Symposium ISO. NOF. Hawai 2002.
97. Matkovic V. Osteoporosis as a pediatric disease: role of calcium and heredity. *J Rheumatol* 1992;19:suppl 33;54-59.
98. Bonjour JP., Rizzoli R. Peak bone mass acquisition. In Orwoll ES., Bliziotis M. in Osteoporosis. Pathophysiology and clinical management. In Humana Press., Totowa 2003.61-82..
99. Dawson-Hughes B., Dallal GE., Krall EA., et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990;323:878-83.
100. Reid IR., Ames RW., Evans MC., et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;328:460-64.
101. Reid I., Ames RW., Evans MC., et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-35.
102. Prince RL. Smith M., Dick IM., et al. Prevention of postmenopausal Osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
103. Pereira MA., Jacobs DRJr., Van Horn L., et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. *J Am Med Assoc* 2002;287:2081-89.
104. Appel LJ., Moore TJ., Obarzanek E., et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
105. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:83s-99s.

106. Hannan MT., Tucker KL., Dawson-Hughes B., et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: The Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2504-12.
107. Homik J., Suárez-Almazor ME., Shea B., et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. (Cochrane Review). *The Cochrane library*, Issue 4, 2002. Oxford: update software.
108. Porthouse J., Cockayne S., King K., et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol for prevention of fracture in primary care. *BMJ* 2005;330:1-6.
109. RECORD Trial group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people. A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-28.
110. Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle. In Weaver CM., Heaney RP. *Calcium in human health*. Humana Press, Totowa 2006;371-85.
111. Bolland MJ., Barber AP., Doughty RN., et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;10:1-8.
112. Payne ME., Anderson JJB., Steffens DF., et al. Calcium and vitamin D intakes are positively associated with brain lesions in depressed and non depressed elders. *FASEB* 2007;21:837-44.
113. Tang BMP., Eslick GD., Nowson C., et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
114. Jones G., Winzerberg T. Cardiovascular risk of calcium supplements in women *BMJ* 2008;10:27-28.
115. Prince RL., Devine A., Dhaliwal SS., et al. Effects of calcium supplementation on clinical fractures and bone structure. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
116. Jackson RD., LaCroix AZ., Gass M., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2006;354:669-83.
117. Reid Ir., Mason B., Ames R., et al. Randomised controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
118. Russo D., Miranda I., Ruocco C., et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
119. Hsia J., Heiss G., Ren H., et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
120. Gonzales AJ., White E., Kristal SA., et al. Calcium intake and 10-year weight change in middle-aged adults. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1066-73.
121. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-82.

CAPÍTULO XV BIOPSIA ÓSEA EN EL DIAGNÓSTICO DE OSTEODISTROFIA RENAL

La primera asociación entre enfermedad renal y hueso comenzó en el siglo XIX, sin embargo la primera vez que se utilizó el término osteodistrofia renal fue en el siglo XX, precisamente para describir los cambios histológicos vistos en la osteítis fibrosa quística y la osteomalacia. Posteriormente, el advenimiento del marcaje con tetraciclina ha ampliado el concepto de enfermedad ósea al permitir la evaluación dinámica de este tejido.

A diferencia de otros medios diagnósticos no invasivos, la biopsia de hueso evalúa tanto la severidad como el tipo de enfermedad de una forma precisa e inequívoca. La biopsia ósea provee información del hueso a tres niveles: celular, tisular y de la unidad de remodelamiento (BMU). La importancia de la biopsia ósea en la evaluación del hueso radica en que esta enfermedad no es uniforme y no responde a un solo tipo de terapia (1). Otro uso frecuente de la biopsia ósea es investigativo.

La biopsia de hueso es una prueba útil para confirmar el diagnóstico de osteomalacia en pacientes con deficiencia de vitamina D. Aunque la realización de biopsia de hueso ha disminuido en los últimos años, existen muchos casos en los que la biopsia permite identificar un subtipo particular

de enfermedad ósea, especialmente en casos en los que el análisis clínico, bioquímico y radiológico no es suficiente para el diagnóstico.

INDICACIÓN PARA BIOPSIA ÓSEA

Aunque se reconoce como la prueba estándar para el diagnóstico de osteodistrofia renal dado que ninguna combinación de parámetros de laboratorio es lo suficientemente precisa, existe aún controversia acerca de las indicaciones para realizar la biopsia ósea.(2) En un estudio en el que la biopsia ósea se realizó en pacientes con diferentes problemas, incluyendo dolor óseo severo, calcificación extraesquelética, fracturas espontáneas y sospecha de depósito de aluminio, no se encontró correlación entre los resultados de la biopsia y los niveles de paratohormona (3).

La National Kidney Foundation (NKF) propone considerar la realización de biopsia ósea en las siguientes condiciones (4):

- Establecer el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica en pacientes con falla renal crónica.
- Sospecha de osteomalacia por depósito de aluminio.
- Fracturas atraumáticas o con trauma mínimo asociadas a hipercalcemia.
- Dolor óseo severo.
- Aumento inexplicado de fosfatasa alcalina.
- Previo a paratiroidectomía en pacientes con sospecha de depósito de aluminio.
- Considerar previo al inicio de la terapia con bifosfonatos.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TMV

Para clarificar la interpretación de la biopsia de hueso, la NKF publicó en el 2006 un documento que sugiere la caracterización de la biopsia

de hueso en 3 descripciones histológicas, así T= (turnover) recambio; M= mineralización y V= volumen. La tasa de recambio puede ser baja, normal o alta; la mineralización puede ser normal o anormal y el volumen puede ser bajo, normal o alto (5).

TÉCNICA DE LA BIOPSIA ÓSEA

Aunque la muestra puede tomarse de cualquier hueso, el sitio más empleado es la cresta ilíaca. Las ventajas de esta localización incluye la menor presencia de factores biomecánicos que influyen la tasa de recambio óseo. Adicionalmente el acceso al hueso es directo y la probabilidad de complicaciones es menor.

La biopsia ósea de la cresta ilíaca puede ser obtenida vertical u horizontalmente. De forma vertical se obtiene una mejor evaluación del hueso esponjoso. La forma horizontal provee mejor información de la cortical interna y externa aunque está limitada por el grosor del hueso ilíaco. El tamaño de la muestra generalmente va de 4-5 mm en diámetro y 2.5 a 3.5 cm de longitud para muestras tomadas verticalmente, y 8 mm de diámetro por 1.5 a 2 cm de longitud para muestras tomadas horizontalmente.

Los instrumentos con los que se puede realizar la biopsia ósea incluyen el trocar manual o el taladro eléctrico. La fuerza excesiva puede generar artefactos en la muestra obtenida, por ejemplo "polvo óseo". Esto es más común con el uso del taladro eléctrico. La velocidad del taladro eléctrico puede generar artefactos por calor que alteran la celularidad del hueso.

Para el procedimiento en la cresta ilíaca, se debe utilizar anestesia local y realizar una pequeña incisión en la piel 2 centímetros por debajo del reborde superior de la cresta ilíaca y 2 centímetros atrás de la espina ilíaca antero-superior. Posteriormente se introduce el trocar a presión y se hace girar en el sentido de las manecillas del reloj para obtener un cilindro óseo

que debe tener una arquitectura ósea conservada, limitada por superficies corticales, permitiendo así el estudio del hueso cortical y esponjoso.

Las complicaciones potenciales de la biopsia incluyen hematoma, neuropatía, infección y dolor. No obstante, estas complicaciones son excepcionales en manos expertas.

MARCACIÓN CON TETRACICLINA

La marcación del hueso con marcadores específicos no tóxicos ayuda en la evaluación dinámica del hueso y provee información importante en pacientes con osteodistrofia renal.

La evaluación dinámica del hueso es útil porque además de la evaluación estática (de base) incorpora datos de la tasa de formación y resorción ósea. Esto identifica alteraciones en la mineralización, tasa de aposición mineral, recambio óseo y formación ósea.

La técnica del doble marcaje con tetraciclina es la que mayor información ofrece. Para esto la marcación inicial del día 1 es seguida por un intervalo libre (variable) entre 8 y 15 días. Posterior al intervalo libre, un segundo curso de tetraciclina es suministrado. Un intervalo muy corto puede aumentar la tasa de falsos negativos, particularmente en casos de defectos de mineralización (osteomalacia). Por el contrario, si el intervalo es muy largo, puede artificialmente incrementar la tasa de falsos positivos. La biopsia ósea es tomada 4 a 6 días después de esta segunda dosis.

En casos de emergencia, la marcación del hueso puede ser realizada el primer día, el intervalo libre puede ser de 4 a 6 días para la segunda marcación con tetraciclina y posteriormente se toma la muestra. En cualquier caso la dosis de tetraciclina es de 1 a 1.5 gramos vía oral.

Otra opción que probablemente permite una mejor visualización de la tasa de mineralización es el marcaje con 2 colores. Para esto se utilizan 2 productos diferentes, primero la tetraciclina que produce una marcación

amarillenta y segundo la demeclociclina (600-900 mg) que produce una coloración amarilla-anaranjada. En pacientes con falla renal las dosis se reducen así: tetraciclina 500 mg 2 veces al día y demeclociclina 300 mg 2 veces al día. El paciente debe tomar estos productos idealmente con estómago vacío y sin combinar con antiácidos porque se disminuye su absorción y por ende el marcaje. Es importante avisar al patólogo sobre el esquema de marcación empleado.

TÉCNICAS DE PREPARACIÓN HISTOLÓGICA

Existen diferentes consideraciones que se refieren a la fijación, deshidratación, seccionamiento y tinción del hueso. Existen 2 tipos de fijativos: fijadores precipitantes, los cuales transforman las proteínas citosólicas en un coágulo, y los fijadores no precipitantes, los cuales desnaturalizan las proteínas. Uno de los fijadores más recomendados es el etanol seguido por el uso de metilmetacrilato, el cual permite conservar el espécimen para el análisis. Los criterios que se utilizan para considerar una buena preparación del material histológico incluyen: 1) la dureza del espécimen debe ser igual a la del hueso; 2) el fijador debe penetrar el espécimen sin producir artefactos (burbujas); 3) debe utilizarse materiales que no sean nocivos, tóxicos o inflamables; y 4) debe disponerse de solventes para disolver el espécimen luego del corte.

Para el corte del espécimen se dispone de diferentes microtomos, algunos nuevos y otros más tradicionales. En general se prefieren los más nuevos cuando se requieren cortes más finos. No obstante, por mayor precisión que ofrezcan los microtomos nuevos, igualmente se requiere que su uso sea por personal experimentado.

Existen diferentes tipos de tinción, siendo la más utilizada la tinción tricrómica modificada de Masson-Goldner. Otras utilizadas son la tinción von Kossa y la tinción monocromática con cyan. Otras tinciones más específicas

son la tinción de la enzima fosfatasa ácida lisosomal, útil para identificar osteoclastos activos y la tinción verde pironina, útil para identificar osteoblastos.

Otras tinciones específicas pueden ser utilizadas para la identificación de aluminio (tinción de oro-ácido tricarbóxico) e hierro (Gomori).

INFORMACIÓN OBTENIDA DE LA BIOPSIA DE HUESO

La información que provee el hueso es el resultado de una serie de factores que influyen el metabolismo mineral, la estructura ósea, la tasa de recambio óseo y la celularidad.

Virtualmente cualquier característica histológica puede ser vista en el hueso de un paciente con osteodistrofia renal.

DETERMINACIÓN DEL TIPO DE OSTEODISTROFIA RENAL

Existen tres tipos predominantes de características histológicas: 1) enfermedad con predominio de hiperparatiroidismo; 2) enfermedad de bajo recambio que incluye osteomalacia y enfermedad ósea adinámica; y 3) enfermedad mixta.

a) Enfermedad ósea con predominio de hiperparatiroidismo

La característica más importante es el aumento de la tasa de recambio óseo producto del hiperparatiroidismo secundario de la falla renal crónica. Los hallazgos histológicos más importantes son: 1) trabéculas irregulares en forma y anormalidad en los sitios de remodelación; 2) aumento de la celularidad; 3) numerosos y multinucleados osteoclastos; 4) presencia de múltiples e irregulares áreas de resorción ósea; 5) apariencia poligonal o irregular de osteoblastos (a diferencia de su apariencia cuboidal normal); y 6) pérdida de la polaridad del núcleo de los osteoblastos.

b) Enfermedad ósea de bajo recambio

En ese grupo se incluye la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. Este grupo se caracteriza por la reducción en la tasa de recambio óseo y por la disminución en la celularidad y áreas de remodelación ósea. Las características histológicas que identifican este grupo son: 1) el hueso trabecular cubierto por células de revestimiento, con pocos osteoblastos y osteoclastos; 2) la estructura del hueso es predominantemente lamelar; 3) escasos sitios de formación ósea activa; 4) la extensión de la superficie de mineralización se encuentra marcadamente reducida; y 5) con el marcaje con tetraciclina, se observa una línea muy delgada.

A diferencia de la enfermedad ósea adinámica, en la osteomalacia se aprecia una acumulación de material osteoide no mineralizado.

La enfermedad ósea inducida por depósito de aluminio es un problema menos frecuente en la actualidad debido a un mejor manejo de los productos utilizados en el proceso de diálisis y a la sustitución del aluminio como quelante de fósforo. Cuando el aluminio se deposita en el hueso se altera la formación ósea a diferentes niveles. Como ejemplo de ello, se afecta el normal funcionamiento de los osteoblastos, se altera la respuesta del hueso a la acción de la paratohormona y finalmente se reduce la tasa de mineralización ósea, lo que se traduce en el desarrollo de osteomalacia.

La enfermedad ósea adinámica se caracteriza por una reducción en la formación y la resorción ósea, observándose una delgada línea de material osteoide sin mineralización activa, con una virtual ausencia de osteoblastos, osteoclastos y unidades de resorción ósea.

c) Enfermedad mixta

En este tipo de enfermedad se aprecian cambios secundarios al hiperparatiroidismo propio de la falla renal asociados a un defecto en la mineralización. Estas características pueden coexistir en diferentes grados.

d) Otros parámetros evaluados en la biopsia ósea

Otros parámetros que pueden ser analizados son el volumen trabecular óseo (VTO), la superficie de resorción osteoclástica, la superficie de las lagunas periosteocitarias, el volumen osteoide, la superficie osteoide, el índice de espesor del material osteoide, la velocidad de calcificación del tejido pre-óseo con doble marcación con tetraciclina y el subtipo de OR. Es posible comparar esta medida con el índice de espesor del osteoide y deducir aproximadamente la velocidad de aposición osteoblástica.

Si el índice de espesor de material osteoide es normal, es que la velocidad de aposición es igual a la velocidad de calcificación, si el índice está aumentado, es que la velocidad de aposición es superior a la velocidad de calcificación, en los casos donde el índice está disminuido es que la velocidad de aposición es inferior a la velocidad de calcificación.

En osteomalacia VTO es normal o baja, la superficie de reabsorción osteoclástica es normal o alta, la superficie de las lagunas periosteocitarias es normal o alta, el volumen de la superficie y espesor del tejido osteoide está elevado y la velocidad de calcificación está considerablemente disminuida. Por el contrario en la osteoporosis VTO es normal o levemente baja y en la enfermedad de Paget se encuentra elevada (6).

DESVENTAJAS DE LA BIOPSIA DE HUESO (7)

1. Procedimiento invasivo.
2. Falta de entrenamiento en la técnica del procedimiento.
3. Técnica dolorosa.
4. Costo asociado al procedimiento.
5. Falta de entrenamiento en la interpretación de la muestra.
6. Tiempo de espera para el reporte.

RESUMEN

La biopsia ósea es un procedimiento invasivo que permite identificar de manera precisa las alteraciones metabólicas del hueso. A pesar de considerarse como una técnica inequívoca para el reconocimiento de los subtipos y la severidad de la osteodistrofia renal, su uso se ha disminuido en parte por el advenimiento de numerosas pruebas no invasivas que guardan una correlación importante con los hallazgos histológicos. Otros factores responsables de una menor frecuencia de realización de la biopsia ósea es la falta de entrenamiento en su realización e interpretación. Pese a esto permanece como una herramienta diagnóstica útil para el diagnóstico de osteodistrofia renal, entre otras indicaciones médicas, así como para fines investigativos.

REFERENCIAS

1. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The Role of Bone Biopsy in the Management of Patients With Renal Osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1631-1642
2. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy [editorial]. *Semin Dial* 2000;13:152
3. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005; 63:284.
4. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3):S1.
5. Moe, S, Drueke, T, Cunningham, J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945.
6. Harrewyn JM, Benhamou CL. Diagnostic des Maladies du Metabolisme Phosphocalcique et du Tissu Osseux. Institut de Rhumatologie-Hopital Cochin Paris 1987.
7. Carbonare LD, Giannini S. Diagnostica istologica delle malattie metaboliche dello scheletro: istomorfometria ossea. *Reumatismo* 2004;56(1):15-23.

CAPÍTULO XVI

OSTEOMALACIA INDUCIDA POR TUMOR

La osteomalacia inducida por tumor (OIT) también conocida como osteomalacia oncogénica es una entidad rara clasificada dentro del grupo de síndromes paraneoplásicos. Se caracteriza por una disminución en la reabsorción de fosfato a nivel tubular, que da lugar a hipofosfatemia marcada, hiperfosfaturia y alteraciones en la mineralización; dichas alteraciones en el metabolismo óseo se constituyen entonces en manifestaciones subyacentes de la presencia de un tumor usualmente de origen mesenquimal.

Aunque McCrance (1) describió el primer caso de OIT en 1947, Prader et al (2) fue el primero en reconocer la asociación causal del síndrome en 1959. A la fecha se han descrito aproximadamente 130 casos en los cuales se ha podido determinar la relación entre osteomalacia y tumor encontrándose en un buen porcentaje de los casos la resolución del trastorno metabólico con la remoción quirúrgica del tumor.

A pesar de su baja incidencia, el progreso en el conocimiento de su patogénesis ha contribuido de manera importante al entendimiento de la homeostasis del fósforo corporal y a comprender mejor la amplia gama de trastornos hipofosfatémicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de pacientes con OIT son adultos mayores, el síndrome puede manifestarse a cualquier edad. La edad promedio al momento del diagnóstico es la sexta década de la vida con un rango entre 7-74 años (3). La duración promedio de los síntomas antes del diagnóstico oscila entre 2.5 meses a 19 años con un promedio de 2.5 años (4). Usualmente se presenta con síntomas inespecíficos de larga evolución que incluye dolor osteomuscular generalizado, debilidad muscular, fatiga y menos frecuente fracturas patológicas de huesos largos. En la mayoría de los casos el tumor subyacente no ha producido manifestaciones clínicas al momento del inicio de los síntomas de OIT. Los niños con OIT usualmente presentan rasgos clásicos de raquitismo como alteraciones en la marcha, retardo en el crecimiento y deformidades esqueléticas.

Las alteraciones bioquímicas del trastorno incluyen bajas concentraciones de fósforo, fosfaturia secundaria a una reducida reabsorción tubular proximal de fosfato y unos bajos o inapropiados niveles normales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ que deberían encontrarse altos como respuesta fisiológica compensadora a la hipofosfatemia. La PTH se encuentra elevada tan solo en un pequeño porcentaje de pacientes y la fosfatasa alcalina típicamente se encuentra aumentada. No es infrecuente observar otras alteraciones en la reabsorción tubular como glicosuria y aminociduria (5).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico de la enfermedad es a menudo un reto dada la inespecificidad de las manifestaciones clínicas y requiere una cuidadosa evaluación con estudios de laboratorio e imágenes radiológicas. El *screening* metabólico debe incluir fósforo sérico en ayunas, calcemia, fosfatasa alcalina, PTH, creatinina e idealmente niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Además,

deben evaluarse concentraciones en orina de fósforo, calcio, creatinina, glucosa y aminoácidos. Como la principal característica de la enfermedad es la alteración en la reabsorción de fosfato, el cociente reabsorción tubular máxima de fosfato/tasa de filtración glomerular (TmP/GFR) debe ser calculado (6).

Las alteraciones radiográficas incluyen osteopenia generalizada, seudofracturas, así como discos epifisarios ensanchados en niños. En algunos casos, para confirmar el diagnóstico histológico una biopsia de Cresta ilíaca con tetraciclina doblemente marcada es obtenida para realizar estudios histomorfométricos de hueso (7).

La detección y localización del tumor desencadenante de OIT es obligatoria ya que la resección quirúrgica completa es curativa. Sin embargo, los tumores mesenquimales que causan OIT son generalmente pequeños, de crecimiento lento y se encuentran en sitios anatómicos poco frecuentes, por lo que las imágenes tradicionales usualmente no detectan el tumor. La localización de este tipo de tumores debe realizarse entonces, con técnicas que utilicen marcadores con afinidad por los receptores tumorales. Se ha demostrado *in vitro* que muchos tumores mesenquimales expresan receptores de somatostatina (8). La escintigrafía con octreotide, una técnica que usa un análogo de somatostatina como radiomarcador ha demostrado ser muy útil en la localización del tumor mesenquimal (9); así mismo se ha descrito que la resonancia magnética corporal total (10) y la tomografía con emisión de positrones con flúor 18 (F18) unido a fluorodeoxiglucosa (FDG) (11), son imágenes sensibles en el diagnóstico del tumor y deben ser utilizadas principalmente en región craneofacial y extremidades dada la mayor prevalencia de tumores mesenquimales en dicha localización (12).

Estudios recientes han encontrado que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) es una sustancia fosfatúrica producida por tumores

que inducen osteomalacia (13). Los genes que promueven la expresión de FGF-23 se encuentran aumentados en OIT. El efecto de inhibir el transporte de fósforo a través del epitelio tubular renal proximal ha sido demostrado *in vitro* (14), y la reducción del fósforo sérico y el incremento en la fracción excretada de fósforo ha sido demostrada en ratones (15). Niveles de FGF-23 se han detectado tanto en pacientes con OIT como en pacientes con displasia fibrosa (16) e hipofosfatemia ligada al cromosoma X (17); así mismo se ha encontrado en insuficiencia renal y se correlaciona positivamente con la concentración de fosfato y creatinina sérica (18-19). Su valor diagnóstico en TIO se ha confirmado al encontrarse disminución en los niveles séricos con la resección del tumor (20).

Se han comparado distintos métodos para evaluar la concentración sérica de FGF-23 en OIT. La mayor sensibilidad se encontró con la técnica de inmunoensayo de kinos, la cual detectó niveles de FGF-23 en el 86% de pacientes con OIT. Los pacientes cuyo tumor ha sido localizado tienen mayor probabilidad de presentar elevación sérica de FGF-23, esto podría deberse a un incremento en la producción de FGF-23 proporcional al tamaño del tumor. En los casos en los cuales se ha localizado el tumor la técnica de kinos tiene una sensibilidad del 100% (21).

El hecho que algunos pacientes no tengan elevados el FGF-23 podría indicar que existen limitaciones en los métodos disponibles para evaluar sus niveles séricos. Además, en algunos casos, el cuadro clínico puede no ser causado por aumento en FGF-23 y algunos tumores podrían expresar otras sustancias responsables de la osteomalacia y la excreción de fosfatos. De Beur et al (22), demostró que los OIT tienen una sobreexpresión de una fosfoglicoproteína de la matriz extracelular denominada sFRP4. Esta proteína hace parte del grupo de las fosfatoninas y actúa al inhibir la vía Wnt. Esta cascada de señalización es importante en la homeostasis de la mineralización ósea. Algunas evidencias experimentales sugieren que

sFRP4 tiene propiedades fosfatúricas. sFRP4 inhibe el transporte de fosfato en células epiteliales renales e induce hipofosfatemia y alteración en los mecanismos de autorregulación del $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (23). Otras fosfatoninas que se han implicado en la patogenésis de la enfermedad son el factor de crecimiento fibroblástico 7 (FGF-7) (24) y la fosfoglicoproteína de matriz extracelular (MEPE) (25). Ambas han demostrado en cultivos celulares tener actividad fosfatúrica.

TUMORES CAUSANTES DE OIT

Los tumores descritos en pacientes con OIT han sido de origen mesenquimal en la mayoría de los casos. Sin embargo la presencia de nodos de Looser en radiografías de pacientes terminales con carcinomas derivados del tejido endo y ectodérmico indica que la enfermedad puede ser secundaria a un amplio espectro de tumores (26). Esta conclusión la confirma los casos publicados en la literatura de OIT secundarios a Ca de seno, Ca de Próstata, Ca Renal de células claras, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica (4). La ocurrencia de osteomalacia en pacientes con displasia fibrosa ósea, neurofibromatosis y el síndrome de nevus sebáceo lineal podría así mismo ser considerada inducida por tumor, a pesar de que una relación de causalidad sea difícil de comprobar al tratarse de patologías de difícil tratamiento quirúrgico dado el compromiso extenso de la superficie corporal.

Los tumores mesenquimales asociados con OIT son angioma esclerosante, angiofibroma benigno, hemangiopericitoma, condrosarcoma, tumor mesenquimal primitivo, tumor de partes blandas similar a condroma y el tumor óseo de células gigantes. En la mayoría de los casos son pequeños, indolentes y difíciles de localizar. Aunque se han encontrado en diferentes regiones anatómicas incluyendo nasofaringe, senos paranasales

y la ingle, su localización más frecuente son las extremidades y el esqueleto apendicular (27).

La variedad de diagnósticos morfológicos pone de manifiesto la complejidad de este tipo de tumores. Sin embargo, Weidner y Cruz (28) han establecido con base en el patrón histológico una clasificación con cuatro tipos de patrones: 1. Tumor mesenquimal fosfatúrico tipo tumor de tejido conectivo mixto (PMTMCT); 2. Tumor similar a osteoblastoma; 3. Tumor no osificante similar a fibroma; y 4. Tumor osificante similar a fibroma. La variedad más común es PMTMCT, se presenta en tejidos blandos, su comportamiento usualmente es benigno y se caracteriza por un número variable de células estromales primitivas de crecimiento pobremente definido en agrupaciones de células gigantes similares a osteoclastos (29). Probablemente las células primitivas estromales sean la fuente de los factores hormonales causantes del síndrome, sin embargo esta hipótesis no se ha podido comprobar.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la enfermedad es la resección quirúrgica del tumor. Esto produce rápidamente corrección de las alteraciones bioquímicas características de los OIT y remineralización ósea. Sin embargo, incluso después que el diagnóstico de OIT es realizado, en algunas ocasiones el tumor no es logrado identificar o es imposible su resección total por lo cual el manejo médico de la entidad es necesario en muchos casos.

El tratamiento actual de OIT incluye la suplencia de fósforo para reemplazar las pérdidas renales y la administración de calcitriol para compensar la insuficiente producción renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y elevar la reabsorción gastrointestinal y tubular de fósforo. Usualmente las dosis utilizadas son 2 gramos/día de fósforo y 1-3 μg de calcitriol (6). En algunos

casos la administración única de calcitriol puede mejorar las anomalías bioquímicas de la OIT y curar la osteomalacia. Los objetivos terapéuticos son mejorar los síntomas, mantener los niveles séricos de fósforo en ayunas en un rango normal bajo, normalizar la fosfatasa alcalina y controlar el hiperparatiroidismo secundario sin inducir hipercalcemia o hipercalciuria.

Es necesario monitorizar las posibles complicaciones de las altas dosis de calcitriol y fósforo como hipercalcemia, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. Así mismo se debe monitorizar la función paratiroidea y la suplencia de fósforo (solo o en combinación con vitamina D) ya que esta puede estimular la función paratiroidea y eventualmente producir autonomía (hiperparatiroidismo terciario). Se recomienda monitorizar la eficacia y seguridad del tratamiento con calcio urinario y sérico, fósforo sérico, función renal y PTH cada tres meses (6).

Seufert et al (30) sugirió que la terapia con octreotide puede ser un tratamiento alternativo para OIT. Se han encontrado receptores de somatostatina en tumores mesenquimales y su uso se fundamenta en la inhibición de la secreción hormonal y regulación del metabolismo del fósforo. La terapia con octreotide normaliza el perfil bioquímico y mejora la sintomatología producida por OIT.

REFERENCIAS

1. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med* 1947;16:33-46
2. Prader V, Illig R, Vehlinger E, Stalder G. Rachitis, infolge, knochen tumors. *Helv Paediatr Acta* 1959;14:554-565
3. Drezner MK 1999 Tumor-induced osteomalacia. In: Favus MJ (ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, USA, pp. 331-337
4. Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2001;2:175-86
5. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis.

- Bone. 2000;27:333-8.
6. Jan De Beur SM 2006 Tumor-induced osteomalacia. In: Favus MJ (ed.) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, USA, pp. 345-350
 7. Weiss D, Bar RS, Weidner N. Oncogenic osteomalacia. *Ann Intern Med.* 198;102:557
 8. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, Gebbers JO. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res.* 1996;56:1922-31
 9. Garcia C, Spencer R. Bone and In-111 octreotide imaging in oncogenic osteomalacia: a case report. *Clin Nucl Med* 2002;27:582-583
 10. Avila NA, Skarulis M, Rubino DM, Doppman JL. Oncogenic osteomalacia: lesion detection by MR skeletal survey. *Am J Roentgenol.* 1996;167:343-5
 11. Dupond JL, Mahammedi H, Prié D. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case. *Bone* 2005;36:375-378
 12. Jan de Beur SM. Tumor-induced osteomalacia. *JAMA.* 2005;294:1260-7
 13. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500-6505
 14. Yamashita T, Konsishi M, Miayke A. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2002;277:28265-28270
 15. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 143:3179-3182
 16. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-692
 17. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M, Gill A, Au A, Clarkson A, et al. Fibroblast growth factor 23: a new clinical marker for oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4088-4094
 18. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-2279
 19. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:943-946
 20. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. Venous sampling

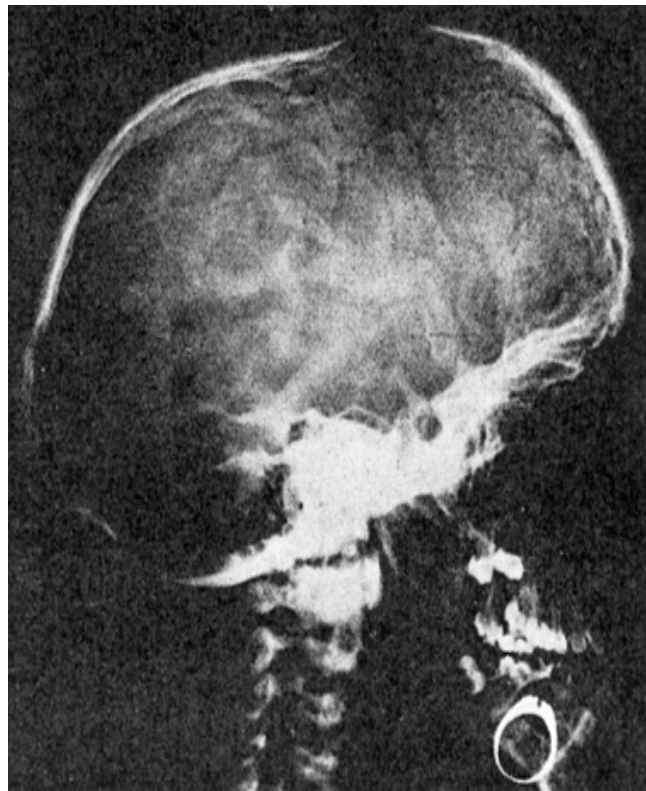
- for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3979-3982
21. Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P, Heller HJ, Ward LM, Shulman D, et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2055-61.
 22. Jan De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, et al. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res* 2002;17:1102-1110
 23. Berndt T, Craig TA, Bowe AE, Vassiliadis J, Reczek D, Finnegan R, et al. Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest.* 2003;112:785-94.
 24. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, Philbrick WM, Sterpka J, Shimkets R. FGF7, an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1012-1020
 25. Rowe PS, de Zoysa PA, Dong R, Wang HR, White KE, Econs MJ, et al. MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia. *Genomics.* 2000;67:54-68.
 26. Dent CE, Stamp TCB. Vitamin D rickets and osteomalacia. In: Avioli LV, Krane S, eds. *Metabolic Bone Disease*, vol 1. New York: Academic Press, 1978;237.
 27. Whyte MP, Podgornik MN, Wollberg VA, Eddy MC, McAlister WH. Pseudo-(tumor-induced) rickets. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1564-71.
 28. Weidner N, Cruz DS. Phosphaturic mesenchymal tumors: a polymorphous group causing osteomalacia or rickets. *Cancer* 1987;59:1442±1454.
 29. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1-30.
 30. Seufert J, Ebert K, Müller J, Eulert J, Hendrich C, Werner, et al. Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med* 2001;345:1883-1888.

CAPÍTULO XVII
ICONOGRAFÍA DE LA VITAMINA D

I. PRIMERAS DESCRIPCIONES

Rickets Resistant to Vitamin D Therapy
Fuller Albright, M.D.
Allan M. Butler, M.D.
And
Esther Bloomberg, B.S.
Boston





METABOLIC STUDIES AND THERAPY IN A CASE OF NEPHROCALCINOSIS WITH RICKETS AND DWARFISM

FULLER ALBRIGHT, M.D., WILLIAM V. CONSOLAZIO, B.S., FREDERICK S.
COOMBS, M.D., HIRSH W. SULKOWITZ, M.D., AND JOHN H.
TALBOTT, M.D.

*From the Medical Clinic of the Massachusetts General Hospital and the Fatigue Laboratory,
Harvard University*

Submitted for publication September 25, 1939

THE TREATMENT OF PERSISTENT RICKETS*

MAX W. BLOOMBERG, M.D.
MONTREAL

May 1979
The Journal of PEDIATRICS 729

Rickets with alopecia: An inborn error of vitamin D metabolism

Rickets with alopecia, an inborn error of vitamin D metabolism, is described in two sisters. The rickets disorder began during the first year of life and was refractory to 50,000 IU of vitamin D/day. Surprisingly, both children had marked elevations in serum concentrations of 1,25-(OH)₂D. Although the molecular basis for this disorder is not evident to date, intestinal end-organ unresponsiveness to exceedingly high levels of 1,25-(OH)₂D was present, in addition to hyporesponsiveness of bone to these high levels of the hormone, since normocalcemia was maintained despite elevated serum levels of PTH. Therapy with oral 1,25-(OH)₂D failed to reverse the disorder, but oral phosphorus supplements resulted in significant radiographic and clinical improvement.

John F. Rosen, M.D.,* Alan R. Fleischman, M.D.,
Laurence Finberg, M.D., Bronx, N. Y., Alan Hamstra, B.S., and
Hector F. DeLuca, Ph.D., Madison, Wis.

May, 1972
The Journal of PEDIATRICS 763

Acceleration of growth with combined vitamin D-phosphate therapy of hypophosphatemic resistant rickets

A study of three patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets suggests that adequate therapy with vitamin D, which alone does not affect the rate of growth, will produce growth acceleration if an oral phosphate supplement is given concurrently. Growth acceleration occurred in two patients receiving supplemental phosphate when they either had abundant body stores of vitamin D or, at a minimum, were receiving 50,000 to 75,000 units per square meter of vitamin D daily. Growth acceleration was not observed in a third patient, possibly because of decreased effectiveness of vitamin D as a result of concurrent therapy with an anticonvulsant.

Paul T. McEnery, M.D., Frederic N. Silverman, M.D., and
Clark D. West, M.D., Cincinnati, Ohio

EDITOR'S COLUMN

Rickets: Primary hypophosphatemic and vitamin D-dependent varieties

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1973, by the Massachusetts Medical Society

Volume 289

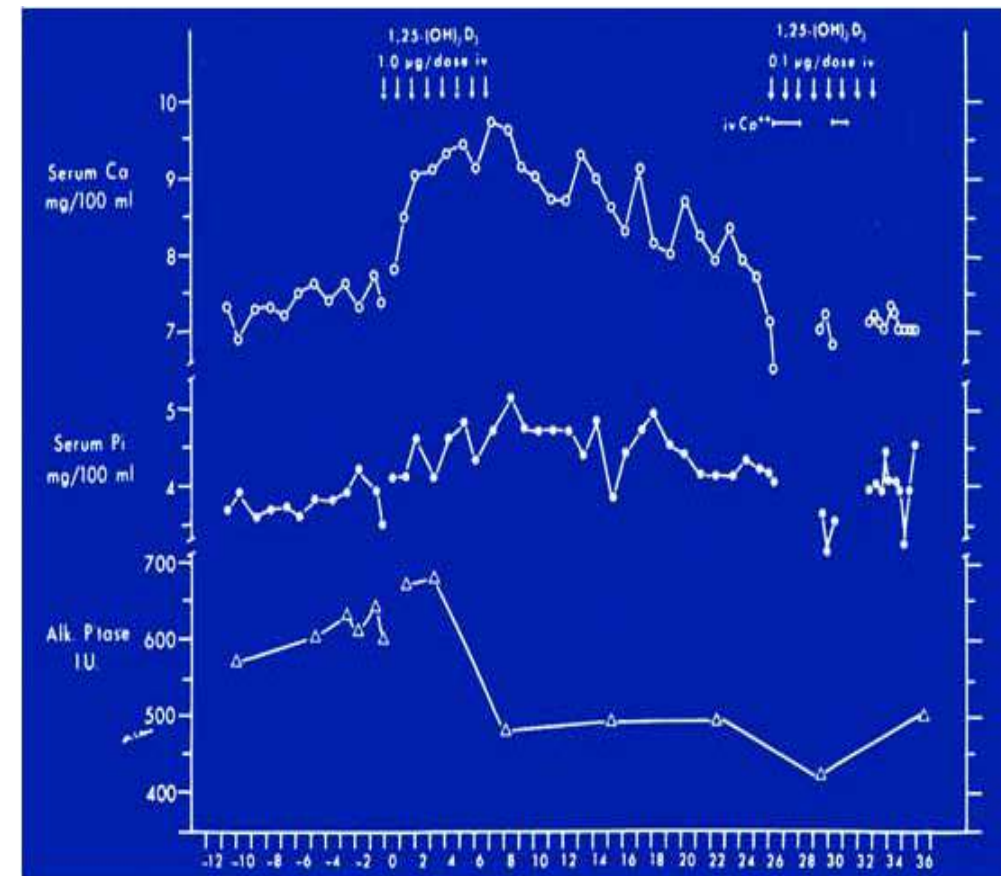
OCTOBER 18, 1973

Number 16

PATHOGENESIS OF HEREDITARY VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS

An Inborn Error of Vitamin D Metabolism Involving Defective Conversion of 25-Hydroxyvitamin D to 1,25-Dihydroxyvitamin D

DONALD FRASER, M.D., SANG WHAY KOOH, M.D., H. PETER KIND, M.D., MICHAEL F. HOLICK, Ph.D., YOKO TANAKA, B.S., AND HECTOR F. DELUCA, Ph.D.



En estas tablas se registra la forma como se estudian los metabolitos de la vitamina D y los iones calcio-fósforo y la fosfatasa alcalina



1,25-Dihydroxyvitamin D Resistance, Rickets, and Alopecia

ZSEV HOCHBERG, M.D.
 ABRAHAM BENDER, M.D.
 JOSEPH LEVY, M.D.
 PINA VARDI, M.D.
 Herb. Israel

YOSEF WEIZMAN, M.D.
 Tel Aviv, Israel

THERESA CHEN, Ph.D.
 DAVID FELDMAN, M.D.
 Stanford, California

Two unrelated kindreds with four affected children having 1,25-dihydroxyvitamin D resistance, rickets, and alopecia are described. The children exhibited early onset of severe rickets with hypocalcemia, hypophosphatemia, elevated serum alkaline phosphatase levels, and secondary hyperparathyroidism. Radiography showed diffuse demineralization and classic changes of rickets. All affected children had total-body alopecia. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ were elevated and rose to extremely high values during treatment, with no apparent change in the mineral disorder. However, secondary hyperparathyroidism and hypophosphatemia did remit during treatment despite persistently low calcium levels. Skin biopsy was performed in the parents and affected children in one kindred. Analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in cultured fibroblasts indicated apparent normal receptors in the parents and undetectable receptors in both affected children. After long periods of treatment with vitamin D metabolites and mineral replacement, healing took place in the older child in each kindred. These data suggest that the healing occurred spontaneously as the children reached seven to nine years of age rather than as a result of the treatment. The biochemical lesion in these children appeared to be a genetically transmitted defect in the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor. The mechanisms by which healing was initiated and maintained remains to be elucidated.

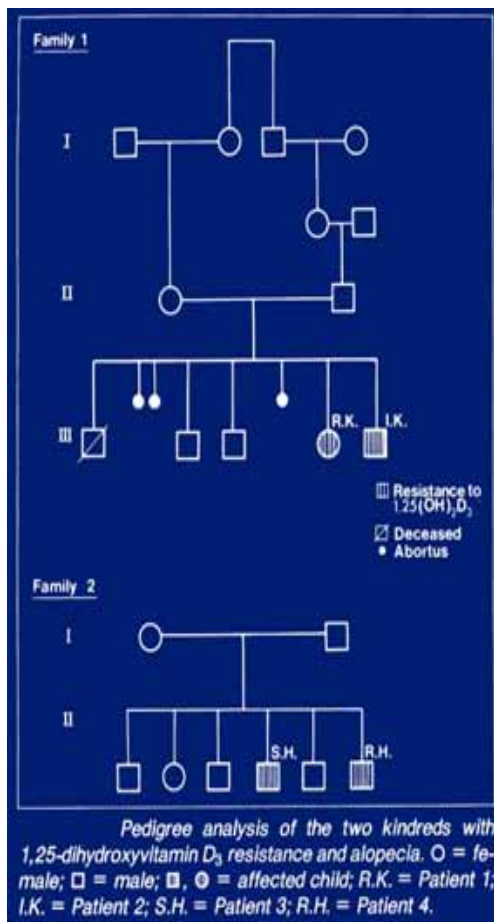


Figura A.



Figura B.



Figura C.



Figura D.

En esta secuencia gráfica, en la figura A se aprecia un niño de los hospicios bogotanos a finales del siglo XIX, Figura B. En una autopsia se observa el rosario costal, Figura C. El defecto importante del raquitismo se aprecia en la placa epifisaria, Figura D. Radiografía de las rodillas; se señala a través de unas flechas negras la irregularidad y la amplitud de la placa epifisaria ocasionada por un raquitismo.

Remarks on the Relations between Renal Rickets (Renal Dwarfism) and Renal Diabetes.

By Prof. G. DE TONI M.D., Bologna, Italy.

I shall describe shortly the case of a little girl at present almost five years old, whose clinical history is of some interest.

Eine besondere Form der primären vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal-dominantem Erbgang: die hereditäre Pseudo-Mangelrachitis

Von A. Prader, Ruth Illig und Emmi Heerli

Eingegangen am 5. September 1961

HYPERCALCURIC RICKETS ASSOCIATED WITH RENAL TUBULAR DAMAGE

C. E. DENT and M. FRIEDMAN
From the Medical Unit, University College Hospital, London
(RECEIVED FOR PUBLICATION OCTOBER 21, 1963)

Artículos originales, donde se describen las diferentes formas hereditarias del raquitismo y de la osteomalacia.

LATE RICKETS RESEMBLING THE FANCONI SYNDROME

JULIAN D. BOYD, M.D.
AND
GENEVIEVE STEARNS, Ph.D.
IOWA CITY

INTRACTABLE HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS WITH RENAL GLYCOSURIA AND ACIDOSIS (THE FANCONI SYNDROME)

REPORT OF A CASE IN WHICH INCREASED URINARY ORGANIC ACIDS WERE DETECTED AND IDENTIFIED, WITH A REVIEW OF THE LITERATURE

D. J. McCUNE, M.D.
H. H. MASON, M.D.
AND
H. T. CLARKE, D.Sc.
NEW YORK

aus dem Pathologischen Institut der Reichsuniversität Leiden.
Dir.: Prof. Dr. N. Ph. Tendeloo.)

Über Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern.

Von
Priv.-Doz. Dr. G. O. E. Lignac.
(Mit 7 Abbildungen.)

Aus der Kinderklinik (Direktor: Prof. G. Fanconi) und dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. E. Uehlings) der Universität Zürich und aus der Universitäts-Kinderklinik Basel (Direktor: Prof. A. Hottinger)

Rachitis infolge Knochentumors

Von A. Prader, Ruth Illig, E. Hühlinger und G. Stalder
Eingegangen am 10. Dezember 1960

HEREDITARY FORMS OF RICKETS AND OSTEOMALACIA

C. E. DENT, LONDON, ENGLAND
Medical Unit, University College Hospital, London
and
H. HARRIS, LONDON, ENGLAND
Department of Biochemistry, London Hospital Medical College, London

Section of the History of Medicine

President Sir Terence Cawthorne 1963

Meeting October 1 1969

Paper

Rickets (and Osteomalacia), Nutritional and Metabolic (1919-69)

by Professor C. E. Dent M.D. F.R.C.P.
Department of Human Metabolism,
University College Hospital Medical School,
London W.C.1

Artículos originales, donde se describen las diferentes formas hereditarias del raquitismo y de la osteomalacia.

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1973, by the Massachusetts Medical Society

Volume 289

OCTOBER 18, 1973

Number 16

PATHOGENESIS OF HEREDITARY VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS

An Inborn Error of Vitamin D Metabolism Involving Defective Conversion of 25-Hydroxyvitamin D to 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D

DONALD FRASER, M.D., SANG WHAY KOOH, M.D., H. PETER KIND, M.D., MICHAEL F. HOLICK, Ph.D., YOKO TANAKA, B.S., AND HECTOR F. DELUCA, Ph.D.

Two siblings with vitamin-D-dependent rickets type II: no recurrence of rickets for 14 years after cessation of therapy

E. Takeda, I. Yokota, I. Kawakami, T. Hashimoto, Y. Kuroda, and S. Arase

Department of Paediatrics and Department of Dermatology, School of Medicine, University of Tokushima, Kuramoto-Cho 2, Tokushima City, Tokushima, 770 Japan

A New Point Mutation in the Deoxyribonucleic Acid-Binding Domain of the Vitamin D Receptor in a Kindred with Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets

HIDEKI YAGI, KEIICHI OZONO, HIROSHI MIYAKE, KANJI NAGASHIMA, TAKAYOSHI KUROUME, AND J. WESLEY PIKE

Department of Pediatrics, Gunma University School of Medicine (H.Y., H.M., K.N., T.K.), Maebashi, Gunma, Japan; and the Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (K.O., J.W.P.), Houston, Texas 77030

67. Vitamin D Dependent Rickets

*Uri A. Liberman, M.D., Ph.D. and †Stephen J. Marx, M.D.

*Division of Metabolic Diseases, Beilinson Medical Center, Petah-Tiqva, and Department of Physiology and Pharmacology, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel and †Mineral Metabolism Section, Metabolic Disease Branch, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

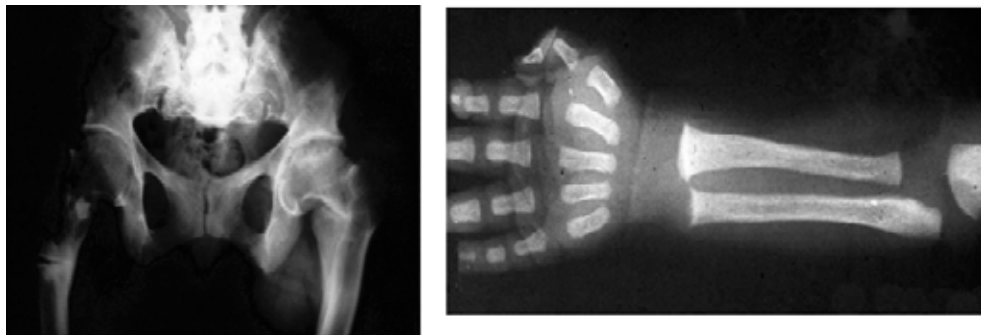
Artículos clásicos donde se describe la forma del raquitismo Tipo I y Tipo II.

University of Western Ontario, London, Canada

Hypophosphatasia

By J. C. Rathbun

Received on September 5th, 1959



Raquitismo asociado a hipofosfatasa.

Evaluation of a Role for 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in the Pathogenesis and Treatment of X-linked Hypophosphatemic Rickets and Osteomalacia

MARC K. DUBZNER, KENNETH W. LYLES, MARK B. HAUSSLER, and JOHN M. HARRIGLSON, *Departments of Medicine, Pathology, and Orthopaedic Surgery, Veterans Administration Hospital and Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710; Department of Biochemistry, University of Arizona Medical College, Tucson, Arizona 85721*

EDITOR'S COLUMN

Rickets: Primary hypophosphatemic and vitamin D-dependent varieties

VITAMIN D-RESISTANT RICKETS — GLOIBEUX ET AL.

BONE RESPONSE TO PHOSPHATE SALTS, ERGOCALCIFEROL, AND CALCITRIOL IN HYPOPHOSPHATEMIC VITAMIN D-RESISTANT RICKETS

FRANCIS H. GLOIBEUX, M.D., Ph.D., PIERRE J. MARIE, D.Sc., JOHN M. PETTIFOR, M.B., B.Ch., AND EDGARD E. DELVIN Ph.D.

May, 1972
The Journal of PEDIATRICS 763

Acceleration of growth with combined vitamin D-phosphate therapy of hypophosphatemic resistant rickets

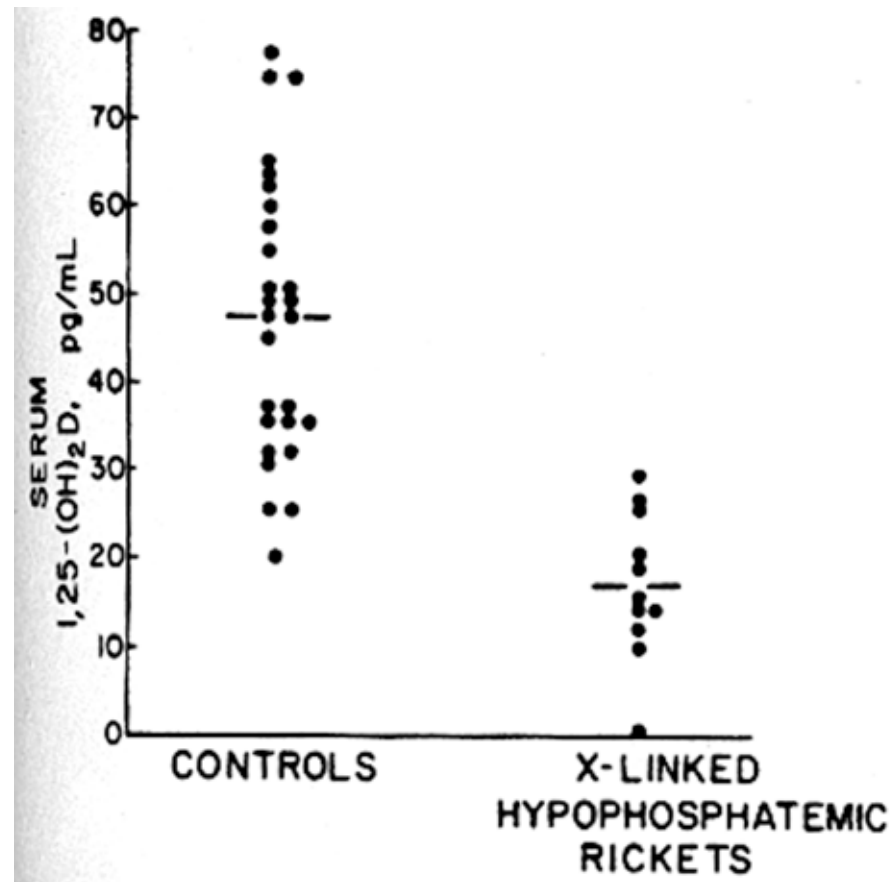
A study of three patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets suggests that adequate therapy with vitamin D, which alone does not affect the rate of growth, will produce growth acceleration if an oral phosphate supplement is given concurrently. Growth acceleration occurred in two patients receiving supplemental phosphate when they either had abundant body stores of vitamin D or, at a minimum, were receiving 50,000 to 75,000 units per square meter of vitamin D daily. Growth acceleration was not observed in a third patient, possibly because of decreased effectiveness of vitamin D as a result of concurrent therapy with an anticonvulsant.

Paul T. McEnery, M.D., Frederic N. Silverman, M.D., and Clark D. West, M.D., Cincinnati, Ohio

Supranormal 25-Hydroxyvitamin D and Subnormal 1,25-Dihydroxyvitamin D

Their Role in X-linked Hypophosphatemic Rickets

and W. Chesney, MD; Richard B. Mazess, PhD; Philip Rose; Alan J. Hamstra, MS; Hector F. DeLuca, PhD



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE May 4, 1966

VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS TYPE II
Resistance of Target Organs to 1,25-Dihydroxyvitamin D

MARION H. BROOKS, M.D., NORMAN H. BELL, M.D., LEON LOVE, M.D., PAULA H. STERN, Ph.D., EMILIO ORFELI, M.D., STURRY F. QUIGNER, Ph.D., ALAN J. HAMSTRA, B.S., AND HECTOR F. DELUCA, Ph.D.

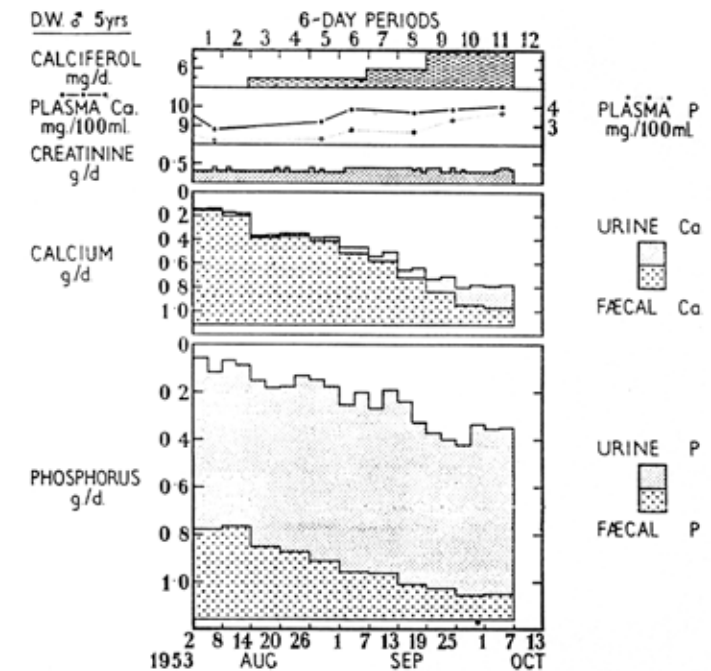
A CELLULAR DEFECT IN HEREDITARY VITAMIN-D-DEPENDENT RICKETS TYPE II: DEFECTIVE NUCLEAR UPTAKE OF 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D IN CULTURED SKIN FIBROBLASTS

CHARLES EIL, M.D., Ph.D.,
URI A. LIBERMAN, M.D., Ph.D.,
JOHN F. ROSEN, M.D.,
AND STEPHEN J. MARX, M.D.

HEREDITARY FORMS OF RICKETS AND OSTEOMALACIA

C. E. DENT, LONDON, ENGLAND
Medical Unit, University College Hospital, London

and
H. HARRIS, LONDON, ENGLAND
Department of Biochemistry, London Hospital Medical College, London



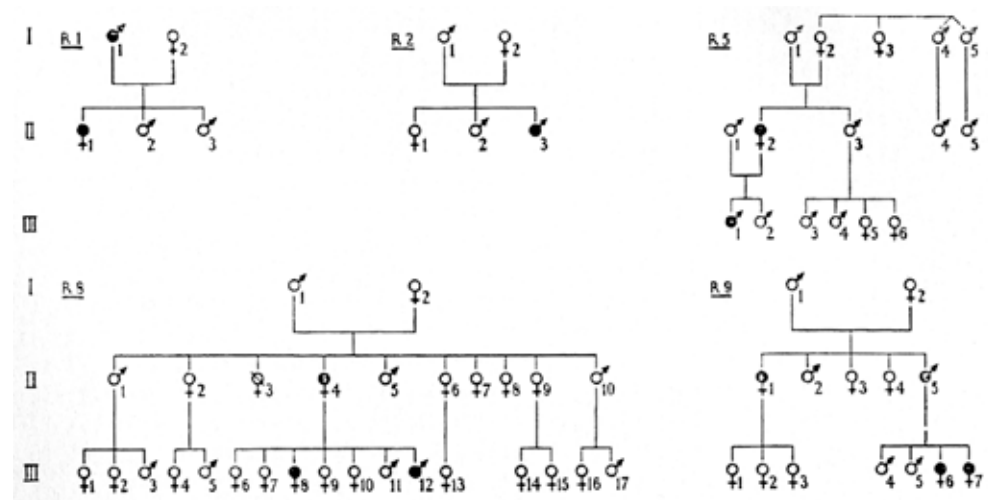


FIG. 4

Representative family trees (R. 1, R. 2, R. 5, R. 8, R. 9) of some of our cases of florid rickets presenting in infancy. In this and subsequent pedigrees affected members are shown in black: a line drawn obliquely through the circle means died in infancy.

Vitamin D dependent rickets type II and normal vitamin D receptor cDNA sequence. A cluster in a rural area of Cauca, Colombia, with more than 200 affected children

Giraldo A, Pino W, Garcia-Ramirez LF, Pineda M, Iglesias A. Vitamin D dependent rickets type II and normal vitamin D receptor cDNA sequence. A cluster in a rural area of Cauca, Colombia, with more than 200 affected children. Clin Genet 1995; 48: 57-65. © Munksgaard 1995

A. Giraldo^{1,2,4}, W. Pino¹, L. F. Garcia-Ramirez^{1,3}, M. Pineda¹ and A. Iglesias^{1,3}

¹Grupo de Genética, Instituto Nacional de Salud, Instituto de Investigaciones Científicas y Medicina Preventiva "Arthur Stanley Gilboa"; ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; and ³Facultad de Medicina, Universidad Militar "Nueva Granada", Bogotá, Colombia

Key words: bone diseases; metabolic - calcium - cholecalciferol - genetics; medical - steroids - vitamin D

Dr. Alejandro Giraldo, Instituto de Investigaciones Científicas y Medicina Preventiva Arthur Stanley Gilboa, Calle 100 x 11A-12, Bogotá, Colombia SA

Received 13 June, revised version received 8 December 1994, accepted for publication 3 February 1995

Vitamin D dependent rickets type II is an autosomal recessive disease caused by the vitamin D defective receptor. More than 200 patients with different types of lower limb deformities were detected in a rural area of the Cauca department in the southwest part of Colombia. Patients were well nourished and in good physical condition in spite of their deformities. None of them presented alopecia, myopathy, seizures or aminoaciduria. Serum analysis showed significantly lower serum calcium as compared to normal relatives, though in the normal low range, normal phosphorus, high alkaline phosphatase, normal 25-hydroxyvitamin D₃ and high 1,25-dihydroxyvitamin D₃, indicating target organ resistance. The cDNA analysis showed normal nucleotide sequence. We suggest that our patients represent a distinct form of receptor-positive resistance to vitamin D. This report is the first extensive study on this class of patients.

Figura 1. Facsimil del artículo. Descripción del cluster más grande de raquitismo por un defecto postranscripcional del receptor de la vitamina D en los municipios de Suárez y en las veredas de Buenos Aires y Honduras en el Cauca.

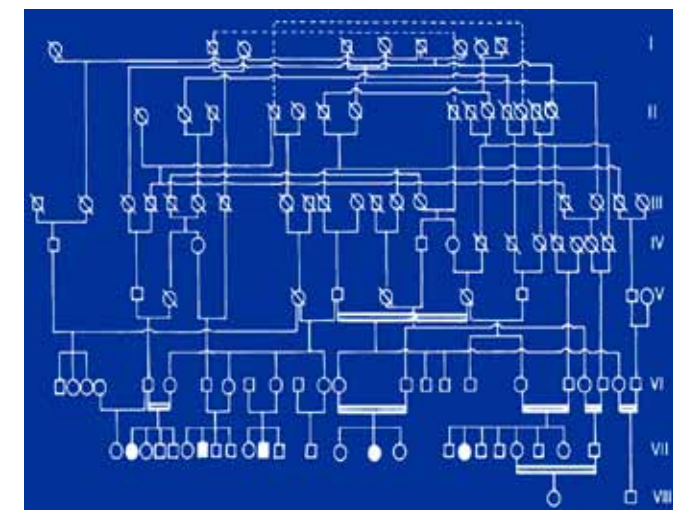


Figura 2. Forma de herencia recesiva de este tipo de raquitismo.

Table 1. Serum biochemical data. Comparison between VDDR II patients and normal related individuals

	Normal	Affected	p-value
Calcium [†] (8.8–11.0 mg/dl)*	10.24±1.74	9.25±1.52	0.00046
Phosphorus [†] (2.5–7.0 mg/dl)	3.89±0.99	4.58±0.96	0.00009
Alkaline phosphatase [†] (98–279 IU/l)	473.0±473.3	1404.1±1092.2	0.0000001
Total protein [†] (6–8.7 g/dl)	7.71±0.73	7.33±0.83	0.002469
Albumin [†] (3.0–5.4 g/dl)	4.24±0.49	4.26±0.62	0.830329
25(OH)D ₃ [‡] (15–100 nmol/l)	76.0±9.3	-43.2±15.0	0.000262
1,25(OH) ₂ D ₃ [‡] (20–120 pmol/l)	120.1±43.0	322.4±105.8	0.00036
PTH* (10–65 pg/ml)	17.2±11.2	69.7±144.2	0.001592

Results are expressed as mean±SD for [†] 109 normal and 64 affected individuals, [‡] 8 normal and 8 affected individuals, and * 83 normal and 56 affected individuals. * Normal standard values.

Figura 3

Table 2. Urine biochemistry data in VDDR II patients

	Pre-therapy	Post-therapy
Calcium [†] (60–180 mg)*	4.9±3.3	12.6±9.8
Phosphorus [†] (340–1000 mg)	193.3±194.7	325.7±258.3
Aminoacids	negative	negative

[†] Results are expressed as mean±SD for 11 patients pre-therapy and 10 different patients post-therapy. * Normal standard values in 24 h urianalysis.

Figura 4

Table 3. Effect of therapy on serum biochemical data in VDDR II patients

	Pre-therapy	Post-therapy	Confidence interval [‡]
Calcium [†] (8.8–11.0 mg/dl)*	7.92±0.88	8.74±0.87	(0.59, 1.43)
Phosphorus [†] (2.5–7.0 mg/dl)	4.88±0.94	4.60±0.84	(0.29, 0.97)
Alkaline phosphatase [†] (98–279 IU/l)	1559±761.4	1004±417.3	(252.4, 884.9)
Total protein [†] (6.0–8.7 g/dl)	7.43±0.75	7.01±0.63	(0.45, 1.07)
Albumin [†] (3.0–5.4 g/dl)	4.37±0.55	4.27±0.47	(0.33, 0.79)

[†] Results are expressed as mean±SD for 21 patients. * Normal standard values. [‡] α=0.01 and degrees of freedom=20.

Figura 5

Table 4. Clinical and laboratory features of 20 published cases

	Type IIA		Type
	Pos.	Neg.	Pos.
Bone deformities	14	1	4
Alopecia	15	0	0
Early onset	15	0	3
Pain/weakness	3	12	4
Consanguinity	13	2	0
High 1,25(OH) ₂ D ₃	15	0	5
High alkal.phosphatase	15	0	5
High PTH	14	1	5

Figura 6

Table 5. Clinical and laboratory features of the VDDR II patients in the present study

	Pos.	Neg.	Total analyzed	Total positives %
				%
Bone deformities	65	0	64	100.0
Alopecia	0	64	64	0.0
Early onset	50	14	64	78.1
Pain/weakness	14	50	64	21.9
Consanguinity	42	22	64	65.6
High 1,25(OH) ₂ D ₃	8	0	8	100.0
High alkal.phosphatase	64	0	64	100.0
High PTH	7	49	56	12.5
Hypocalcemia	35	29	64	54.6
Hypophosphatemia	0	64	64	0.0
Aminoaciduria	0	11	11	0.0

Figura 7

En las figuras 3, 4, 5, 6 y 7 (tablas) se describen los hallazgos de laboratorios y clínicos de los niños del Cauca.

Review Article

Rickets, Osteomalacia, and Renal Osteodystrophy

PART II*

BY HENRY J. MANKIN, M.D.†, BOSTON, MASSACHUSETTS

Etiological Classification and Diagnosis of Rickets and Osteomalacia

Long-term Nocturnal Calcium Infusions Can Cure Rickets and Promote Normal Mineralization in Hereditary Resistance to 1,25-Dihydroxyvitamin D

Sonia Balsan, Michèle Garabédian, Michel Larchet, Anne-Marie Gorski, Giulia Cournot, Cristina Tau, Agnès Bourdeau, Caroline Silve, and Claude Ricour
 Laboratoire des Tissus Calcifiés (Centre National de la Recherche Scientifique U.A. 583-Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U.30) and Department of Pediatric Gastroenterology, Hôpital des Enfants-Malades, 75015 Paris, France

RAQUITISMO



Hipocalcemia

Hipofosfatemia



Clasificación

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL RAQUITISMO

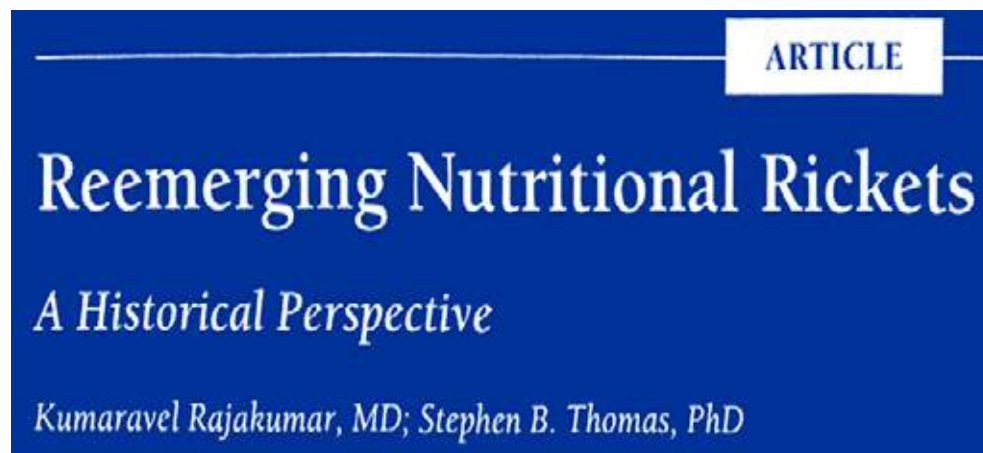
1. Por deficiencia
 - a. Deficiencia de vitamina D
 - b. Deficiencia de calcio
 - c. Deficiencia de fósforo
 - d. Sustancias quelantes (E): fitatos, oxalatos, hidróxido de aluminio, berilino)
2. Alteración de la absorción
 - a. Enfermedades biliares
 - b. Trastornos de la absorción intestinal
 - c. Trastornos gastrointestinales
3. Defectos tubulares renales
 - a. Defectos a nivel de los túbulos proximales
 - b. Defectos tubulares proximales y distales
 - c. Defectos tubulares distales
4. Síndromes tubulares proximales
 - a. Raquitismo resistente a la vitamina D. Raquitismo hipofosfatémico
 - b. Raquitismo resistente a la vitamina D con glucosuria
 - c. Síndrome de Fanconi proximal con glucosuria y aminoaciduria
 - d. Raquitismo resistente a la vitamina D de comienzo tardío
5. Síndromes tubulares proximales y distales
 - a. Síndrome de Fanconi proximal y distal (Síndrome de Debré De Toni Fanconi)
 - b. Síndrome de Lignac-Fanconi (Cistinosis, enfermedad por almacenamiento de cistina)
 - c. Síndrome de Lowe (Síndrome-oculocerebral-renal)
 - d. Raquitismo con hipofosfatemia e hiperglicinuria
6. Asociación de raquitismo y osteomalacia con otras patologías
 - a. Raquitismo con displasia fibrosa
 - b. Osteomalacia oncogénica
 - c. Raquitismo asociado a anticonvulsivantes
 - d. Raquitismo asociado a neurofibromatosis
7. Raquitismo vitamina D-dependiente
 - a. Tipo I
 - b. Tipo II

RAQUITISMO DEPENDIENTE – VITAMINA D

	CALCIO	25 (OH) D	1,25 (OH) 2	iPTH	DEFECTOS
VDDR - I	↓	N - ↓	↓↓	↑	25 OH D 1-HYDROXILASA RENAL
VDDR - II	↓	N - ↑	N - ↑	↑	1,25 (OH) 2D RECEPTOR ^α INTRACELULAR
RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO AL CROMOSOMAX	N	N - ↓	N - ↓	N - ↓	TUBULO RENAL



Raquitismo en el siglo XXI



Raquitismo en el siglo XXI

CONCLUSIÓN

El raquitismo NO es una enfermedad de la pobreza, es un síndrome en la mayoría de los casos de tipo genético, solamente se han descrito pocos casos de deficiencia de calcio y de fósforo

Biomédica
Vol 13 No. 3- 13

LOS NIÑOS DEL CAUCA
I. DESCRIPCIÓN DE UN FOCO DE RAQUITISMO
DEPENDIENTE DE LA VITAMINA D, TIPO II.

*Alejandro Giraldo ¹, Wilber Pino ², Maritza Pineda ³, Fernando García ⁴, David Freyle ⁵,
Fernando Nova ⁶, Edith Monsalve ⁷, Pilar Bernal ⁸, Carmelo Arregoces ⁹, Antonio Iglesias ¹⁰*



Análisis de laboratorio; comparación de los valores promedios .

	NORMALES		AFECTADOS		p
	Media	D.S	Media	D.S.	
CA sérico (VN: 8,8-11,0 mg/dl)	10,24	1,74	9,25	1,52	0,00046
P sérico (VN: 2,5-4,8 mg/dl)	3,89	0,99	4,58	0,96	0,00009
Fosfatasa alcalina (VN: 98-279 U/l)	473,0	473,3	1404,1	1092,2	0,0000001
Proteínas totales (VN: 6-8 g/dl)	7,71	0,73	7,33	0,83	0,002469
Albumina VN: 3,5-5,0 g/dl	4,24	0,49	4,26	0,62	0,830329

Normales: n=109.
Afectados: n=64

Comparación de los promedios de los metabolitos de la vitamina D y paratohormona

	NORMALES		AFECTADOS		P
	Media	D.S	Media	D.S.	
25 (OH) D3 (VN:15-100 nmol/l)	76,0	9,3	43,2	15,0	0,000262
1,25 (OH)2 D3 (VN:20-120 pmol/l)	120,1	43,0	322,4	105,8	0,00036
PTH (VN:10-65 pg/ml)	17,2	11,2	69,7	144,2	0,001592

Vitamina D3: Normales: n= 8. Afectados: n= 8

Paratohormona: Normales: n=83. Afectados: n=56

Análisis de calcio y fósforo en orina de 24 horas

	Media	D.S.
CALCIO (VN: 60-180 mg)	4,9	3,3
FOSFORO (VN: 340-1000 mg)	193,3	194,7
AMINOACIDOS	Negativo.	

n = 11

La comparación de los promedios promedios de química sanguínea en pacientes pre y post-tratamiento

	PRE-TRATAMIENTO		POST-TRATAMIENTO		INTERVALOS DE CONFIANZA
	Media	D.S	Media	D.S	
CA SERICO (VN:8.8-11.0mg/dl)	7,92	0,88	8,74	0,87	(0,59-1,43)
P SERICO (VN:2.5-7.0mg/dl)	4,88	0,94	4,60	0,84	(0,29-0,97)
FOSF.ALCALINA (VN: 98-279 U/l)	1559	761,4	1004	417,3	(252,4-884,9)
PROT. TOTALES (VN: 6.0-8.7 g/dl)	7,43	0,75	7,01	0,63	(0,45-1,07)
ALBUMINA (VN: 3.0-5.4g/dl)	4,37	0,55	4,27	0,47	(0,33-0,79)

Pre-tratamiento: n = 21.

Postratamiento: n = 21.

Grados de libertad = 20

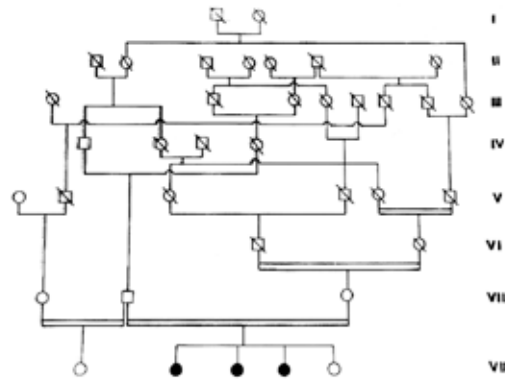
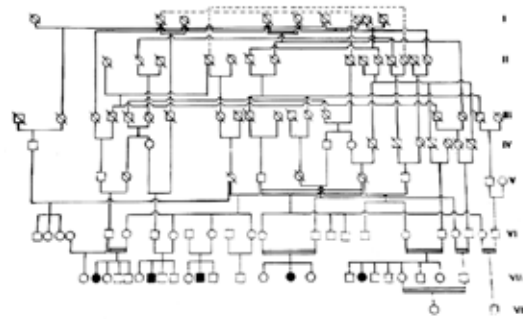
α = 99

Comparación de los promedios de calcio y fósforo en orina de 24 horas en pacientes pre y post-tratamiento

	PRE-TTO	D.S	POST-TTO	D.S.
CALCIO (VN:60-180 mg)	4,9	3,3	12,6	9,8
FOSFORO (VN:340-1000 mg)	193,3	194,7	325,7	258,3
AMINOACIDOS	Negativo		Negativo.	

Pre-tratamiento: n = 11

Postratamiento: n = 10



Aspectos clínicos y de laboratorio de los casos con RVDD TIPOS IIA Y II, publicados en la literatura

Tipo IIA	Tipo IIB	TOTAL POSITIVOS		CASOS	%
		POS	NEG		
Deformidades óseas		14	1	18	93,3
Alopecia		15	0	15	75,0
Inicio temprano		15	0	18	90,0
Dolor/debilidad		3	12	7	35,0
Consanguinidad		13	2	13	86,6
Hiper 1,25(OH)2D3		15	0	20	100,0
Hiper fosfatasa alcalina		15	0	15	100,0
Hiper paratormona.		14	1	19	95,0
Hipocalcemia		12	3	17	85,0
Hipofosfatemia		9	6	11	55,0
Aminoaciduria		5	10	8	40,0
Total Pacientes Publicados		15	5	20	

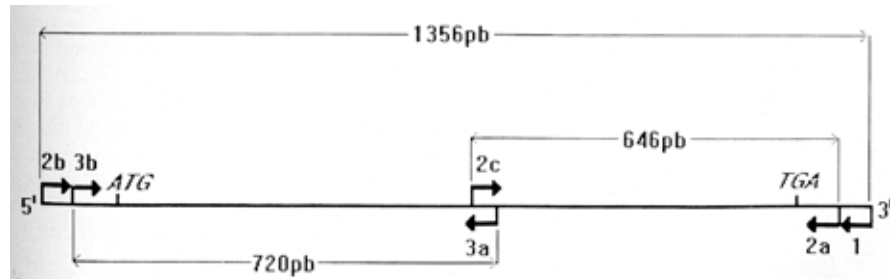
Aspectos clínicos y de laboratorio de los casos con RVDD tipo en el presente estudio

	POS	NEG	TOTAL CASOS ESTUDIADOS	TOTAL POSITIVOS %
Deformidades óseas	64	0	64	100,0
Alopecia	0	64	64	0,0
Inicio Temprano	50	14	64	78,5
Dolor/Debilidad	4	50	64	21,8
Consanguinidad	42	22	64	65,6
Hiper 1,25(OH)2D3	8	0	8	100,0
Hiper Fosfat. Alcalina	64	0	64	100,0
Hiper PTH	7	49	56	12,5
Hipocalcemia	35	29	64	54,6
Hipofosfatemia	0	64	64	0,0
Aminoaciduria	0	11	11	0,0

BIOMEDICA
Vol. 13, No. 4-1993

LOS NIÑOS DEL CAUCA II. RECEPTOR DE LA VITAMINA D CON SECUENCIA NORMAL EN UN FOCO DE PACIENTES CON RAQUITISMO DEPENDIENTE DE LA VITAMINA D, TIPO II.

*Luis Fernando García-Ramírez¹, Alejandro Giraldo², Wilber Pino³,
Kristleifur Kristjansson⁴, Mark R Hughes⁵, Antonio Iglesias⁶*



Representación de los primers utilizados para amplificar el cDNA del RVD y los fragmentos obtenidos.

REVISIÓN

OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO. ANÁLISIS Y ESTUDIO EN DIFERENTES PERÍODOS HISTÓRICOS EN COLOMBIA

A. IGLESIAS GAMARRA, M. PEÑA CORTÉS, J.F. RESTREPO SUÁREZ, F. BONDÓN HERRERA, A. SÁNCHEZ CONTRERAS, A. IGLESIAS RODRÍGUEZ*, M. LACOUTURE GÓMEZ**, A. GIRALDO RÍOS***, E. CALVO PÁRAMO*** Y C. CAÑAS****

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, BOGOTÁ, COLOMBIA. *JACKSON MEMORIAL HOSPITAL MIAMI, USA. **BRIGHAM AND WOMEN HOSPITAL BOSTON, USA. ***UNIVERSIDAD NACIONAL, BOGOTÁ, COLOMBIA. ****MANIZALES, COLOMBIA.

NOTA CLÍNICA

ESTUDIO DE LA OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO EN DIFERENTES PERÍODOS HISTÓRICOS EN COLOMBIA

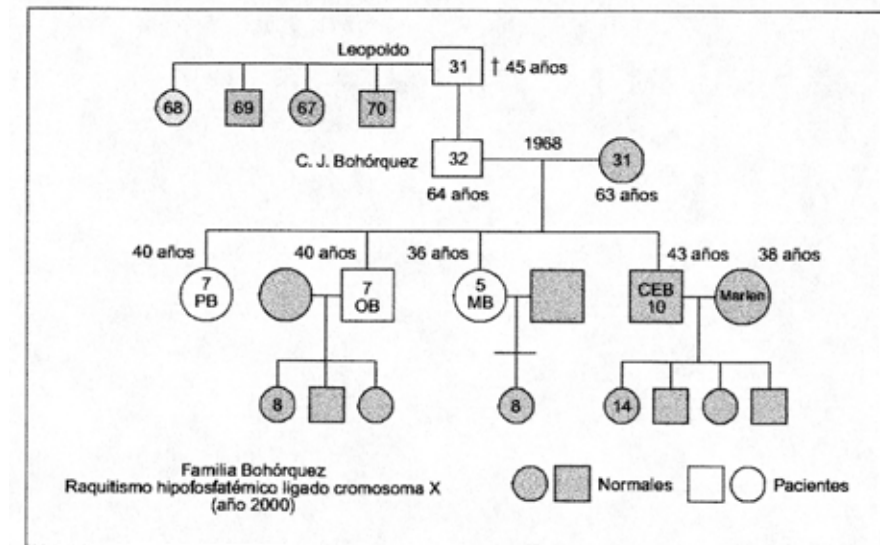
A. IGLESIAS GAMARRA, M. PEÑA, J.F. RESTREPO, F. BONDÓN, A. SÁNCHEZ, A. IGLESIAS RODRÍGUEZ*, M. LACOUTURE**, A. GIRALDO***, E. CALVO*** Y C. CAÑAS****

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL, HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, BOGOTÁ, COLOMBIA. *JACKSON MEMORIAL HOSPITAL MIAMI, USA. **BRIGHAM AND WOMEN HOSPITAL BOSTON, USA. ***UNIVERSIDAD NACIONAL, BOGOTÁ, COLOMBIA. ****MANIZALES, COLOMBIA.

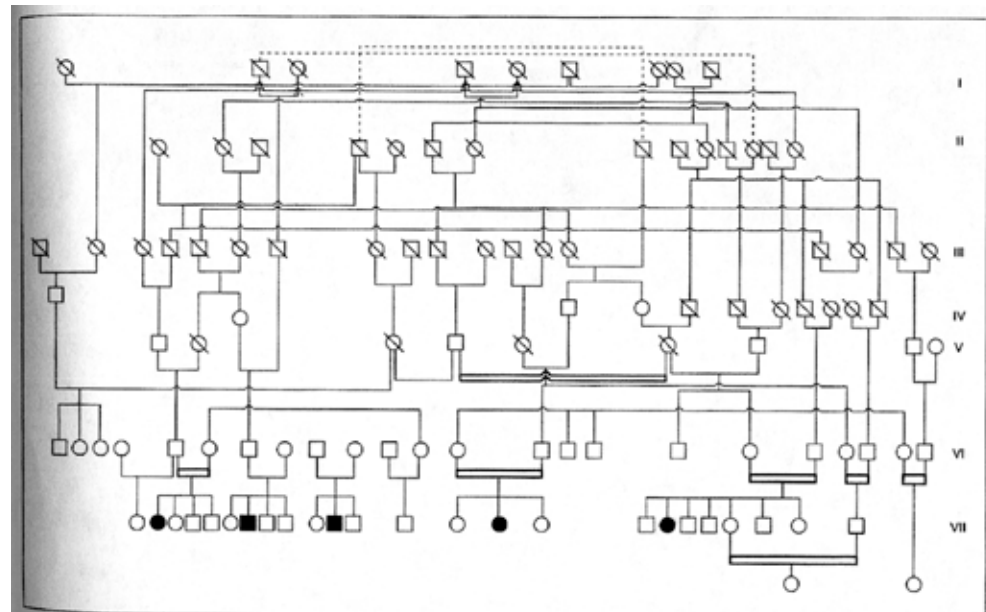
Número de la familia	Número de pacientes	Manifestaciones clínicas (añal)	Laboratorio	Tratamiento	Hallazgos radiológicos	Diagnóstico definitivo
1. Bohórquez Procedente de Bogotá Consultó en 1966	Tío paterno con 37 años. Padre y sus 3 hijos (2 hijas gemelas de 3 años y un niño de 5 años). Total 5 pacientes.	Boca: dientes anchos y deformados. Tórax: protruido en su cara anterior. Codos y puños ensanchados. Cadera en abducción y rotación externa. Deformación de miembros inferiores.	P: 1.6 mg, 1.4 mg, 2.0 mg. Ca: 10, 9.5. FA: 212 (N20-85). PT: 7.5 g. Ato 4.59. Fu/24h = 440 mg. Ca/24 h = 151 mg.	Genovis D2 (80.000-80.000) esteroides intertracortéica correctiva de esta vena bilateral, fijación con clavos de Kirsch con corrección a 130°. Calcitonina sales de fosfato y sales de calcio.	Metis Bohórquez tenía una coxa vara congénita. Osteopenia. Deformación miembros inferiores. Pseudo fracturas.	Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X.
2. Espinel Castro Natural Armenia Consultó en 1961	2 pacientes. Los padres de los casos (hermanos). Hermana del padre de los casos (hermana con la enfermedad; este caso no se estudió).	Se observaron desde 1961 hasta 1981, consultaron al hospital cuando tenían 17 y 19 años. Desde los 5 años talla baja. Deformación de los miembros inferiores. Cifosis.	P: 1.3 y 2.0 mg. Ca: 10.9, 9.8. FA: 75 (N hasta 12 ul. Ca/24h = 110 mg. Fu/24 h = 564. PTH 1.4.	Genovis D2 (40.000-60.000) Sales de calcio y fosfato.	Osteopenia. Deformación miembros inferiores. Alteración epifisarias. Pseudo fracturas.	Raquitismo hipofosfatémico.
3. García Natural Ajudo Consultó en 1967	Paciente femenina de 17 años.	Deformación miembros inferiores desde los 2 años de edad. Tórax deformado, aumento del diámetro A-P. Imposibilidad para la marcha y dolor en caderas. Cifosis.	P: 1.2, P24 mg. Ca: 10 y 11 mg. FA: 25 U (N hasta 12) y 115. 1.2 calcio mayor FA 115 (normal hasta 85).	Genovis D2 (80.000) Sales de calcio y fosfato.	Osteopenia. Deformación miembros inferiores. Pseudo-fractura. Alteración epifisarias.	Raquitismo hipofosfatémico.
4. Salazar-Espinel Procedente de Bogotá Se observó desde 1974 hasta 1986	La madre y una hermana del paciente tienen raquitismo-osteomalacia.	Desde los 20 meses notaron una marcha tambaleante (marcha de pato), striae en vaho.	P: 3, 3.5 mg. Ca: 9.6, 8.3, 7.9 mg. Fu/24 h = 569. Ca/24 h = 44. FA: 280 U.	Genovis D2 (80.000-80.000 U) Sales de calcio y fosfato.	Rc pelvica: Coxa vara bilateral, desalineamiento epifisario. Rc: rodillas genu varo. Osteopenia.	Raquitismo hipofosfatémico.
5. González-Jiménez Procedente de Bogotá Consultó en 1968	2 pacientes (hijos de 6 y 5 años).	Deformación miembros inferiores. Aumento de volúmenes, puños, rodillas, tobillos. Escotosis.	P: 2.5, 3.6, 3.8. Ca: 9, 7.8, 8 mg. FA: 325, 225, 270 (N hasta 85 U).	Genovis D2 (80.000 U) Sales de calcio.	Osteopenia. Pseudo-fracturas. Deformación miembros inferiores.	Raquitismo hipofosfatémico.
6. Gutiérrez Castro Procedente de Choachí (Cundinamarca) Consultó en 1968	Paciente femenina de 16 años.	Deformación miembros inferiores. Genu varo.	P: 1.8, 2.4 mg. Ca: 8.9, 8.7 mg. Fa: 400 u (N hasta 85).	Genovis D2 (40.000-60.000 U) Sales de calcio y fosfato.	Osteopenia. Pseudo-fracturas. Deformación miembros inferiores.	Raquitismo hipofosfatémico.
7. Duque-Herrera Procedente Alban Consultó en 1970	Paciente sexo masculino de 17 años.	Deformación miembros inferiores. Cifosis. Aumento de volúmenes puños, rodillas y tobillos.	P: 2.3, 1.8. Ca: 8.7 y 9.2 mg 86 U. Fa: 280 u (N hasta 85).	Genovis D2 (40.000-80.000 U) Sales de calcio y fosfato.	Osteopenia. Pseudo fracturas. Deformación miembros inferiores.	Raquitismo hipofosfatémico.

P: Índice; Ca: calcio; FA: Índice de actividad; PTH: parathormona; Ca/24 h; Fu/24 h: Fosforuria/24 h.

A. IGLESIAS GAMARRA ET AL- ESTUDIO DE LA OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO EN DIFERENTES PERÍODOS HISTÓRICOS EN COLOMBIA



Patricia Bohórquez. Circulos: varones; cuadrados: mujeres.

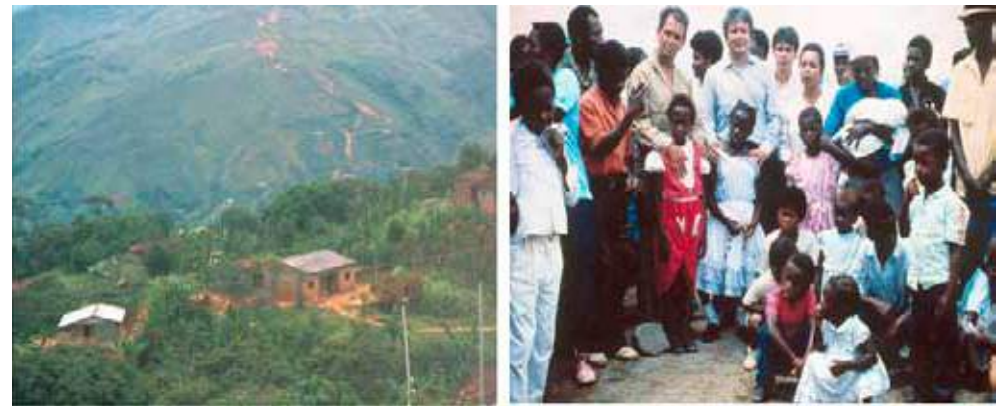
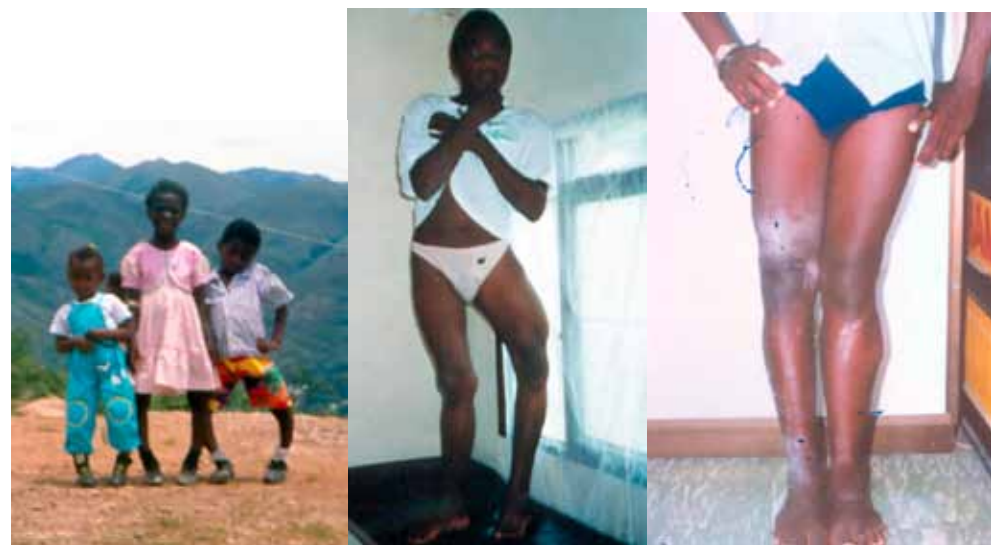


Inicio del paciente	Edad	Sexo	Manifestaciones clínicas y antecedentes	Laboratorio	Densitometría	Diagnóstico definitivo	Tratamiento
1. LC Bogotá	47	M	Diarrea a 15 deposiciones día, pérdida de peso (14 kg), calambres, dolor torácico, lumbago, entalgias, debilidad muscular	Ca: 7.63, 8.97 mg; P: 3.89 3.6 mg; Mg: 0.83 mg; PTH 33 pg/ml; 1,25(OH) ₂ D ₃ = 42 pg/ml; 25(OH)D ₃ = 25.3 ng/ml; FA: 10.63; FA total 119, 176.7 U; Ca/24 h = 30.5; Fe/24 h = 617; D-Xilosa 2.2; Eliminación urinaria 45 Ca: 8.4, 8.6, 9.2 mg; P: 2.2, 2.1, 1.9 mg; PTH 85, 1.25(OH) ₂ D ₃ 7.5 pg/ml; 25(OH)D ₃ 30 ng/ml; FA: Total 750, 1,200 U; Ca/24 h = 125; Fe/24 h = 450	Huesos largos y pelvis, osteopenia DO: 1989; L1-L2-1.057 Ts = -1.2; Zs = -0.7; Cuello = 0.972; Ts = -0.8; Zs = -0.2; Tward 0.798 Ts = -1.2; Zs = -0.2	Síndrome de mala absorción; Arritmia primaria (compromiso a nivel renal, coccato, ticsides e intestines); Osteomalacia	Calcitriol 1 mg/día; Aclidbarico; Calcitriol; Sales de calcio
2. R Ch Barranquilla	30	M	Debilidad muscular deformación miembros inferiores; Hipotirodismo severo	Ca: 8.4, 8.6, 9.2 mg; P: 2.2, 2.1, 1.9 mg; PTH 85, 1.25(OH) ₂ D ₃ 7.5 pg/ml; 25(OH)D ₃ 30 ng/ml; FA: Total 750, 1,200 U; Ca/24 h = 125; Fe/24 h = 450	Rx cráneo: persistencia de las curvas, adelgazamiento de calota, huesos largos, osteopenia severa; Líneas de Park; DO: 1996; L2-L4 Ts = -2.6; Zs = -0.8	Raquitismo; hipofosfatémico; autoinmune recesivo	Calcitriol; Sales de fosfato y calcio
3. CA CR Bogotá	17	M	Epitaxis frecuentes desde los 3 años (síndrome de Rendu Oster-Weber); Fracturas patológicas 11 en total (columna, pie, falange)	P: 3.7, 4.1 mg; Ca: 10.8, 10.5 mg; FAT 239,440 U; PTH 57 pg/ml; 25(OH)D ₃ 45pg/ml; 1,25(OH) ₂ D ₃ 28 mg/ml	Rx cráneo: adelgazamiento de la cortical; Columna, dorso, lumbos, osteopenia, esclerosis bordes superiores e inferiores; DO: 1996 radiografía; osteopenia	Osteomalacia; etiología (?); Observación	Citrato de calcio; Alfa-D ₃ = 0.5 µg; alendronato sódico
4. GH Barranquilla	63	F	Comenzó con acidosis tubular renal por síndrome de Sjögren primario; K: 2.5, 1.8 meq/l; pH urinario: 8.5, 8.6; acidosis tubular renal; 150 mOsm; Niveles de bicarbonato bajos	Ca: 7.7 mg; P: 1.8 mg; FAT 438U; Osmolalidad urinaria: 192 mOsm; N: 500-1,200; 1,25(OH) ₂ D ₃ = 24 pg/ml; PTH 98 pg/ml; Ca/24h = 98 mg; Fe/24h = 360 mg	DO: 1998 L2-L4 0.967; Ts = -1.94; Zs = -0.60; Cuello 0.843 Ts = -1.14; Zs = -0.08; Tward 0.712 Ts = -1.52; Zs = -0.07	Síndrome de Sjögren primario; Acidosis tubular renal tipo I con nefritis intersticial	Plaquénil; Potasio; Alendronato sódico; Bicarbonato; Calcitriol; Sales de calcio
5. LES Bogotá	48	M	Debilidad muscular generalizada; Dolores óseos inespecíficos	Ca: 7.9, 8.1 mg; P: 3.5, 3.2 mg; FAT 550, 780U; PTH 65 pg/ml; 25(OH)D ₃ = 14.3 ng/ml; Ca/24h = 65 mg; Fe/24h = 880 mg	Huesos largos, columna y pelvis osteopenia generalizada; DO: 1997 L2-L4 = 0.754; Ts = -3.1; Zs = -1.2	Osteomalacia; hipocalcémica	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio y alendronato sódico
6. MG Bogotá	44	F	Diabetes tipo juvenil, insulino dependiente; Era 87; trasplante renal por nefropatía diabética; Arterioesclerosis acelerada; recibió tratamiento o/oklopoetina, azatioprina y esteroles; Dolores óseos; Fracturas costales	FA 1,007 U; FA 812 U; PTH 51, calcio 8.4, P 3.4 creatinina 1.6	Rx huesos largos, pelvis, columna y cráneo: osteopenia severa, línea de park; DO: 1994 Ts cuello = -3.07; Ward Ts = -2.60; L1-L4 Ts = -2.87; Zs cuello = -2.60; Ward Zs = -1.83; L1-L4 = -2.64	Osteomalacia; No síndrome; falcón adquirido	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio; Calcitonina 200 U y alendronato sódico

Inicio del paciente	Edad	Sexo	Manifestaciones clínicas y antecedentes	Laboratorio	Densitometría	Diagnóstico definitivo	Tratamiento
7. PL Barranquilla	48	F	Dolor de rodillas y dolor lumbar	Ca: 9.5, 9.2 mg; P: 3.4, 3.5 mg; FAT: 320, 280 U; PTH: 38 pg/ml	Rx huesos largos, columna, pelvis y rodillas; osteopenia y engrosamiento de las trabeculaciones vertebrales; De huesos = fibras de colágeno gruesas; Osteoide ancho	Fibrogénesis imperfecta	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio
8. BS Barranquilla	55	F	Consulta de osteoporosis; Dolor lumbar	Calcio: 10.1 mg; P: 4.5 mg; FAT 105; Calcitriol 48 pg/ml; calcitriol 27 ng/ml; PTH 40 pg/ml	Rx: columna dorso lumbar; imagen osteoclasteasantes con engrosamiento trabecular en los cuerpos vertebrales; Huesos largos y cráneo normal; Densitometría ósea: DMO en columna lumbar, AP y lateral normal; T-secc en cuello triangular de Ward y tarcantar + 0.7 - 0.2 - 0.3	Osteomalacia axial	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio
9. LFC Cotaque Magd	70	F	Dolor lumbar, dolores en las piernas; Genu vara; Antecedentes: úlcera 120 mg/día de Fex (Oxal);	Datos de laboratorio normales excepto FAT 760 U y 850 U	Huesos largos, pelvis, columna; Engrosamiento de las trabeculaciones horizontales y verticales gruesas	Fibrosis; Osteomalacia; Hipocalcémica	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio
10. LES Bogotá	34	M	Dolores osteomusculares; artalgias rodilla tobillos; Antecedentes fractura clavicular izquierda y endo	Calcio 8.1, 7.9 mg; P: 3.4 3.5 mg; Mg: 1.9 mg; Calcitriol 282.2 mg/24h; fosfato 1.382 mg/24 h; Uniónaria 970 mg; FA: 41 (212-238); FAT 133, 260 (N: 60-100)	Rx: cráneo: adelgazamiento toda la calota; imagen de sal y púrpura; Pelvis: osteopenia; C: vertebral: osteopenia; V: vertebrales: osteopenia; DO: 1999 L2-L4 0.913 Ts = -2.73; Zs = -2.89; Cuello 0.720; Ts = -2.69; Zs = -2.73; T Ward 0.520 Ts = -3.38; Zs = -3.37	Osteomalacia; Hipocalcémica	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio
11. LA de la Rosa Barranquilla	21	M	A los 6 años fractura del cráneo, recibió tratamiento o/anticoagulante; Debilidad de la fuerza en miembros inferiores, especialmente al subir y bajar escaleras; con el esfuerzo dolores óseos - temblor en las piernas - fractura clavicular izquierda - antebrazo izquierdo derecho	Datos de laboratorio normales excepto fosfataza alcalina total de 850, 760 u	Rx: cráneo: imagen sal y púrpura; adelgazamiento de la calota; Columna: esclerosis bordes superiores e inferiores + osteopenia; DO: L2-L4 = 1.018; Ts = -1.18; Zs = -1.38; cuello 1.023 Ts = -0.36; Zs = -0.82; Tward 0.856; Ts = -0.80; Zs = -1.38	Osteomalacia	Calcitriol 0.5 µg; Sales de calcio

Inicio del paciente	Edad	Sexo	Manifestaciones clínicas y antecedentes	Laboratorio	Densitometría	Diagnóstico definitivo	Tratamiento
12. MAH Conal	3	F	Deformación miembros inferiores	Calcio 8.1 mg; P: 2.1 mg; FAT 512 u	Huesos largos: osteopenia	Raquitismo	Rocaltril 0.25 mg; calcio y fosfato
13. PAB Suroeste	17	F	Debilidad muscular proximal (DMII) y MMSO	Calcio: 8.3, 8.5 mg; P: 1.9, 2.2 mg; FAT 427, 380 u	Cráneo: adelgazamiento de la cortical	Osteomalacia	Rocaltril 0.25 mg; calcio y fosfato
14. LAP Fundación	27	F	Dolores óseos inespecíficos; Calota, debilidad muscular, dolores óseos generalizados	Calcio 8.1, 7.9 mg; P: 2.3, 2.2 mg; FAT 525, 340 u	Huesos largos: osteopenia; Cráneo: adelgazamiento de la cortical; imagen de sal y púrpura	Osteomalacia	Rocaltril 0.25 mg; calcio y fosfato
15. AIP	3	F	Debilidad muscular; dificultad en la marcha	Calcio 8.1, 7.8 mg; P: 2.1 mg; FAT 670, 580 u	Huesos largos: osteopenia; Cráneo: adelgazamiento de la cortical	Raquitismo; Hipovitaminosis D2	Rocaltril 0.25 mg; calcio y fosfato
16. PL Barranquilla	38	M	Debilidad muscular; dolores inespecíficos; columna	P: 2.1, 1.9 mg; Calcio 8.7, 8.5 mg; FAT 240 u; calcitriol 24h 89 mg; Fosfato/24h 1,900 mg	Huesos largos: osteopenia; Rx cráneo: adelgazamiento de la calota; imagen de sal y púrpura	Síndrome prebóer de fosfato; Osteomalacia; hipofosfatémica	Fosfato de calcio
17. AMB Barranquilla	34	F	Debilidad muscular; dolores óseos inespecíficos; calambres - Latido renal	Ca: 8.4, 8.3 mg; P: 2.6, 2.5 mg; Ca/24 h = 355; Fe/24 h = 324; PTH 34.7 mg; 1,25(OH) ₂ D ₃ 54 pg; 2.5(OH) ₂ D ₃ ; Círculo 24 h 572 mg; FAT 350 u; FA: 45; Calcitriol 214 u; PTH 68 pg/ml	Huesos largos, osteopenia; adelgazamiento de la cortical; DO: L2-L4 -0.854; Ts = -0.6; Zs = -2.9; Cuello total: 0.984; Ts = -1.7; Zs = -2.2	Osteomalacia generalizada	Calcitriol 0.5 µg; Sales de fosfato de calcio
18. CV	35	M	Latido renal a repetición; calambres; dolores óseos inespecíficos; artalgias; debilidad muscular	FAT 350 u; FA: 45; Calcitriol 214 u; PTH 68 pg/ml	Huesos largos, osteopenia; adelgazamiento de la cortical; DO: L2-L4 0.23; Ts = -1.45; Zs = -1.27; Cuello 0.955; Ts = -1.55; Zs = -1.28	Osteomalacia; hipocalcémica	Calcitriol 0.5 µg; Sales de fosfato de calcio
19. NBU Villavieja Bogotá	50	M	Dolor lumbar; impotencia; para marcha; Fracturas de cuerpos vertebrales, cadera izquierda; Latido renal	Calcio 10.2, 8.4, 8.0 mg; P: 3.5 mg; Calcitonina 24 = 624.4 mg; Fe/24 h: Tarc PAK 62.5 25 (OH) ₂ D ₃ ; 27 (B-52); Testosterona 100 9.5 y 5.0 mg; FA: 204 FADE 2,41	Rx óseos: osteopenia; Trabeculaciones irregulares; RX columna: osteopenia; Fracturas vertebrales; DO: L2-L4 0.717 Ts = -3.40; Zs = -2.96; Cuello T 0.426 Ts = -3.32; Zs = -1.55	Osteomalacia; Hipocalcémica; Hipercalcémica	Calcitriol; hidroclorotiazida; alendronato

P: fosfor; Ca: calcio; FA: fosfataza alcalina; PTH: parathormona; DO: densitometría ósea; Ca/24 h: calcio/24 h; Fe/24 h: hierro/24 h; FA: fosfataza ácida; Fosfato: fosfato; 25(OH)₂D₃: calcitriol; 1,25(OH)₂D₃: calcitriol; Zs: Z-score; Ts: T-score.





CAPÍTULO XVIII LA EMULSIÓN DE SCOTT EN LA CULTURA HISPANOAMERICANA

En nuestro país nos sentimos muy orgullosos de ser el origen de la novela *Cien años de Soledad*, escrita por el laureado Gabriel García Márquez. Fue este –con su hermano Eligio– uno de los once hijos de Luisa Santiago Márquez Iguarán, quien murió en 2002 a los noventa y siete años. Nieta de un andaluz, nunca leyó la famosa novela pues no lo consideraba necesario ya que la había vivido. Cuando le preguntaron alguna vez a qué atribuía el talento literario de su hijo, sin inmutarse –dicen otros que en la apoteosis de la humildad– respondió: a la Emulsión de Scott.



El aceite de hígado de bacalao –casi siempre proveniente de Noruega– es uno de los aceites de pescado que desde el siglo XVIII se ha venido usando popularmente como digestivo y como estimulante del apetito, también en las enfermedades asociadas con desnutrición y en la artritis. Una firma neoyorquina de químicos farmacéuticos –*Scott & Bowne*– empezó a comercializarla en los Estados Unidos bajo el nombre de Emulsión de Scott, presentando en su empaque el dibujo

de un hombre –vestido de pescador o marino ¿noruego?– que carga en sus espaldas un enorme bacalao. Phillip Hall –financista que les había comprado la compañía Beecham a los herederos del fundador– adquirió la licencia, por lo que desde entonces la Emulsión de Scott ha pertenecido a esa empresa y a las que han resultado de sucesivas fusiones, llegando a la actual Glaxo-SmithKline del Reino Unido. Con el descubrimiento de las vitaminas, a principios del siglo XX se empezó a destacar su alto contenido natural de vitaminas A y D. Algunas marcas han logrado trascender el ámbito de los negocios, perteneciendo ya al mundo de la cultura, del arte o de la literatura: tal es el caso de productos como la Coca-Cola, las hamburguesas de McDonalds y la legendaria Emulsión de Scott. Esta última fue el arma indeclinable de nuestras abuelas y madres en su afán de tener vástagos sanos. La frecuencia del raquitismo, de las infecciones y de la desnutrición en general –amén de la escasez de medicamentos activos– llevó al uso masivo de este producto en los niños, en los tuberculosos y artríticos.

El aceite del pescado y particularmente el del hígado de bacalao (*Gadus morrhua*) era de uso popular en la medicina folclórica desde el siglo XVIII. Algunos médicos de renombre lo utilizaron en casos específicos. Pierre Fidèle Bretonneau –contemporáneo de Laennec, antagonista de Broussais y profesor de Trousseau– lo propuso para el tratamiento del raquitismo, una enfermedad que afectaba a una tercera parte de los bebés de la época; el propio Armand Trousseau en 1861 mencionó la posibilidad de falta de exposición a la luz solar como causa del raquitismo, asociado esto a una dieta deficitaria, que podría ser curado por el aceite de hígado de bacalao. Hacia 1789 –en el Manchester Infirmary– un doctor de apellido Darbey lo utilizó para tratar el reumatismo, indicación que ha tenido comprobación científica reciente en el Hospital Cardiff, del mismo Reino Unido. En Alemania, D. Scheutte reconoció en 1824 la utilidad del producto en el manejo del raquitismo, que fue

también utilizado para lo mismo por Gobley diez años después; este había descubierto la lecitina y también el fósforo de la raya. Richard Volkmann –famoso cirujano alemán que fue particularmente experto en cirugía de cáncer y la ortopédica– utilizó el aceite de hígado de bacalao, el yodo y la dieta en el tratamiento de la tuberculosis ósea; pero también en la tuberculosis pulmonar, por la recuperación nutricional. Esto lo había explicado ya en 1865 O. Neumann, al informar que este aceite era rápidamente absorbido por el tubo digestivo y fácilmente oxidado. Era tan importante el comercio de este pez que en épocas de Fernando VII, su ministro de Hacienda creó un impuesto conocido como la *renta del bacalao*. Por supuesto que –también en aquellos tiempos– había falsificaciones (a base de aceite de ballena, de raya, de tiburón, de foca –más fáciles de conseguir– o simples aceites vegetales a los que se les añadía yodo o bromo). La pesca del bacalao se realizaba en las regiones costeras de Nueva Escocia, Noruega, Rusia, Islandia y otros países árticos, e inicialmente se le vendía a artesanos del cuero, que lo usaban en el tratamiento de este material. El hígado lo sacaban muchas veces en el mismo barco, lo depositaban en toneles y lo sometían a putrefacción, quedando el aceite en el sobrenadante.



Mientras tanto en América –que empezaba a vislumbrarse como el gran mercado que es hoy– los médicos se encontraban más bien impotentes ante las epidemias de influenza, tifo exantemático, fiebre tifoidea, cólera y muchas otras enfermedades comunes. Así que los americanos estaban dispuestos a ensayar cualquier cosa, por lo que proliferaron los remedios secretos que curaban todos los males: reumatismo, difteria, neumonía, amigdalitis, inflamaciones de toda clase, resfriados, *croup*s, y muchas otras.



Varios de los empresarios que fueron pioneros en la industria farmacéutica contaron con algún aceite de hígado de bacalao entre sus primeros productos. En 1876, dos químicos que incursionaron en la industria, llamados Alfred B. Scott y Samuel W. Bowne, empezaron a comerciar en Nueva York la nueva *Emulsión de Scott*. La fórmula original incluía el aceite de hígado de bacalao –traído de Noruega en grandes cantidades– y los hipofosfitos de lima y soda. No obstante la buena fama que rodeaba sus ingredientes, la comercialización incluyó la propaganda masiva con afirmaciones ciertamente exageradas, que se aprovechaban de la credulidad del

público y de la ausencia de mecanismos regulatorios. Se utilizaba tanto el humor como el temor de los parroquianos en postales, almanaques, avisos, que mostraban niños rosados y cachetones. Estos dibujos –y las botellas mismas– hacen actualmente las delicias de los coleccionistas y el negocio de los anticuarios. Una litografía aparecida en 1895 afirma que “la Emulsión de Scott genera vitalidad, carnes, fuerza y la promesa de salud para las personas de todas las edades”. Otra estrategia –que aún en tiempos modernos se usa para productos populares– era la de los testimonios de personas que atestiguaban la bondad de la emulsión en su caso concreto. Un aviso que apareció en 1900 en el *Greensburg Morning Tribune* daba información detallada sobre la escrófula o enfermedad de las linfadenopatías y sobre la consunción, como a la sazón se llamaba a la tuberculosis. “*La gente afectada con escrófula a menudo desarrolla consunción; los síntomas más prominentes de la escrófula son la anemia, la secreción de los oídos, las erupciones descamativas, el crecimiento y drenaje de las glándulas del cuello, que pronostican la pronta aparición de la consunción. Todo esto se puede interrumpir, prevenir la consunción y recuperar la salud con el uso precoz de... la Emulsión de Scott*”. Las niñas que declinaban –pues cada vez comían menos– y se ponían pálidas, que a rastras pasaban el día, a quienes no les servía el hierro, ni la estricnina ni las gotas amargas, el preparado de Scott &



Bowne era la solución. *El aceite de hígado de bacalao es el principal productor de músculo que ha conocido la medicina, los hipofosfitos alimentan cerebro y tejido nervioso...* eran otras de las cualidades. No sería sino hasta 1906 que el congreso aprobara la primera Acta de Drogas y Alimentos, precursora de la FDA.

La etiqueta clásica muestra un muchacho con gorra de ballenero, que lleva un bacalao a cuestas. Pero son muchos los dibujos que se realizaron para promocionar el producto.

Numerosas anécdotas y escritos tienen que ver con la prestigiosa emulsión que todos los niños del siglo XX tomamos. Ramón —el hijo de Antonio Vélez Alvarado, periodista boricua que era amigo y colaborador de José Martí— consiguió una alta posición administrativa en la empresa Scott



& Bowne después de emigrar a Nueva York en 1880. Su padre Antonio se integra de lleno a colaborar en las actividades del movimiento revolucionario antillanista. Ramón Vélez tenía a su disposición en Nueva York los servicios de una imprenta en la que se componía y se imprimía todo el material gráfico en español relativo al tónico Emulsión de Scott; esto es, etiquetas, almanaques, folletos informativos y hojas de propaganda. La empresa gráfica era propiedad de Louis Weiss, prominente editor de origen judío-

francés, ayuda a Vélez a editar dos periódicos mensuales, uno de los cuales —la Gaceta del Pueblo— escribe artículos con temas revolucionarios para los habitantes y emigrantes de origen puertorriqueño y cubano. Así dos empresas americanas apoyan el cambio, que en últimas favorecería al gobierno americano.

Entre tanto continuaban las investigaciones sobre el raquitismo y los factores nutricionales deficitarios. Escribe el científico e historiador Antonio Iglesias que “los grandes investigadores sobre el raquitismo de comienzos del siglo XX, como Mellanby, Von Pirquet, McCollum y muchos otros utilizaron el aceite de hígado de bacalao para el raquitismo...”. Se pensaba que la actividad antirraquítica era efecto de la vitamina A, pero Hopkins aclaró que

se trataba de otro nutriente. “McCollum y sus colaboradores estuvieron de acuerdo con la observación de Hopkins y aceptaron que el aceite de hígado de bacalao al oxidarse conservaría su actividad anti-raquítica y así de esta manera utilizaron dietas a base de mantequilla oxidada y aceite de hígado de bacalao oxidado, aceite de coco, aceites vegetales, aceite de hígado de varios pescados y escoger la dieta 3143 y lograron demostrar, que al oxidar el aceite de hígado de bacalao este expedía la capacidad anti-xeroftálmica (a través de la vitamina A), pero conservaba la propiedad de depositar el calcio en el cartílago de las ratas, por lo tanto es una sustancia soluble en grasa, pero diferente a la vitamina A; como era la cuarta vitamina que se descubría, recibió el nombre de vitamina D. Y la Emulsión de Scott era una abundante fuente de vitamina D natural. Su prestigio aumentó y —como todo nos llega del Norte— se volvió popular en Hispanoamérica. En el periódico *El Siglo Zacatecano* se escribe lo siguiente en relación con la revolución que afectó a dicha región:

El médico Brondo Whitt, a quien la regazón de sangre dejó de parecerle escandalosa una vez que las suelas de sus botas se adherían a las calles, se adentró a la ciudad tres días después, desde la estación del tren, y realizó una descripción minuciosa de esta. Ayudan sus palabras, valiente de la División del Norte, para comenzar a contar esta historia: “...Hay en Zacatecas algunas tiendas fuertes, algunos edificios costosos; hay casas antiguas que han resistido el embate de los tiempos, con largos corredores oscuros y enlosados, de aspecto conventual. Por la calle, en las paredes se ven esos anuncios que se ven en todo el país, y quizás en todo el continente: la Emulsión de Scott, con el cándido noruego del bacalao; las diferentes cervezas, los petróleos, el remedio vegetal de Lydia Pinkham... Contempló, entre la “hediondez de sangre putrefacta”, el Portal de Rosales “con las tiendas cerradas lo mismo que en todas partes, y esto pone de patente la confianza

que se nos tiene... Tres años duró el luto, el miedo, la memoria fija en los excesos.”

En un cuento de C. P. Concellón titulado *Con M de mujer* (www.com-palencia.com) se narra lo siguiente:

Doña Eumenia volvió a su pajarito azul, mientras Eva se dispuso a leer el periódico local, cosa que abochornaba a su madre y llevaba los demonios a su padre, el meticuloso don Alipio, farmacéutico de mediana edad, algo calvo y mujeriego, cuya botica era de las más concurridas de la ciudad y famosas sus tertulias políticas ¡Pero niña, cómo lees esa basura, esos líos políticos que no crean más que inquietud... Anda, vete a hacer unas escalas al piano! pero nada, Eva leía y releía hasta los anuncios de la última página, donde se ofrecían desde pasajes para Cuba y Puerto Rico hasta la celebrísima Emulsión de Scott, de aceite de hígado de bacalao, con hipofosfitos de cal y sosa, que curaba la tisis, la anemia, la debilidad general, la escrófula, el reumatismo, la tos y el resfriado, así como el raquitismo de los niños... ¡Cómo le gustaba engullir los libros de la biblioteca de su padre, libros de fórmulas rarísimas, o de historia o de viajes exóticos, o de animales y plantas extrañísimos, de África o de la India...! Sin embargo, tocar el piano, ir a aprender a sentarse correctamente, a callar más que a hablar cuando llegara una visita, era algo tan aburrido y tan poco práctico... Porque Eva había decidido... seguir estudiando, cuando la sempiterna doña María se decidiera a examinarla, firmara un papelito rosa y se despidiera con lágrimas en los ojos, para acudir, armada de valor, al Instituto Provincial.

En el libro del alemán Lascurain, *El mundo, septiembre adentro* (y varias formas de evitarlo) se menciona también a la emulsión de Scott:

“La entrada de Andrea Girón al mundo de Nuestra Señora de la Agonía fue el cuatro de septiembre. Ella estaba segura de que sería expulsada inmediatamente de ese lugar lleno de “damas”, pero nunca imaginó que

volverse invisible era la única forma de salir de ahí. A esa conclusión llegó después de pasar por la Emulsión de Scott, peines mordidos, muchos libros leídos, un monstruo llamado Ulpidio y enfrentarse a Bérula y las MORTIS. Su nueva escuela escondía Posibilidades (con mayúscula) y descubrirlas fue toda una aventura.”

En un comentario, un lector dice:

¿Quién no recuerda esos años terribles e interminables de la secundaria? Este libro logra capturar la esencia de esos años, magnificando los males a tal grado que les brinda esa perspectiva que nos ofrece el humor, aunque sea un poco negro. No es una comedia, pero sí un relato que sabe reflejar la adolescencia en todas sus complejidades y de una manera que dificulta el dejar de leer.

En la revista *Chile Crónico*, Darío Oses se refiere al Santo Remedio.

Entre los productos que nadie se salvó de consumir están los remedios. En las revistas de principios de siglo se ofrece una cantidad de píldoras, tónicos, elixires, fajas magnéticas con propiedades curativas casi milagrosas. Hay anuncios hasta de cigarrillos higiénicos que fumigaban los pulmones y curaban el asma y otras afecciones pectorales. En 1915, cuando la sífilis todavía era incurable, se ofrecía la solución “sin indiscreciones, sin gastos, sin molestias: “Sigmarsol, para curar rápida y radicalmente la sífilis, en venta en todas las boticas y droguerías”. Para los desconfiados se incluían algunas “sinceras cartas de enfermos agradecidos” que daban testimonio de sus curaciones. En la misma época se ofrecían el Pageol, que “descongestiona la próstata y agota la blenorragia”; las Pastillas Valda, para la tos, catarro, bronquitis, enfisema, etc., y el “específico Imantine del doctor Garnier” que “aún a los 15 años hace salir bigotes, patillas y cejas.” A las mujeres, unas píldoras, llamadas Pilules orientales les prometían “senos desarrollados, reconstituidos, hermoseados y fortificados”. En los años 30,

un medicamento para señoras, *Apiolina Chapoteaut*, con suavidad y discreción decía: "Regulariza el flujo mensual, corta los retrasos y supresiones así como los olores y cólicos que suelen coincidir con las épocas".

Varias generaciones de niños sufrieron con el aceite de hígado de bacalao, un excelente complemento vitamínico para los que consiguieran tragarlo. Su consistencia oleaginosa, su olor y sabor eran repulsivos. Una de las formas en que venía era la Emulsión de Scott. La propaganda incluía una ilustración en que un marino cargaba un gigantesco pez. Este ícono se hizo tan conocido en toda América, que el tango festivo *Victoria*, de Enrique Santos Discépolo, famoso en 1930, contaba la historia de un marido que siente la carga del matrimonio como la del "bacalao de la Emulsión de Scott". Esta condena se termina cuando por fin lo abandona su mujer, y entonces canta ¡Victoria!

Me saltaron los taponos, cuando tuve esta mañana la alegría de no verla más! Y es que al ver que no la tengo corro, salto, voy y vengo, desatao... Gracias a Dios! Que me salve de andar toda la vida atao	llevando el bacalao de la Emulsión de Scott... Si no nace el marinero que me tiera esa piolita para hacerme resollar Yo ya estaba condenao a morir ensartao como el último infeliz.	Victoria! Saraca, victoria! Piante de la noria: Se fue mi mujer! <i>Enrique Santos Discépolo</i>
---	--	--

En *Discépolo o el juego de las máscaras*, Noemí Ulla comenta:

El hallazgo verdaderamente humorístico de ¡Victoria! está en la relación que el poeta establece con el motivo de la imagen de la emulsión de Scott, su delirante identificación con el portador del bacalao. Esta identificación, que actúa como hipéropole, le permite conseguir uno de esos estallidos felices donde el público puede liberar su risa. Amor hasta la eternidad.

La radio no se quedó atrás: Don Manuel C. Bernal dio vida al Viejecito del Ajusco, que cuidaba la conducta de sus pequeños radioescuchas;

además de exhortarles a hacer su tarea, Tío Polito recomendaba a los niños a tomar su Emulsión de Scott y aceptar cada mes la purga para lavar sus tripitas.

Patricio Bernedo Pinto escribe lo siguiente en el artículo *Historia de las Estrategias Periodísticas del Periódico Valdivia S. Deutsche Zeitung*, 1886-1912:

Aun cuando más tarde las disputas internas volverían a generar alteraciones en la marcha del periódico, Lampert continuó su trabajo. Las ediciones semanales de cada sábado siguieron con el mismo volumen de avisos, ocupando 3 de las 5 páginas, y, lo más importante, tanto con avisadores nuevos como con los tradicionales, incluyendo a los que habían firmado la carta de amenaza anteriormente. Lo que resultó novedoso, si recordamos que uno de los objetivos del periódico era ser un instrumento de conservación del idioma alemán, fue que cada vez con mayor frecuencia los textos de algunos de los avisadores nuevos comenzaron a ser publicados en español. Normalmente este tipo de avisos correspondía a firmas que ofrecían sus productos en distintos lugares del país y que, por ende, con seguridad ya habían desarrollado una "política" publicitaria que incluía textos e ilustraciones de carácter unitario. Entre otros productos ofrecidos en español encontramos la Emulsión de Scott (que se vendía como medicamento) y los seguros marítimos y contra incendios de la aseguradora "La Alemana" (que operaba en todo Chile y tenía una agencia en Valdivia). A pesar de que Lampert nunca siquiera aludió a esta novedad, su incorporación debió haber obedecido a la necesidad de aumentar los ingresos, pues la Emulsión de Scott en varias ocasiones le compró media página cada semana.

Por los lados del país inca, Marcel Velázquez Castro comenta sobre el tema en sus *Notas sobre el Perú Ilustrado* (1887-1892):

Un elemento muy significativo es la gran cantidad de avisos publi-

tarios de naturaleza comercial que presenta cada número de la revista. Es evidente el desarrollo y consolidación de grupos ligados a la importación de productos extranjeros para el consumo y a la prestación de servicios propios de ciudades que viven intensos procesos de modernización. Escogiendo arbitrariamente un número de la revista encontramos: cigarrillos egipcios, té chileno, cerveza, calcetines, botiquines sillones, armarios, pianos y artículos de ferretería norteamericanos, seguros de vida de la New York Life Insurance Company, aceite inglés para el cabello, salsa inglesa Lea & Perrins, lámparas, perfumes, Sapolio, Emulsión de Scott, gran variedad de licores, papel bromuro e implementos para la fotografía, joyas de G. Welsh & Co. La gran cantidad de productos para mejorar la apariencia física de las personas y las condiciones materiales de la vida privada nos remiten a las nuevas preocupaciones de una sociedad donde el cuerpo y el espacio doméstico se convierte en el centro de los afanes sociales y estéticos. El consumo de productos extranjeros se convierte en un signo de la nueva sensibilidad, apropiarse de los bienes simbólicos de la modernidad es el desafío del momento. Las relaciones entre el sector social que actúa como agente modernizador, las representaciones literarias de este nuevo mundo y las transformaciones del campo literario en este periodo, son un conjunto de problemas pendientes de estudio.

Los cuenteros locales como Esteban Faulkner también la mencionan. En *Fiebre en Invierno* dice:

Estaba viendo la televisión, programación nacional, con mi tos acompañada de las sibilancias de aquella época, jugando con los soldaditos de plomo que me había regalado mi papá, cuando me vino un acceso de tos más fuerte que los anteriores; y de repente la sentí. Ese escalofrío, esa sensación glacial y a la vez calenturienta. Mi abuelita me puso pañitos con alcohol, thimolina, me dio una cucharada de Emulsión de Scott (sí, ese jarabe

con sabor indescifrable, el del pescador noruego con el enorme bacalao encima), mi leche caliente y unas cuantas galletitas. Desde ese momento asocié a la sensación con el calor y los cuidados maternos, con la bebida caliente y las galletas, con el descanso en una cama bien arropado y caliente. Luego ya llegaría mi mamá y me sacaría las quinientas camisetas y chompas que llevaba encima y me daría un baño con agua tibia (medios físicos le llaman los entendidos), el acetaminofén y bueno, la sensación desapareció. Digamos que esa vez hasta casi la extrañé.

Por los lados de Colombia encontramos varias cosas, como un escrito de Germán Patiño sobre C.H. Simmonds, un alemán que llegó al Cauca:

Este alemán poseía, en alto grado, espíritu de empresa, capacidad de trabajo y alma de aventurero. Era inevitable que impactara fuertemente a la bucólica sociedad caleña de entonces, y de él llegó a decirse que influía en tal grado que “el comercio, la agricultura, la ganadería, las artes mecánicas: todo daba muestras de la actividad, el movimiento y la vida que Simmonds les comunicaba con su dinero y sus consejos. Fue el representante exclusivo, para el Estado del Cauca, de un producto que se vendía como pan caliente: la Emulsión de Scott (Boletín Cultural y Bibliográfico, Número 21, Volumen XXVI, 1989).

Jorge Eliécer Ordóñez, profesor de la Universidad Pedagógica de Tunja publicó en España un artículo titulado “Llanto de luna: entre el bolero y la poesía”.

De niño uno escuchaba boleros sin tener conciencia de ello: Era una música de gente grande que sonaba y resonaba en los viejos radios, en los intervalos de las novelas kilométricas, o a veces, incorporada en sus episodios. Como un esfumato se metía por todos los rincones de la casa, mezclándose con el sonajero de las cucharas, el vocerío de los niños, la jerga de los padres y los parientes ocasionales. Era una música asociada a

la leche hervida, a la cucharada inefable de la Emulsión de Scott, a las bebidas de limoncillo con frotamiento de Vaporub, en esos días interminables de fiebre, cuando la vida hacía guiños desde afuera con sus cometas infinitas y su pelota de futbolito. Ahora, al oírla de nuevo, tras varios años en que vivió en cuarentena relegada por otras veleidades, se convierte en una caja de Pandora. Se entrecruzan imágenes y sensaciones, sabores, formas, calles, barrios, rostros, perfumes; vivos y muertos, fantasmas, sueños, fracasos, ritos de iniciación, tragedias cotidianas, enlaces y rupturas.

Hay espacio también para lo jocoso. Mario Lamo Jiménez dice:

Mi intento de suicidio fue un desastre, tanto así que no salió en la página roja de la prensa sino en la página de los chistes. "Anciano intenta suicidarse con una sobredosis de píldoras de vida del doctor Ross y de Emulsión de Scott, rezaban los titulares. Cuando me desperté en el hospital, no solo no estaba muerto sino que hasta me sentía mejor. El médico que me atendió me dijo que de haber logrado mi cometido, habría tenido una muerte muy saludable.

En casa crecimos –al igual que todos los niños occidentales– bajo la tutela amorosa de los consejos –o ¿más bien órdenes?– maternos de tomar una dosis diaria de la Emulsión de Scott. Con mayor razón si era uno de los productos estrella de ventas en la Farmacia Jácome, de propiedad de la familia, que quedaba frente al antiguo mercado de plaza de Barranquilla. En aquel tiempo los remedios tenían un desagradable sabor a remedio, valga la redundancia. A unas primas más afortunadas les habían seleccionado el multivitamínico Minevitam –dulcísimo jarabe– para reemplazarla. Fuimos alimentados con la leche Klim –no leche materna– y laxados con aceite de ricino y Limolax, a cual más de vomitivos. El tiempo le ha venido a dar la razón a las abuelas. El centenario suplemento –o nutracéutico, como ahora se dice– era una buena fuente de vitaminas liposolubles y de calorías sa-

ludables y fácilmente absorbibles, de los ácidos grasos omega tres. No se trata sin embargo de aceite de hígado de bacalao USP, sino de una emulsión de este –y al parecer de otros como aceite de soya– y saborizantes que están allí para disimular el mal sabor del preparado original.

El bacalao común (*Gadus morrhua*, Linn.; *Morrhua vulgaris* Storer) tiene entre dos y tres pies de largo, con manchas café o amarillentas en el lomo. Con un cuerpo moderadamente elongado y algo comprimido, está cu-



bierto con escamas blandas y más bien pequeñas, que se notan bastante también en la cabeza. Tiene tres aletas blandas dorsales, dos anales, una caudal y otra ventral bajo la garganta, la cual es estrecha y punteada. Las mandíbulas

tienen dientes irregulares filudos en varias filas. Las agallas son grandes, con siete rayas. Este tipo de bacalao habita en las aguas heladas del Atlántico Norte, y especialmente abundante en los bancos de Newfoundland /Nueva Escocia), donde encuentra alimento adaptado a sus necesidades. Además del bacalao común, hay otras especies de *Gadus*, que se encuentran en los mares del norte de Europa (Gran Bretaña, Noruega e Islandia) y de América, que contribuyen al comercio del aceite de hígado de bacalao (*Gadus callarias* o *Morrhua americana*, *G. molva*, conocido como Maruca en España, *G. carbonarius* o pez carbón, y el *G. pollachius*). Estas variedades suministran el aceite que se obtiene en las costas noruegas, donde se pescan entre diecisiete y treinta y cinco millones de bacalaos anualmente. En las costas americanas del norte de Boston se obtiene también aceite de los eglefinos (una variedad de bacalaos) y de las merluzas.

En los últimos años se ha investigado el uso de *suplementos de aceite*

de hígado de bacalao en latinos de barriadas pobres en los Estados Unidos, encontrando que reducen las infecciones respiratorias y el número de visitas al pediatra. En Noruega se ha visto que niños del Medio Oriente que se van a vivir a ese país desarrollan más frecuentemente raquitismo que los raizales, ya que no tienen la costumbre de consumir bacalao. Como habíamos mencionado, los investigadores de Cardiff (Reino Unido) observaron un efecto benéfico regenerador del cartilago con el aceite de hígado de bacalao –tal como se observa por ejemplo con el sulfato de glucosamina, procedente de las aletas de tiburón– pensándose que se debe a los ácidos grasos omega tres, que además tienen un efecto inhibitor de la Cox-2. Más interesante aún, en Oslo encontraron que cuando se suplementa a la madre embarazada o al lactante en el primer año de vida con aceite de hígado de bacalao, se reduce el riesgo de presentar posteriormente la diabetes mellitus tipo 1. En lactantes de raza negra residentes en barriadas pobres alimentados exclusivamente con leche materna (deficiente en vitamina D), la incidencia de raquitismo es mayor, por lo que deben recibir adicionalmente esta vitamina, procedente por ejemplo del aceite de hígado de bacalao.

REFERENCIAS

- Public Health Nutr. 2004 Sep; 7(6):783-9.
 Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004 Nov; 113(11):891-901.
 Eur J. Clin Nutr. 2005 Jan; 59(1):57-63.
 Drug Discov Today. 2004 Feb 15; 9(4):165-72.
 Am J. Clin Nutr. 2003 Dec;78(6):1128-34.



Aceite de Hígado de Bacalao
 DEL
DOCTOR DUCOUX
 Iodo-Ferruginoso,
 al Quinquina y Cáscara de Naranja amarga

Los Médicos no vacilan en dar la preferencia, cuando se trata de curar las
ENFERMEDADES DE PECHO
LAS ESCRÓFULAS, EL LINFATISMO
LA ANEMIA, LA CLORÓISIS, etc.,
 al ACEITE de HÍGADO de BACALAO del D^r DUCOUX,
 Iodo-Ferruginoso, al Quinquina y Cáscara de Naranja
 amarga, porque no tiene esta preparación ningun sabor desagradable y
 porque su composición la hace sumamente **tónica y fortificante.**

Deposito General : 7, Boulevard Denain, en PARIS
 Se halla en todos las principales farmacias y Droguerías del Universo.
 Desconfiense de las **FALSIFICACIONES e IMITACIONES**



EMULSION de SCOTT
 DE ACEITE PURO
 DE HIGADO DE BACALAO
 CON
HIPOFOSFITOS
 DE CAL Y DE SOSA.

ES TAN AGRADABLE AL PALADAR
 COMO LA LECHE.

Combina, de una manera sabrosa y agradable,
 las propiedades nutritivas y medicinales del
 Aceite de HIGADO de BACALAO y las vir-
 tudes tónicas y reconstituyentes de los Hipo-
 fosfitos, y, con su uso, se obtienen simulta-
 neamente los efectos de estos dos valiosos y
 bien conocidos remedios. Es, además, bien
 tolerada y asimilada por los estómagos más
 delicados, y no causa náusea ni diarrea, como
 muchas veces acontece con el uso del simple
 aceite.

**Cura la Tisis.
 Cura la Anemia.
 Cura la Bronquitis.
 Cura la Debilidad General.
 Cura la Escrófula.
 Cura el Reumatismo.
 Cura la Tos y Resfriados.
 Cura el Raquitismo en los Niños.**

Ningun remedio, hasta el día descubierto, cura las enfermedades constitutivas, tanto de los niños, como de los adultos, las afecciones del pecho y aparato respiratorio, ó restablece los débiles, anémicos y escrofulosos, con tanta rapidez como la EMULSION de SCOTT.

En VENTA en las principales **DEGUERLAS y BOTICAS**
SCOTT & BOWNE, Químicos, Nueva York.

ESQUELETOS PARA DOCUMENTOS. — En la Imprenta de El Espectador, á dos y medio centavos cada uno.

Virilidad Perfecta

significa salud perfecta. La una no puede existir sin la otra. La historia no nos dice que Sansón fuera un hombre raquítico. El cuerpo humano es una máquina cuya fuerza motriz depende en gran manera de la alimentación. Si el sistema no recibe la grasa necesaria de los alimentos ordinarios, comienza la pérdida de carnes y fuerza, va desapareciendo el color hasta que se declara alguna enfermedad grave. En estos casos hay hambre de grasa asimilable y digerible como la presenta la



EMULSION DE SCOTT

que es aceite de hígado de bacalao dividido en partículas infinitesimales y mezclado con los hipofosfitos de cal y sosa que ayudan a la digestión y aumentan el apetito.

La Emulsión de Scott produce fuerzas y crea carnes. Hay quien ha ganado en peso una libra diaria tomando una onza diaria de Emulsión de Scott. Para la prevención y cura de la Tisis, Escrófula, Anemia, Extenuación, Debilidad General, Catarros y Resfriados no hay medicina que pueda siquiera compararse con la Emulsión de Scott.

Los frascos de la legítima llevan en la cubierta la etiqueta que representa a un hombre con un bacalao á cuestas.

Preparada por SCOTT y BOWNE, Químicos, Nueva York.

De venta en todas las farmacias y droguerías.

EMULSIÓN DE SCOTT
de ACEITE PURO de
HÍGADO DE BACALAO

PARA
LA TISIS, AFECCIONES DEL PECHO, &c.

Llama la atención que en las diferentes imágenes iconográficas de la Emulsión de SCOTT, nunca se utilizó para tratar el raquitismo. Ya en 1898 el Dr. Sorzano en Bogotá había descrito el raquitismo en los hospicios de Santa Fe de Bogotá.