

ESTUDIO DE LA OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO EN DIFERENTES PERÍODOS HISTÓRICOS EN COLOMBIA

A. IGLESIAS GAMARRA, M. PEÑA, J.F. RESTREPO, F. RONDÓN,
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.

Dividimos el trabajo en tres etapas. En la primera buscamos la recopilación de la información sobre raquitismo y osteomalacia desde finales del siglo XIX hasta 1960. En la segunda etapa revisamos los archivos estadísticos de la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios desde su creación en 1967, y los pacientes que se consultaban desde esa época. La tercera etapa fue dividida en dos sub-etapas, la primera sub-etapa se refiere al estudio prospectivo del foco de raquitismo en el municipio de Suárez en 1991, y la segunda sub-etapa trata sobre los casos prospectivos desde 1984 hasta Marzo del 2000 en la Clínica de Fracturas de Barranquilla, el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, y los casos remitidos a uno de los investigadores.

En la primera etapa sólo encontramos la tesis del Dr. Francisco Sorzano, publicada en 1899. Estudió 6 casos de raquitismo secundario, hipovitaminosis D y de desnutrición proteico calórica. Se utilizan por primera vez el aceite de hígado de bacalao y sales de calcio y fosfatos. A partir de 1960 se estudian 7 familias y se describen por primera vez en Colombia el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, es el caso de cuatro familias con raquitismo hipofosfatémico y dos familias con raquitismo hipocalcémico. En 1991 describimos el clúster más grande del mundo, aproximadamente 400 pacientes, pero sólo informamos sobre 64 pacientes. Demostramos que es un raquitismo dependiente de vitamina D tipo IIB; es estudiado con más detenimiento el receptor de la vitamina D, el cual fue encontrado normal, aunque el defecto se encuentra a nivel posttranslacional. De forma prospectiva, a partir de 1984 estudiamos 19 pacientes con raquitismo y osteomalacia, asociadas a diferentes etiologías e introducimos los estudios de densitometría ósea, los niveles polares de vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), y las iso-enzimas de la fosfatasa alcalina.

PALABRAS CLAVE: *raquitismo, osteomalacia.*

We divide the work in three stages. In the first one we look for the summary of the information it has more than enough rachitis and osteomalacia from final of the XIX century up to 1960. In the second stage we revised the statistical files of the unit of reumatología of the Hospital San Juan de Dios since their creation in 1967, and the patients that consulted from that time. The third stage was divided in two sub stages, the first one sub stage for the prospective study of the focus of rachitis in the municipality of Suárez in 1991, and the second sub stage for the prospective cases from 1984 until March of the 2000 in the Clinic of Fractures of Barranquilla, the Hospital San Juan de Dios of Bogotá, and the cases remitted to one of the investigators.

In the first stage we only find the Dr. Francisco Sorzano's thesis, published in 1899. He studied 6 cases of rachitis secondary hipovitaminosis D and to proteico caloric with rachitis associated to different etiologies. It is used the oil of liver of cod and salts of calcium and phosphates for the first time. Starting from 1960 7 families are studied and it is described for the first time in Colombia the hipophosphatemic rachitis bound to the chromosome X, four families with hipophosphatemic rachitis and two families with hipocalcemic rachitis. In 1991, we describe the biggest cluster in the world, approximately 400 patients, but we only inform 64 patients. We demonstrate that it is a dependent rachitis of vitamin D type IIB; we study the receiver of the vitamin D, which was opposing normal, but the defect is at posttranslational level. In prospective form, starting from 1984, we study 19 patients with rachitis and osteomalacia, associated to different etiologies and we introduce the studies of densitometry bone, the polar levels of vitamin D, PTH, and the iso - enzymes of the alkali-nephosphatase.

KEY WORDS: *Rachitis, osteomalacia.*

En Colombia hemos podido documentar una casuística de la osteomalacia y el raquitismo, dividida en tres períodos, con diferentes etiologías. En el primer período o etapa pre-científica encontramos la descripción del Dr. Francisco Sorzano de su tesis sobre el raquitismo realizada en 1899 en Bogotá. Estudió 6 pacientes procedentes de esta ciudad que en aquella época tenía aproximadamente 6.000 habitantes. La mayoría de estos pacientes procedía de instituciones que en Francia M. Marbeau describió en 1844 como *creches* (o guarderías), cuyo desarrollo fue impulsado en 1876 en Bogotá por el Dr. Nicolás Osorio bajo la forma de habitaciones especiales para obreros y de hogar para los niños cuyas madres eran pobres y tenían

que abandonarlos. Esta clase de raquitismo creemos que es de tipo nutricional y son casos de hipovitaminosis D. El segundo período (o período científico) se desarrolla en la década de 1960 en el Hospital San Juan de Dios, donde se practican estudios de laboratorio y gabinete. El tercer período se inicia en 1991 (período molecular), cuando implementamos los estudios del receptor de la vitamina D y los estudios de señales intracelulares. El objetivo de este trabajo es informar sobre los casos de raquitismo y osteomalacia que hemos estudiado a través del tiempo en Colombia^{1,2}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Dividimos el trabajo en tres etapas. En la primera etapa hemos buscado la recopilación de la información sobre raquitismo y osteomalacia publicada en Colombia en

las tesis, en la gaceta médica de finales del siglo XIX y en las revistas especializadas hasta 1960. En la segunda etapa hemos revisado los expedientes de los archivos estadísticos del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, de los archivos de la Unidad de Reumatología (que tiene una numeración cronológica de las historias clínicas), los archivos radiológicos desde la creación de la unidad y su consulta externa en 1967 hasta 1991, y además los expedientes de los pacientes hospitalizados. La tercera etapa la hemos dividido en dos sub-etapas, una es el estudio prospectivo del foco de raquitismo en el municipio de Suárez (Cauca), y todos los casos estudiados en forma prospectiva desde 1984 en la Clínica de Fracturas de Barranquilla, los casos detectados en la Unidad de Reumatología del Hospital San Juan de Dios (área de referencia para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas), y los casos remitidos para el estudio de enfermedades

Correspondencia: A. Iglesias Gamarra.
Diagonal, 117. 312-87
Santa Fe de Bogotá, Colombia.

metabólicas óseas a uno de nuestros investigadores en la consulta privada (AIG). Para las dos primeras etapas, informamos los casos de modo resumido en las tablas 1 y 2.

CLÚSTER DE RAQUITISMO EN EL MUNICIPIO DE SUÁREZ (CAUCA)

A comienzos de 1991, con el objetivo de solicitar ayuda estatal, se recibió en el Ministerio de Salud una lista con los nombres, fotografías y algunas placas de rayos X, de un grupo de niños de origen afro-mestizo, de ambos sexos, que mostraban diferentes tipos y grados de deformidades de los miembros inferiores. Este primer grupo de niños provenía del corregimiento de la Toma, municipio de Suárez, al norte del Departamento del Cauca. El corregimiento está localizado a 20 kilómetros de la cabecera municipal, tiene 6.000 habitantes, en su mayoría descendientes mestizos de africano indígena y español. El origen de este asentamiento se remonta a los inicios de los años 30, cuando esta tierra fue poseída por sus fundadores, un grupo de alrededor de 20 familias de trabajadores provenientes de la antigua hacienda Gelima, cercana a la Toma.

En todos los pacientes la enfermedad se inicia con un aumento del perímetro en la diáfisis distal del fémur y proximal de la tibia de uno o ambos miembros inferiores, referido por los familiares como un "engrosamiento de las rodillas", seguido por la aparición de las deformidades en miembros inferiores, poco después de empezar la deambulacion. Algunos refieren dolor en las rodillas, el cual en ningún caso ha sido invalidante; todos realizan sus actividades normales, incluso las prácticas deportivas escolares. Sesenta y cuatro de estos pacientes, los más severamente afectados, de ambos sexos (40,6% hombres y 59,4% mujeres) y con una edad promedio 9,1 años (rango 2-28) fueron estudiados desde el punto de vista clínico, radiológico y de laboratorio.

A todos los pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: calcio y fósforo séricos, fosfatasa alcalina, proteínas totales, 25 (OH) D₃, 1,25 (OH)₂ D₃, actividad de la enzima 25 (OH)₂ D₃-24 hidroxilasa, por el método de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) en fase reversa, paratormona por el método de análisis radioinmunométrico de dos sitios (Allegro). Se hicieron determinaciones de calcio, fósforo y de aminoácidos en orina de 24 horas de 11 pacientes, y a 22 pacientes se les practicaron estudios ra-

diológicos de miembros superiores, inferiores y cráneo.

A dos de los pacientes más severamente afectados se les tomó una biopsia de piel para realizar cultivos de fibroblastos y estudios moleculares de mRNA y del cDNA del receptor. Éstos se practicaron en el Instituto de Genética Molecular de la Escuela de Medicina de la Universidad de Baylor, Houston, EE.UU. por el Dr. Mark Hughes y el Dr. Luis Fernando García.

El producto final de la primera amplificación del cDNA obtenido a partir de la transcripción del RNA de los fibroblastos de nuestros pacientes fue un fragmento de aproximadamente 1,35 kb. Este fragmento contiene todas las secuencias que codifica para el RVD (receptor de la vitamina D). La secuenciación automática permite leer fidedignamente una secuencia no mayor de 400 pb; así pues, en la segunda amplificación se obtuvieron dos fragmentos más pequeños que constituyen la mitad 5' de 720 pb y la mitad 3' de 650 pb³⁻⁷.

Una vez aislados, clonados en faquémidos y confirmada su orientación en el vector, fue factible secuenciar estos fragmentos utilizando los *primers* que flanquean el sitio de inserción. En forma de fago de cadena sencilla, los plasmidos facilitaron la secuenciación del inserto que se hizo en uno u otro sentido dependiendo de su orientación. De esta forma obtuvimos un juego

Tabla 1

Tesis Francisco Sorzano (1899)

Nombre iniciales	Edad	Procedencia	Etiología	Manipulaciones clínicas	Tratamiento
IEC	14 años	Bogotá	Desnutrición (Hipovitaminosis D)	Retardo en el desarrollo, rosario raquíptico, prominencia en la parte posterior del tórax, <i>genu varo</i> , deformación de las piernas, hipotrofia muscular	Bacalao, jarabe de fosfato de cal, leche
MG	14 años	Bogotá	Hipovitaminosis D Desnutrición	Cifo-escoliosis, rosario raquíptico, deformación en las piernas y pies. Hipotrofia y atrofia muscular. Articulaciones tibio-tarsiano son gruesas y nudosas	<i>Idem</i>
NN	13 años	Bogotá	Desnutrición Hipovitaminosis D	Retardo de la dentición. <i>Genu valgum</i> . Aumento de volumen de muñecas, rodillas, tobillos. Hipotrofia muscular	<i>Idem</i>
NN	30 años	Bogotá	Desnutrición en la infancia (?)	Deformaciones en las piernas, como secuelas de infancia	?
NN	4 años	Bogotá	Desnutrición Hipovitaminosis D	Retardo en la dentición. Desnutrición. Aumento de volumen de las rodillas. Deformación en las piernas	Agua de cal. bacalao
MTS	12 años	Bogotá	Desnutrición Hipovitaminosis D	Retardo en la dentición. Baja estatura. Deformación en las piernas	?

Tabla 2
Raquitismo y osteomalacia (Hospital San Juan de Dios 1960-1970)

Nombre de la familia	Número de pacientes	Manifestaciones clínicas (niños)	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 aducción y rotación externa. Deformación de miembros inferiores	P: 1,6 mg, 1,4 mg 2,0 mg Ca: 10, 9,5 FA: 212 (N30-85) PT: 7,5 g Alb 4,59 Fo/24h = 440 mg Ca/24 h = 151 mg	Genevis D2 (60.000-80.000) osteotomía intertrocanterica correctiva de coxa vara bilateral, fijación con clavos de Knobles corrección a 130° Calcitriol sales de fosfato y sales de calcio	María Bohórquez tenía una coxa-varo 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 índices (primos-hermanos) Hermana del padre de los casos (índices 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 Cifoescoliosis	P: 1,3 y 2,0 mg Ca: 10,9, 9,8 FA: 75 (N hasta 12 u) Ca/24h = 110 mg Fo/24 h = 564 PTH 1,4	Genevis D2 (40.000-60.000) Sales de calcio y fosfato	Osteopenia Deformación miembros inferiores Alteración epifisaria Pseudo fracturas	Raquitismo hipofosfatémico
3. García Natural Apulo 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. Cifoescoliosis	P: 1,2, P24 mg Ca: 10 y 11 mg FA: 23 U (N hasta 12) y 115 1,2 calcio mayor FA 115 (normal hasta 85)	Genevis D2 (80.000) Sales de calcio y fosfato	Osteopenia Deformación miembros inferiores Pseudo-fractura Alteraciones 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), tibias en varo	P: 3, 3,5 mg Ca: 9,6, 8,3, 7,9 mg Fo/24 h = 569 Ca/24 h = 44 FA: 280 U	Genevis D2 (60.000-80.000 U) Sales de calcio y fosfato	Rx: pelvis: Coxa vara bilateral, deslizamiento epifisario. Rx: rodillas genu varo	Raquitismo hipocalcémico
5. González-Jiménez Procedente de Bogotá Consultó en 1968	2 pacientes (niñas de 6 y 5 años)	Deformación miembros inferiores. Aumento de volumen, puños, rodillas, tobillos. Escoliosis	P: 2,5, 3,6, 3,8 Ca: 9, 7,8, 8 mg FA: 325, 225, 270 (N hasta 85 U)	Genevis D2 (60.000 U) Sales de calcio	Osteopenia Pseudo-fracturas Deformación miembros inferiores	Raquitismo hipocalcémico
6. Gutiérrez Castro Procedente de Choachi (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)	Genevis 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. Cifoescoliosis. Aumento de volumen puños, rodillas y tobillos	P: 2,3, 1,8 Ca: 8,7 y 9,2 mg 86 U Fa: 280 u (N hasta 85)	Genevis D2 (40.000-80.000 U) Sales de calcio y fosfato	Osteopenia Pseudo-fracturas Deformación miembros inferiores	Raquitismo hipofosfatémico

P: fósforo; Ca: calcio; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona; Ca/24 h; Fo/24 h: Fosfatúria/24 h

de secuencias constituido por las mitades 5' y 3' de cada uno de los dos fragmentos. El proceso se analizó dos veces para cada paciente, de manera que al comparar sus secuencias con la normal, se descartaron los errores de incorporación de nucleótidos que pueden cometer la Taq polimerasa y la Secuenasa. Teniendo en cuenta estos aspectos, los análisis arrojaron secuencias normales para ambos pacientes.

A partir de 1984 empezamos a estudiar de forma prospectiva los pacientes con diagnóstico de raquitismo y osteomalacia en la Clínica de Fracturas de Barranquilla y se revisaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de raquitismo y osteomalacia observados a partir de 1980; no se incluyeron los pacientes del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, ya revisados en la tabla 2. A todos los pacientes niños y/o adultos que consultaron por debilidad muscular proximal asociada a dolores óseos se les practicaron estudios de huesos largos, cráneo, columna vertebral y pelvis, y estudios de gabinete, como calcemia, fosfatemia, magnesemia, niveles de calcio, fósforo y magnesio en orina de 24 horas, niveles de fosfatasa alcalina total y, a partir de 1993, niveles de fosfatasa alcalina ósea específica y estudio de paratormona de acuerdo a la técnica que se utilizaba en el momento del diagnóstico; actualmente utilizamos el método IRMA para la determinación de paratormona. Como criterio de exclusión no incluimos pacientes con insuficiencia renal crónica, ni aquellos pacientes mayores de 65 años que pueden tener una osteoporomalacia por hipovitaminosis D.

RESULTADOS

En el primer período o etapa encontramos la tesis del Dr. Francisco Sorzano del año 1899, donde se publican los primeros seis casos (tabla 1).

A partir de 1960 se estudian en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, en la Unidad de Reumatología, varias familias procedentes de varias regiones de Colombia. La primera familia estudiada fue la familia Bohórquez, una de estas pacientes, PB, la tenemos en tratamiento desde hace más de 34 años (fig. 1). Estudiamos siete familias, 13 pacientes en total: 7 adultos (5

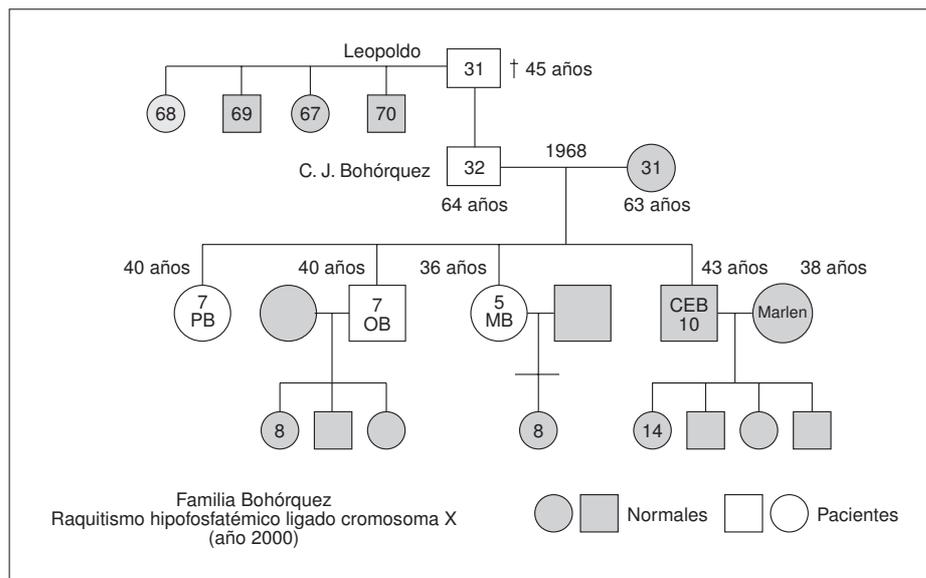


Fig. 1. Patricia Bohórquez. Círculos: varones; cuadrados: mujeres.

hombres y 2 mujeres mayores de 16 años) y 6 menores de 16 años (4 niñas y 2 niños). A la familia Bohórquez se le documentó un raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, a 4 familias se le hizo diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico y a las otras dos raquitismo hipocalcémico (tabla 2).

CLÚSTER DE RAQUITISMO DEL CORREGIMIENTO DE LA TOMA (SUÁREZ, CAUCA)

En la mayoría de los pacientes es normal el desarrollo psicomotor, aunque algunos padres han informado sobre un inicio tardío en la deambulación. El examen físico de todos los pacientes mostró un desarrollo adecuado según las edades correspondientes, excepto en aquellos que presentan deformidades en miembros inferiores, que hacen que la talla en éstos sea más baja. Un paciente presenta retardo mental leve, con convulsiones ocasionales, al parecer secundario a trauma obstétrico. Ningún paciente ha presentado tetania ni alopecia, ni debilidad muscular. Asimismo, el estado nutricional de los pacientes era bastante bueno. El 50% de los pacientes presentaba deformidad de las rodillas en varo, el 42% deformidad en valgo y un 7,8% deformaciones mixtas.

Los estudios radiológicos de los miembros inferiores de los diferentes pacientes mos-

traron una marcada incurvación de la porción distal de la diáfisis femoral y de la porción proximal de la diáfisis tibial. Se observó un ensanchamiento de las metafisis y una disminución generalizada de la densidad ósea. La cortical se encontró muy delgada, así como también se observó un incremento de las trabéculas medulares y numerosas líneas de Park. Se resalta el hecho de que la epífisis y los espacios articulares se encuentran poco afectados. No se observó en ninguno de los pacientes estudiados compromiso de los miembros superiores, cráneo o reja costal (rosario raquíutico) y surco de Harrison.

El 40,6% de los pacientes tenía valores de calcio por debajo de los valores normales (<8,8 mg/dl), el 44% de los pacientes tenía valores de calcio sérico dentro de los límites normales y el 15,6% valores por encima de lo normal (>11,0 mg/dl). Para esos mismos rangos, los controles sanos, correspondientes a parientes en primer grado de los pacientes, fueron 18,3% (<8,8 mg/dl), 53,2% dentro de los límites normales y 28,5% (>11,0 mg/dl), pero, al comparar la media de los enfermos con la media de los controles sanos, la diferencia fue significativamente menor en los pacientes (tabla 3). La media de los valores del fósforo sérico fue significativamente mayor en los afectados que en los controles sanos, no encontrándose ninguno de los pacientes con valores por debajo del rango normal (<2,5 mg/dl). La

fosfatasa alcalina se observó marcadamente incrementada en los afectados, sólo el 3% de ellos mostraron valores dentro de lo normal (98-279 U/l). El 51,4% de los controles sanos, correspondientes a parientes en primer grado, mostraron valores de la enzima dentro del rango normal, mientras que el 48,6% restante mostraron valores altos de la enzima, algunos de ellos sustancialmente por encima de los valores normales convencionales. Sin embargo, la diferencia entre afectados y controles sanos fue altamente significativa. Por su parte, los valores de las proteínas totales mostraron diferencias significativas siendo la media ligeramente más alta en los sanos, aunque la albúmina no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los afectados y los controles sanos.

Los valores de la 25 (OH)D₃ se encontraron significativamente más bajos en los pacientes que en los controles, pero con amplio margen dentro de lo normal. Por el contrario, los valores de la hormona 1,25 (OH)₂D₃ se encontraron marcadamente elevados en los pacientes en comparación con los controles, diferencia muy significativa, aunque estos últimos mostraron valores ligeramente por encima de lo nor-

mal. Este resultado es el determinante para el diagnóstico y para clasificar el tipo de raquitismo, pues la hormona alta significa falla en el receptor, por lo tanto RVD tipo II. Por no presentar alopecia, nuestros pacientes corresponden al tipo IIB, según McKusick (tabla 4).

La paratohormona se encontró en los límites normales altos en la mayoría de los pacientes, pero en algunos de éstos estuvo muy por encima del rango normal por lo que la media fue significativamente alta en los pacientes de los controles (tabla 4). La media del calcio y el fósforo en orina de 24 horas se encontró muy por debajo de los valores normales en un grupo de 11 pacientes (tabla 5).

No se encontró aminoaciduria en ninguno de los pacientes estudiados (tabla 5), tampoco se hallaron trazas de fitatos ni de ningún otro contaminante ambiental que pudiera ser la causa de malabsorción de calcio en estos pacientes.

En los estudios moleculares del mRNA y del cDNA realizados en el Instituto de Genética Molecular de la Escuela de Medicina de Baylor la secuenciación de nucleótidos del gen del receptor para la vitamina D (RVD) fue normal. Sin embargo, el estudio en los mismos fibroblastos de

los cuales se extrajo el mRNA y posteriormente el cDNA de la enzima 25 (OH)D₃-24 hidroxilasa, mostró una muy baja inducción de ésta.

En un grupo de 21 pacientes se analizaron los datos de laboratorio en suero, pre y post tratamiento un año después, y todos los valores tendieron a normalizarse incluyendo el fosfato que se encontraba en los afectados ligeramente más alto que en los controles (tabla 6).

En la orina de 24 horas de otro grupo de pacientes se observó inicialmente una significativa mejoría en los valores de calcio y fósforo al compararla con los valores del grupo inicial de pacientes, aunque estos valores siguen estando por debajo de lo normal (tabla 7). Muchos de los pacientes y sus familiares aseguran también una mejoría clínica en aquéllos cuyas deformidades óseas no eran tan graves.

En la zona del corregimiento de la Toma donde se concentran la mayoría de los pacientes estudiados, son muy frecuentes los apellidos Lucumí, Carabalí y González, entre otros, lo cual sugiere indirectamente una alta frecuencia de consanguinidad. Se levantaron numerosos árboles genealógicos (CA) que muestran consanguinidad próxima y remota. Estos hallazgos corro-

Tabla 3

Análisis de laboratorios: comparación de los valores promedios

	Normales		Afectados		P
	Media	DE	Media	DE	
Calcio sérico (VN: 2,5-4,8 mg/dl)	0,24	1,74	9,25	1,52	0,00046
Fósforo 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	1.404,1	1.092,2	0,0000001
Proteínas totales (VN: 6-8 g/dl)	7,71	0,73	7,33	0,83	0,002469
Albúmina (VN: 3,5-5,0 g/dl)	4,24	0,49	4,26	0,62	0,830329

Normales: n= 109; Afectados: n= 64, VN: valor normal

Tabla 4

Comparación de los promedios de los metabolitos de la vitamina D y paratohormona

	Normales		Afectados		P
	Media	DE	Media	DE	
25 (OH) D ₃	6,0	9,3	43,2	15,0	0,000262
1,25 (OH) ₂ D ₃ (VN: 20 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.

Parathormona: Normales: n = 83; Afectados: n = 56.

VN: valor normal

boran la herencia autosómica recesiva de este tipo de raquitismo (fig. 2).

PERÍODO 1984-2000

A partir de 1984 a todos los pacientes que consultaron por debilidad muscular y dolores óseos generalizados se les descartó una enfermedad del tejido conectivo, una endocrinopatía, una fibromialgia, miastenia *gravis*, polimialgia reumática, o una miopatía inflamatoria y no inflamatoria con elevación de la fosfatasa alcalina total y ósea específica y, se incluyeron para un estudio metabólico óseo. Se documentaron 19 pacientes de diferentes áreas y regiones de Colombia, a quienes se les documentó un raquitismo y osteomalacia de diferentes etiologías (tabla 8). A partir de 1994 a algunos pacientes se les practicó desitometría ósea por el método de lunar, y a partir de 1996 las de-

terminaciones de los metabolitos polares de la vitamina D y los niveles de paratormona por el método del Irma. En la tabla 8 se describen los hallazgos de laboratorio de pacientes, los hallazgos a nivel de los estudios radiológicos simples, los estudios densimétricos y el tratamiento de cada uno de los pacientes. Por las características radiológicas (engrosamiento de las trabeculaciones verticales y horizontales), a esta paciente se le practicó biopsia ósea donde se le documentó una fibrogénesis imperfecta (caso 7); a la paciente del caso 8 se le documentó una osteomalacia axial.

COMENTARIOS

En Colombia ya se había documentado el raquitismo asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D por el Dr. Francisco Sorzano en 1899 en los hospicios y guar-

derías en la ciudad de Bogotá. Posiblemente sea ésta la primera descripción de dicha patología en América, ya que en 1900 en la ciudad de Boston y sus estados vecinos Morse describió un grupo de niños con raquitismo⁸, también asociado a desnutrición y a hipovitaminosis D. Además el Dr. Francisco Sorzano fue el primero en América Latina que utilizó el aceite de hígado de bacalao y los jarabes de fosfato de cal y agua con cal.

Por otra parte, la década de 1960 estaba influenciada por el estudio de Albright et al en 1937⁹ en el cual todos los casos de raquitismo se consideraban resistentes a la vitamina D, por ello a todos los miembros de las primeras siete familias que se estudiaron en Bogotá se les diagnosticó raquitismo resistente a la vitamina D. A estas familias las volvemos a estudiar, especialmente hemos observado durante 34 años la familia Bohórquez (fig. 1) en la que documentamos un raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X; en cuatro familias documentamos raquitismo hipofosfatémico y en las otras dos familias raquitismo hipocalcémico. La importancia de los estudios de estas familias fue el conocimiento y profundización de la radiología del raquitismo y la osteomalacia. Con el estudio de estas siete familias logramos documentar que eran secundarias a una anomalía metabólica

Tabla 5
Análisis de calcio y fósforo en orina de 24 horas

	Media	DE
Calcio (VN: 60-180 mg)	9	3,3
Fósforo (VN: 340-1.000 mg)	193,3	194,7
Aminoácidos	Negativo	

N = 11

Tabla 6
La comparación de los promedios de química sanguínea en pacientes pre y post-tratamiento

	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		Intervalos de confianza
	Media	DE	Media	DE	
Calcio sérico (VN: 8,8-11 mg/dl)	7,92	0,88	8,74	0,87	(0,59-1,43)
Fósforo sérico (VN: 2,5-7 mg/dl)	4,88	0,94	4,60	0,84	(0,29-0,97)
Fosfatasa alcalina (VN: 98-279 U/l)	1.559	761,4	1.004	417,3	(252,4-884,9)
Proteínas totales (VN: 6,0-8,7 g/dl)	7,43	0,75	7,01	0,63	(0,45-1,07)
Albumina	4,37	0,55	4,27	0,47	(0,33-0,79)

Pre-tratamiento: n = 21; Postratamiento: n = 21)

Tabla 7
Comparación de los promedios de calcio y fósforo en orina de 24 horas en pacientes pre y post-tratamiento

	Pre-tratamiento	DE	Post-tratamiento	DE
Calcio (VN: 60-180 mg)	9	3,3	12,6	9,8
Fósforo (VN: 340-1.000 mg)	193,3	194,7	325,7	258,3
Aminoácidos	Negativo		Negativo	

Pre-tratamiento: n = 11; Postratamiento: n = 10

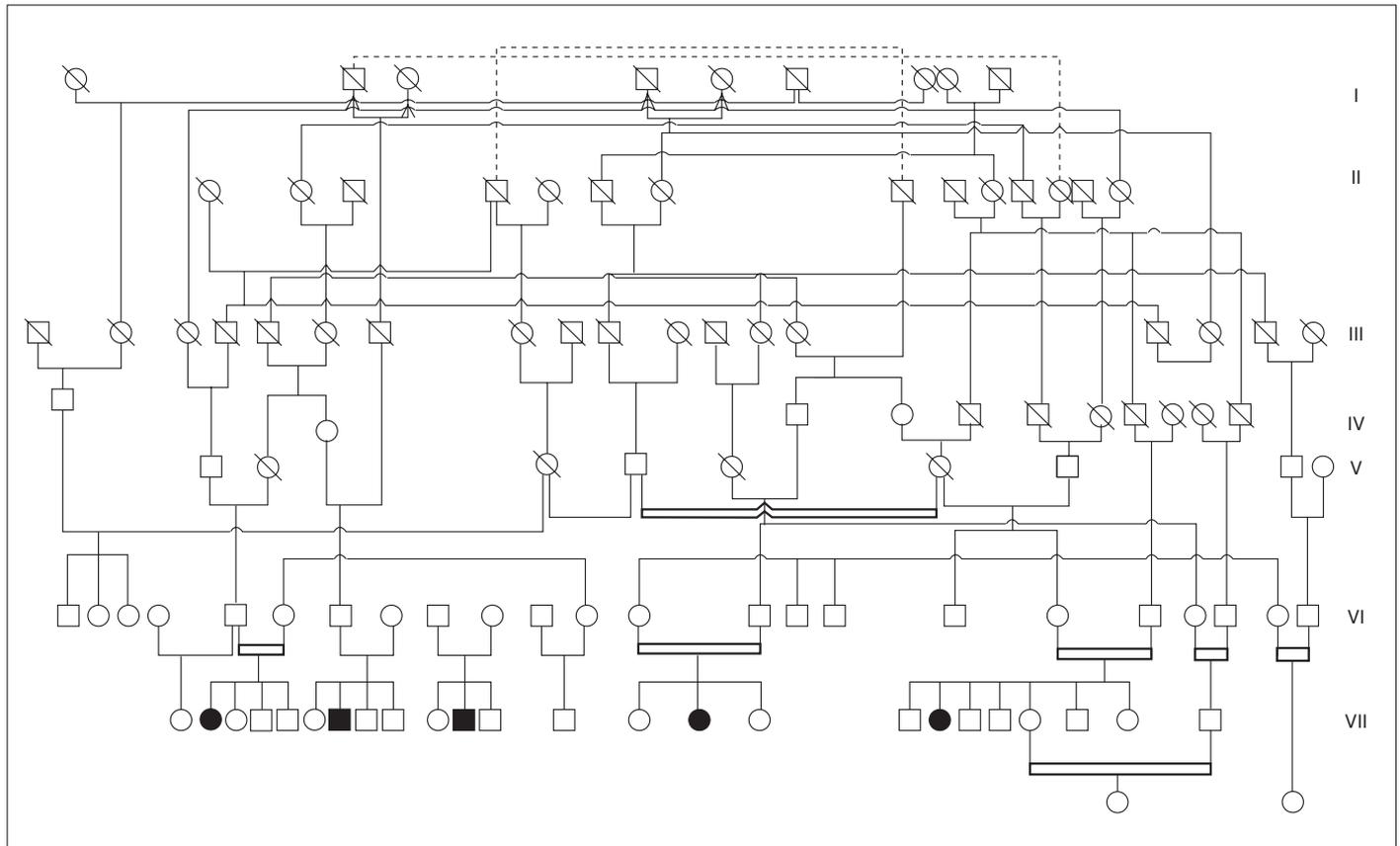


Fig. 2. Árbol genealógico de la familia Lucumi. Círculos: varones; cuadrados: mujeres; raya inversa: fallecidos.

primaria y no se asociaban a ningún factor ambiental nutricional. No logramos documentar ningún caso asociado al raquitismo renal (acidosis tubular renal) o al síndrome de Dent¹⁰, a nuestros pacientes sólo los tratamos con altas dosis de vitamina D (30.000 a 80.000) y sales de fosfato y calcio.

En Colombia el raquitismo carencial es cada vez menos frecuente, los pediatras y médicos en retiro lo recuerdan en especial en las zonas rurales, y al parecer es de observación muy ocasional en la actualidad, de ahí que los casos observados esporádicamente no se hayan estudiado e informado. Al iniciarse los tratamientos masivos con vitamina D, se empezaron a describir algunos tipos de raquitismo resistentes al tratamiento y a dilucidarse los mecanismos de acción de esta vitamina y sus diferentes metabolitos¹¹.

Una de las dificultades en el diagnóstico de la osteomalacia en Colombia y en la mayoría de los países de América Latina ha sido la determinación de los metabolitos polares de la vitamina D (aunque logramos es-

tandarizar las técnicas de 25 (OH)D y de 1,25 (OH)₂D₃ en el Instituto Nacional de Salud); lo mismo en el caso del estudio del receptor de la vitamina D, una vez establecidas las técnicas para el estudio de la Vitamina D, el problema eran los resultados, ya que de los 7 pacientes que estudiamos, solamente en dos encontramos una disminución de los títulos. Otro problema difícil fue el estudio de la histomorfometría al no tener patólogo especializado; pero, a través de una historia clínica adecuada, de los datos de laboratorio, las radiografías simples y otros estudios de acuerdo a la entidad que estudiamos, logramos documentar 19 pacientes con diagnóstico de raquitismo y osteomalacia, los cuales hemos observado y tratado con una respuesta adecuada.

Concluimos que en un paciente con dolores osteomusculares inespecíficos, asociados a debilidad muscular y un nivel incrementado de fosfatasa alcalina total y ósea específica es importante estudiar la posibilidad de raquitismo y osteomalacia.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo se lo dedicamos a nuestros pacientes por las dificultades que tuvieron para su diagnóstico y los sufrimientos que padecieron por su enfermedad. A los niños del Cauca, especialmente de los municipios de Suárez, Buenos y a los de todas las veredas donde acudimos para ayudar a mitigar su enfermedad.

In memoriam a dos grandes investigadores: a *Francisco Sorzano*, que murió sin saber que su tesis tiene un gran valor histórico para Colombia y América Latina, y a *Luis Fernando García-Ramírez*, quien murió joven después de participar en el estudio receptor de la vitamina D en el grupo de Mark Hughes en la Universidad de Baylor. A todo el grupo de investigadores del Instituto Nacional de Salud que logramos estudiar en un sitio difícil, pero con entusiasmo logramos analizar esta patología, como fueron Wilber Pino, Maritza Pineda, David Freyle, Fernando Nova, Edith Monsalve, Pilar Bernal, Carmelo Arregoces y a los nuevos investigadores en este

TABLA 8
Raquitismo y osteomalacia (1984-2000)

Iniciales del paciente	Edad	Sexo	Manifestaciones clínicas y antecedentes	Laboratorio	Densitometría	Diagnóstico definitivo	Tratamiento
1. IG Bogotá	47	M	Diarrea ± 15 deposiciones día, pérdida de peso (14 kg), calambres, dolor torácico, lumbago, mialgias, 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. fo 10,63 FA total 119, 176,7 U Ca/24 h = 30,5, Fo/24 h = 617, D-Xilosa 2,2. Eliminación urinaria 45	Huesos largos y pelvis, osteopenia DO: 1988: 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 Amiloidosis primaria (compromiso a nivel renal, corazón, tiroides e intestinos) Osteomalacia	Colchicina 1 mg/día Antidiarreico Calcitriol. Sales de calcio
2. R Ch Barranquilla	30	M	Debilidad muscular deformación miembros inferiores Hipotiroidismo 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 Fo/24 h = 450	Rx cráneo: persistencia de las cisuras, adelgazamiento de calota, huesos largos, osteopatía severa. Líneas de Park. DO: 1996: L2-L4 Ts = -2,6 Zs = -0,8	Raquitismo hipofosfático-autosómico recesivo	Calcitriol. Sales de fosfato y calcio
3. CA CR Bogotá	17	M	Epistaxis frecuentes desde los 3 años (síndrome de Rendu Oster-Weber) Fracturas patológicas 11 en total (columna, pie, falanges)	P: 3,7, 4,1 mg Ca: 10,9, 10,5 mg FAT 239/440 U. PTH 57 pg/ml, 25 (OH) ₂ D ₃ 45pg/ml, 1,25(OH) ₂ D ₃ 28 mg/ml	Rx cráneo: adelgazamiento de la cortical. Columna, dorso, lumbar, osteopenia, esclerosis bordes superiores e inferiores DO: 1996 radioultradistal: 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 me/l, pH urinario: 8,5, 8,6 osmolaridad urinaria 150 mOsm. Niveles de bicarbonato bajos	Ca: 7,7 mg, P: 1,8 mg, FAT 438U, Osmolaridad urinaria: 192 mOsm, N: 500-1.200. 1,25 (OH) ₂ D ₃ = 24 pg/ml PTH 98 pg/ml. Ca/24h = 98 mg. Fo/24h = 560 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 Bx renal = nefritis intersticial	Síndrome de Sjögren primario. Acidosis tubular renal tipo I con nefritis intersticial	Plaquinol. 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) ₂ D ₃ = 14,3 ng/ml Ca/24h = 65 mg. Fa/24 h = 860 mg	Huesos largos, columna y pelvis osteopenia generalizada DO: 1997 L2-L4 = 0,754 Ts = -3,1 Zs = -1,2 Rx huesos largos, pelvis, columna y cráneo: osteopenia severa, línea de park	Osteomalacia hipocalcémica	Calcitriol = 0,5 µg Sales de calcio y alendronato sódico
6. MG Bogotá	44	F	Diabetes tipo juvenil, insulino dependiente, Ene 87: trasplante renal por nefropatía diabética. Arteriosclerosis acelerada, recibió tratamiento c/ciclosporina, azatioprina y esteroi des. Dolores óseos, fracturas costales	FA 1.007 U, FA 812 U, PTH 51, calcio 8,4, P 3,4 creatinina 1,6	DO: 1994 Ts cuello = -3,07, Wards Ts = -2,60, L1-L4 Ts = -2,87 Zs cuello = -2,60, Wards Zs = -1.63 L1-L4 = -2,64	Osteomalacia No síndrome falconi adquirido	Calcitriol 0,5 µg Sales de calcio Calcitonina 200 U y alendronato sódico

TABLA 8
Raquitismo y osteomalacia (1984-2000)

Iniciales 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 verticales Bx hueso = fibras de colágeno gruesas. Osteoide ancho Rx, columna dorso lumbar: imagen osteocondensantes con engrosamiento trabecular en los cuerpos vertebrales. Huesos largos y cráneo normal Densitometría ósea: DMO en columna lumbar, AP y lateral normal. T-score en cuello triángulo de Ward y trocánter + 0,7 + 0,2 + 0,3	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, calcidiol 27 ng/ml, PTH 40 pg/ml	Huesos largos, pelvis, columna. Engrosamiento de las trabeculaciones horizontales y vertebrales gruesas Rx, cráneo: adelgazamiento de la calota, imagen de sal y pimienta. Pelvis: osteopenia. C vertebrales: osteopenia. Vértebras biconcavas. DO: 1999 L2-L4 0,913 Ts = -2,73 Zs = -2,99 Cuello 0,720 Ts = -2,69 Zs = -2,73 T Wards 0,520 Ts = -3,38 Zs = -3,37	Osteomalacia axial	Calcitriol 0,5 µg Sales de calcio
9. LFC Ciénaga Magd.	70	F	Dolor lumbar, dolores en las piernas. <i>Genu varo</i> Antecedentes: utilizó 120 mg/día de Fna (Ossin)	Datos de laboratorio normales excepto FAT 760 U y 850 U	Huesos largos, pelvis, columna. Engrosamiento de las trabeculaciones horizontales y vertebrales gruesas Rx, cráneo: adelgazamiento de la calota, imagen de sal y pimienta. Pelvis: osteopenia. C vertebrales: osteopenia. Vértebras biconcavas. DO: 1999 L2-L4 0,913 Ts = -2,73 Zs = -2,99 Cuello 0,720 Ts = -2,69 Zs = -2,73 T Wards 0,520 Ts = -3,38 Zs = -3,37	Fluorosis. Osteomalacia iatrogénica	Calcitriol 0,5 µg Sales de calcio
10. LES Bogotá	34	M	Dolores osteomuculares artrogias rodilla-tobillos. Antecedentes fractura clavícula izquierda y codo	Calcio 8,1, 7,9 mg, P: 3,4 3,5 mg, Mg: 1,9 mg, Calcio 282,2 mg/24h; fosfatúria 1.382 mg/24 h Uricosuria 970 mg FAfo 41 (N12-23), FAT 133, 260 (N: 60-100)	Rx, cráneo: imagen sal y pimienta, 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; Twards 0,856 Ts = -0,80 Zs = -1,38	Osteomalacia Hipocalcemia	Calcitriol 0,5 µg Sales de calcio
11. LA de la Rosa, Barranquilla	21	M	A los 6 años fractura del cráneo, recibió tratamiento c/anticonvulsivante. Disminución de la fuerza en miembros inferiores, especialmente al subir y bajar escaleras; con el esfuerzo dolores óseos - temblor en las piernas - fracturas clavícula izquierda, antebrazo izquierdo/derecho	Datos de laboratorio normales excepto fosfatasa alcalina total de 850, 760 u	Rx, cráneo: imagen sal y pimienta, 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; Twards 0,856 Ts = -0,80 Zs = -1,38	Osteomalacia	Calcitriol 0,5 µg Sales de calcio

TABLA 8
Raquitismo y osteomalacia (1984-2000)

Iniciales del paciente	Edad	Sexo	Manifestaciones clínicas y antecedentes	Laboratorio	Densitometría	Diagnóstico definitivo	Tratamiento
12. MAH Corozal	3	F	Deformación miembros inferiores	Calcio 8,1 mg, P: 2,1 mg, FAT 512 u	Huesos largos: osteopenia	Raquitismo	Rocaltrol 0,25 mg calcio y fosfato
13. PAB Sincelejo	17	F	Debilidad muscular proximal (MMII y MMSS)	Calcio: 8,3, 8,5 mg, P: 1,9, 2,2 mg, FAT 427, 380 u	Cráneo: adelgazamiento de la cortical	Osteomalacia	Rocaltrol 0,25 mg calcio y fosfato
14. LAP Fundación	27	F	Dolores óseos inespecíficos Cifosis, 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 pimienta	Osteomalacia	Rocaltrol 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	Rocaltrol 0,25 mg calcio y fosfato
16. PL Barranquilla	38	M	Debilidad muscular, dolores inespecíficos calambres	P: 2,1, 1,9 mg, Calcio 8,7, 8,5 mg FAT 240 u calciuria/24h 89 mg Fosfatúria/24h 1.900 mg	Huesos largos: osteopenia Rx cráneo adelgazamiento de la calota, imagen de sal y pimienta Huesos largos, osteopenia, adelgazamiento de la cortical DO: 12-14 -0,854, Ts= -06, Zs= -2,8; Cuello total= 0,764, Ts= -1,7, Zs= -2,2	Síndrome perdedor de fosfato Osteomalacia hipofosfatémica	Fosfato de calcio
17. AMB Barranquilla	34	F	Debilidad muscular, dolores óseos inespecíficos, calambres - Litiasis renal	Ca: 8,4, 8,3 mg, P: 2,6, 2,5 mg Ca/24 h = 355. Fo/24 h = 324 PTH 34,7 mg 1,25 (OH) ₂ D ₃ 54 pg 2,5 (OH) ₂ D ₃ ; Citrato/24 h 572 mg FAT 350 u FAfo: 45	Osteopenia generalizada 20 12-14 0,23, Ts = -1,46, Zs = -1,27 Cuello 0,955, Ts = -1,55, Zs = -1,28	Osteomalacia Hipocalcemia	Calcitriol 0,5 µg Sales de fosfato de calcio
18. CV	35	M	Litiasis renal a repetición, ulcus péptico, dolores óseos inespecíficos, artralgias, debilidad muscular	Calcio 11,108 mg, P: 3,4, 3,6 mg FAT 214 u PTH 88 pg/ml	Rx tórax: adenomegalia, fibrosis Abdomen: Nefrocalcinosis	Sarcoidosis	Prednisolona 30 mg Calcitriol
19. NBU Villavicencio Bogotá	53	M	Dolor lumbar, imposibilidad para marcha Fracturas de cuerpos vertebrales, cadera izquierda. Litiasis renal	Calcio 10,2, 8,4, 8,0 mg P: 3,5 mg Calcitonina/24 = 624,4 mg Fo/24 h: Test PAK 62,5 25 (OH) ₂ D ₃ : 27 (9-52) T estosterona libre 9,5 y 5,0 mg FA: 204 FAOE 2,41	Osteopenia generalizada Rx manos: osteopenia Trabeculado irregular 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 Hipocalcemia Hipercalcemia	Calcitriol hidroclorotiazida alendronato

P: fósforo; Ca: calcio; FA: fosfatasa alcalina; PTH: parathormona; DO: densitometría ósea; Ca/24 h: calciuria/24 h; Fo/24 h: fosfatasa alcalina; Fracción ósea: 1,25 (OH)₂D₃; calcitriol; 25 (OH) D₃; calcitriol; Zs: Z-score; Ts: T-score.

campo de las enfermedades metabólicas óseas.

Al ingeniero Carlos Linares en la organización del artículo y en la elaboración de las diferentes tablas y figuras que el artículo contiene, y a la señora Martha Ríos en la transcripción del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias Gamarra A, Vásquez Lamidrid J, Abud-Mendoza C. Enfermedades metabólicas del hueso Vol II. Bogotá: Edición Instituto Nacional de Salud, 1992; 128-154.
2. Iglesias Gamarra A, Peña M, Restrepo JF, Rondón F, Sánchez A, Iglesias A, Iglesias Rodríguez A, et al. Osteomalacia y raquitismo: análisis y estudio en diferentes períodos históricos en Colombia. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2000; 9: 216-221.
3. Reinhart TA, Horst RI, Orf JW, et al. A microassay for 1,25 dihydroxyvitamin D not requiring HPLC: application to clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 91.
4. Bhaussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969; 62: 155.
5. Mc Donnell DP, Mangelsdorf DJ, Pike JW, Haussler MR, O'Malley BW. Molecular cloning of complementary DNA encoding the avian receptor for vitamin D. *Science* 1987; 235: 1.214.
6. Baker AR, Mc Donnell DP, Hughes M, Crisp TM, Mangelsdorf DJ, Haunler MR, et al. Cloning and expression of full length c-DNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 3294.
7. Burmester JK, Wiese RJ, Maeda NM, DeLuca HF. Structure and regulation of the rat 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9499.
8. Morse JL. The frequency of rickets in infancy in Boston and vicinity. *JAMA* 1900; 34: 724.
9. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529.
10. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly population. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 1.225-1.233.
11. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, et al. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 1971; 230: 220.

NOTICIAS

VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM)

Octubre, 24-26 de 2001
Ciudadela (Menorca)

Presidente Comité Organizador Local:
Dr. Pau Lluch

Secretaría técnica:
Pharma Congress
Avda de Burgos 12, 9.ª planta
28036 Madrid
Tel: 91 768 47 00 /Fax: 91 768 47 10
e-mail: pharma-congress@pharma-consult.com

NUEVA JUNTA DIRECTIVA SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE OSTEOPOROSIS Y METABOLISMO MINERAL (SIBOMM) 2001-2003

COMITÉ EJECUTIVO

Raúl Jervis Simmons (Presidente)
Manuel Díaz Curiel (Presidente electo)
Carlos Mautalen (Ex Presidente Inmediato)
María Acosta (Secretario)
Victor Pacheco (Tesorero)

Alicia Bagur (Argentina)
Oswaldo Daniel Messina (Argentina)
Luis Griz (Brasil)
Beatriz Amaral (Brasil)
Rubem Lederman (Brasil)
Alfredo Hernández Martínez (Cuba)
Héctor Gajardo (Chile)
Enrique Ardila (Colombia)
Antonio José Niño (Colombia)
Carlos Jaramillo (Ecuador)

CONSEJO DIRECTIVO

Jorge Cannata (España)
Aurelio Rapado (España)
Hans Porias Cuellar (México)
David León Flores (Perú)
José Zaidman Vainboim (Perú)
Jaime Da Cunha Branco (Portugal)
Lidya Rodríguez (Puerto Rico)
Juan C. Vargas Decamps (R. Dominicana)
René Souto (Uruguay)
Rufino Rengifo (Venezuela)