

HISTORIA - TERCERA PARTE*

Polimorfismo del gen del receptor y epidemiología de la vitamina D

Antonio Iglesias Gamarra¹, José Félix Restrepo Suárez²

Resumen

En este artículo revisamos los aspectos históricos y los diferentes autores que contribuyeron al conocimiento del polimorfismo del gen de la vitamina D. También se hace un análisis completo de los aspectos epidemiológicos del raquitismo, la definición y las primeras descripciones del mismo, el concepto de enfermedad nutricional, la importancia e historia del uso del hígado de bacalao, y el inicio del conocimiento de las patologías relacionada con la vitamina D.

Palabras Clave: vitamina D, raquitismo, aceite de hígado de bacalao.

Summary

In this paper we review the historical aspects and the different authors who contributed to the knowledge of polymorphisms of the gene of vitamin D. Also a complete analysis is made of the epidemiologic aspects of the rickets, the definition and the first descriptions of the same one, the concept of nutritional disease, the importance and historic of the use of cod-liver-oil, and the beginning of the knowledge about vitamin D related pathologies.

Key Words: vitamin D, rickets, cod liver oil.

A través del origen de la vida y de la ontogenia del sistema inmunitario que se ha desarrollado de acuerdo al concepto del receptor, - ligando y los mecanismos de la activación intercelular e intracelular, 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 las familias 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 una 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 membrana⁴⁵⁸.

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 tiroides y el ácido retinoico

* Ver Primera Parte en: Revista Colombiana de Reumatología. Vol. 12 No. 1, marzo 2005, pp. 11-32. Segunda Parte en: Revista Colombiana de Reumatología. Vol. 12 No. 3, junio 2005, pp. 107-140.

1 Profesor Titular de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

2 Profesor Titular de Medicina, Coordinador Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: diciembre 17/2004
Aceptado en forma revisada: febrero 18/2005

se encuentran permanentemente en el núcleo. El receptor de la hormona D, en ausencia de ésta, se encuentra asociado a otras proteínas, y unido 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 hormona⁴⁵⁸⁻⁴⁶¹.

Actualmente se ha podido identificar el receptor de la vitamina D para la 1,25(OH)2D3, 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 aún 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) plantea: 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 osteoporosis⁴⁶³⁻⁴⁶⁹.

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, se establece el polimorfismo que se transmite por herencia mendeliana. Se ha logrado establecer tres genotipos: BB, Bb y bb⁴⁵⁸⁻⁴⁶¹.

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 Morrison⁴⁷⁰ 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 y 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 y Gross y cols.⁴⁸²; en mujeres ancianas, por Ferrani y cols.⁴⁸³ y 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, podría tener implicaciones terapéuticas, ya que al establecerse al genotipo en forma temprana, se puede iniciar un tratamiento 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; esto lo sabían los príncipes, reyes, comerciantes y algunos médicos; el "hacinamiento" no era ningún problema y por ello las epidemias pasaban y los estragos no eran tan evidentes⁴⁸⁶. Pero dicho 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 tenían las casas de las ciudades separadas de un área de almacenamiento, pero en las casas medievales se tenía un henil donde se guardaban los granos, lo cual posibilitaba el albergue de la rata negra y 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 en las epide-

mias de la edad media, que generalmente eran de origen infeccioso⁴⁸⁶. Pero 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 Simón, de Inglaterra, le atribuían al miasma o contagio el origen de las enfermedades y en otro sector se alineaban los líderes radicales como Virchow, en Alemania, Villerme en Francia y Alison en Escocia⁴⁸⁶. Se ignoraban muchas publicaciones de estos autores, sobre todo en cuanto a las enfermedades relacionadas con deficiencia. Este concepto nace con los estudios de James Lind⁴⁸⁷ en los cruceros por el canal de La Mancha: uno de diez semanas y otro de once, en 1746 y 1747, en el barco Salisbury, que era un barco de cuarta categoría del rey de Inglaterra; allí realizó su trabajo sobre el escorbuto, pero nadie le prestó atención; no obstante, 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 investigadores⁴⁸⁷. Igual resultado fue el de Kamaherotakaki con el beriberi, en 1882; cuando fungía como director del hospital naval de Tokio, le llegaron a atribuir el beriberi a un régimen alimentario deficiente y convenció al almirantazgo japonés de que realizara reformas dietéticas masivas y, de esta manera, a la tripulación se le dio carne fresca, hortalizas y cebada en vez de arroz, y acabo 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 que llamaban “mal de la rosa” debido a la dermatitis que producía; más tarde, esta enfermedad se empezó a conocer con el nombre italiano de pelagra⁴⁸⁸. Casal empezó a estudiar por qué la enfermedad empezó a aparecer en esa región y logró reparar que quienes contraían la enfermedad no conocían la carne, ni los huevos, ni nada que fuese caro; sólo comían maíz procedente de América, que lo utilizaban

para el ganado porque era barato⁴⁸⁸. 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, en la última etapa de la enfermedad, la demencia⁴⁸⁸.

Al analizar un extracto del aforismo hipocrático “aires, aguas y lugares”, se tiene que 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” y, en 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. Najera⁴⁸⁷, 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*, y 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 1801⁴⁸⁷.

John Snow (1813-1859), médico inglés, quien murió muy joven, pero realizó aportes a la medicina, primero como anestesiólogo, ya que utilizó el cloroformo que fue empleado por Simpson, Keith y Mathew Duncan, por primera vez, el 8 de noviembre de 1847 y lo aplicó 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 se 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 Snow⁴⁹⁰⁻⁴⁹³. 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 de los trabajadores franceses con respecto a 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 mortalidad⁴⁸⁷. 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 (obrerros) para las diferentes fábricas en ciernes, en las grandes ciudades, como Londres, Manchester, París o Berlín; es lo que se conoce como la industrialización⁴⁸⁷. Esta industrialización hizo que afloraran las condiciones infrahumanas 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 Southwood Smith y Virchow con 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 y los industriales de la época aprovecharon esa afluencia de mano de obra barata, lo cual incrementó el hacinamiento y así los problemas de salud pública empezaron a gestarse. Chadwick desarrolla la salud pública en Inglaterra, pero genera también algunas condiciones sanitarias inadecuadas, por lo que lo consideraban el hombre más odiado de Inglaterra: condiciones que narra muy bien Charles Dickens, ya que él padeció los estragos de la miseria, los barrios pobres y el trabajo en las fábricas desde niño^{487,492,494}. Estas condiciones permitieron a Snow esbozar la epidemiología del cólera, especialmente

el modo de transmisión del cólera, en los trabajadores de las minas de carbón⁴⁸⁷. Pero uno de los trabajos de investigación de John Snow, que se conoce muy poco, es el estudio relacionado con el raquitismo debido a la adulteración del pan, que se empezó a observar en Londres, desde 1839⁴⁹⁰. Al analizar los niños pobres, en las calles y parques de Londres, de dos y tres años de edad, observaron la deformación de los miembros inferiores⁴⁹⁰. Previamente a la descripción de Snow, se cuentan las observaciones de Justus Von Leibig (1803-1873), un químico alemán que estudió la química y su importancia en la agricultura, la medicina, la farmacia y 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 fosfato⁴⁹³. Arthur Hill Hassall (1817-1894), además de ser un microscopista escribió una serie de trabajos sobre el análisis de los alimentos y su adulteración entre 1851-1854, en la revista LANCET⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁰. Entre las adulteraciones que se realizaban en Londres, estaba en la fabricación del pan, pero no el casero. Así, entre las observaciones de Leibig⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁸ y Hassall⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁰ se demostró que las Sales de Aluminio que reaccionaban con los compuestos que tenían fósforo para formar fosfato de aluminio insoluble inhibía la absorción del fósforo dietético que es requerido para la formación del fosfato de calcio del esqueleto. Con estas premisas, Snow⁴⁹⁰ 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 con las sales de aluminio no sufrían de raquitismo. 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, y ocasionalmente una mermelada de frutas. Estas observaciones de Snow sobre el raquitismo se advirtieron 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 Field⁴⁹⁰⁻⁴⁹³. 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 Merei⁴⁹⁵ planteaba, en 1850, que el raquitismo en Inglaterra estaba asociado a problemas nutricionales. Otra teoría era la de August Hirsch⁵⁰¹ quien analizando una perspectiva geográfica y concluyó en 1886 que el raquitismo era prevalente en los climas fríos y húmedos como los de Holanda, Inglaterra, Alemania y el norte de Italia, pero no se observaba en climas tropicales y subtropicales. Cuatro años más tarde, Teobald Palm⁴⁴, un inglés, trabajó en el Japón y además consultó con varios misioneros médicos que estuvieron en la India, China y en norte de África. El análisis de Palm fue que intuyó que las radiaciones solares eran necesarias para la nutrición y salud animal y propuso el concepto de la “Chemistry of Light” y planteó que la falta de las radiaciones solares era un elemento importante en la etiología del raquitismo. Palm estudió la relación entre la incidencia del raquitismo y su distribución geográfica y concluyó que el raquitismo era causado por una carencia de las radiaciones solares. Palm⁴⁴, en forma maliciosa, pudo intuir que los niños con una dieta mejor y con mejores condiciones sanitarias, no padecían el raquitismo; en cambio, los niños que vivían en Gran Bretaña tenían más riesgo de sufrir el raquitismo que los niños de los trópicos, ya que las radiaciones solares los protegían contra el raquitismo y por ello Palm⁴⁴ recomendaba en forma sistémica los baños solares como una medida preventiva y terapéutica. De esta manera, el siglo XIX finaliza con tres hipótesis fundamentales: la de Snow⁴⁹⁰, 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 raquitismo⁴⁴; las condiciones de la pobreza y mala alimentación de los niños con raquitismo y la falta de exposición de la luz como causal del raquitismo^{44,490-493}.

Ciento tres años después, Bloom y Flinchum⁵⁰² confirmaron la hipótesis de Snow, realizada en 1857, al demostrar que la ingestión crónica de sales de aluminio puede 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 se ocasionaba hipofosfatemia, hipercalcemia con un incremento

de la resorción ósea y esto generaba debilidad muscular, anorexia y debilidad en los pacientes con insuficiencia renal; además se agravaba la osteodistrofia renal con deterioro de la función cognitiva, encefalopatía y demencia^{503,505}. Así, 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 por el 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 Londres⁵⁰⁵. Cuando tenía 26 años y era estudiante de medicina de la universidad de Leyden, produjo la monografía titulada *Inaugural medical disputation on the disease of English children wick 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 de esta manera acendótica, describe algunos síntomas o signos en forma sucinta en su tesis y propone el término “Paedosteocaces” para referirse a 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 raquíutico, 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 antenatal, debido a que las madres ingieren bastante alcohol⁵⁰⁵. 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. Se especula, sin mucha evidencia, que Glisson conoció la obra de Whistler. Éste 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, asociado a algunas prácticas como la lactancia prolongada. Se comenta en esa época, por los obstetras como Willugh en Inglaterra y Van Deventer en Holanda, los problemas de los partos de los niños que vienen en posición podálica y el origen del fórceps por la familia Chamberlen⁵⁰⁵. Se empezó a observar la presencia de niños, en las calles, 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 del Caius College, en Cambridge. Estos fellows fueron Glisson, Sheaf, Bate y Regermorter, Pagett, Goddard y Trench. La enfermedad se volvió una endemia y comprometía los huesos largos, la reja costal y la columna.

Francis Glisson

Nació en 1597, fue 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 años⁵⁰⁵. Durante la guerra civil en Gran Bretaña, vivió en Colchester donde practicó la medicina con gran reputación y, en 1648, vivió en Londres. Se unió a un grupo de distinguidos médicos y científicos, quienes semanalmente discutían la filosofía natural y experimental. Este grupo, después de la guerra civil, con otros nuevos miembros, crea la Royal Society. En 1650 Glisson cuenta con la ayuda de otros siete médicos para el grupo de la Royal Society⁵⁰⁵.

Bate y Regermorter fueron asignados para publicar el libro de Glisson, quien tenía gran entusiasmo y entrega, y elaboraba bosquejos de sus observaciones y animó al resto de los investigadores y, así 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 realizada por Nicholas Culpeper (1616-1654) con el título *A treatise of the rickets, being a disease common to children* en 1651. Otras ediciones aparecieron 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 niños⁵⁰⁵. De acuerdo a esta afirmación, al parecer, Glisson no conoció el texto 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 months old; (yea, perhaps before the minth month) but after that time it beginning by little and little daily to rage and more to the period of eighteen moneths, then is attained 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 fallen into its declination, and seldom invaded 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 sífilis⁵⁰⁵.

Las observaciones de Glisson y sus colaboradores se basan en sus investigaciones clínicas y su experiencia postmortem. Es un libro que empieza a renovar la evolución histórica del raquitismo desde la época Hipocrática de Soranus⁶, 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 des-

cripciones 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 superación del misticismo medieval: Glisson describe la enfermedad como especialmente relacionada con las incomodidades del frío, la escasez y las penurias de la gente y el estupor de los espíritus; afirmaba que el raquitismo no era ni contagioso ni hereditario; Glisson 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, al describir en otro texto, en 1668, que la enfermedad es exclusivamente de los niños, que ocasiona una devastadora consecuencia en la deformación de la pelvis de las mujeres provocando 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 como era el uso del cauterio, incisiones para extraer los malos humores, aplicar un vejigatorio o cantárida, ligadura, utilizando 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 niños más afectados. En conclusión, hasta finales del siglo XVII se detectó la endemia 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 comprometen^{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 Glisson⁵⁰⁷. Él murió el 15 de Octubre de 1677, a la edad de 81 años; sus restos se encuentran en St. Bride's Churo, 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 rakis, ou l'art de redresser les enfants contrefaits*¹³. Su libro se inicia describiendo la escasa historia del raquitismo y la influencia del urbanismo, pues 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 y 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 grapon, corset's e instrumentos para realinear la columna. En conclusión, Levacher de la Feutrie, en el siglo XVII, describe la enfermedad en París y utiliza mejor los conocimientos de la clínica para el tratamiento; además, aplica el conocimiento de las ortesis para las deformaciones de la columna y los miembros inferiores.

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 y la mejoría de la semiología que desarrollaron Bichat, Laennec, Bright, Bell, Magendie y Halle, se dio 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 anatómico-clínica y se deja el concepto naturfilosofía.

Entre finales del siglo XVIII y mediados del siglo XIX, la era industrial, que crecía en forma acelerada en Inglaterra, Francia, Alemania, Holanda y Polonia permitió que muchas de las poblaciones de los villarios migraran a las ciudades, debido a la escasez de empleo y la pobreza; empezaron a migrar a las ciudades como Londres, cuyo clima en invierno es extremo, y esto generó hacinamiento, polución y

la contaminación del ambiente. Esta migración del campo a las ciudades en gestación, creó un problema a los migrantes: la utilización de los niños en el trabajo de las minas y en las fábricas. 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, de aposentos con excedentes llenos de familias con muchos hijos pobremente alimentados y en condiciones de pobreza; se condicionó así 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 la población vivía en los pueblos y villarios; 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 y 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 del *British Medical Journal* de 1889⁵¹² 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, 508-512}.

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; esta observación fue rescatada en el artículo de Mozolowski, publicado en la revista *Nature*, en 1939⁵¹³. Dos años después de la observación de Sniadecki, D Schutte⁵¹⁴ informó acerca de la importancia del valor del aceite del hígado de bacalao en el tratamiento del raquitismo. Queremos resaltar que antes de 1830, dos observaciones importantes pasaron desapercibidas por casi 100 años: no se le dio importancia a las investigaciones de Sniadecki⁵¹³ y de Schutte⁵¹⁴; es decir se consideró un concepto minimalístico, pero 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 de 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 de los fines se utilizaba para el tratamiento de las lesiones empíctivas de tipo crónico de la piel. Bennett⁵¹⁶ informa que los griegos y los romanos^{31,514,515} utilizaban el aceite de pescado y, además, también era utilizado 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 crónicos³¹. Con respecto al uso de este aceite, el médico Darbey³¹ en Inglaterra, en el Manchester Infirmary, en 1789, escribió lo siguiente:

“A woman who laboured 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 afterwards, her complaints 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 the 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 Percival⁵¹⁷, 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 labor, 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 XIX el aceite de hígado de bacalao se utilizó como un remedio familiar y muy poco por los médicos. De acuerdo al estudio de Bennett⁵¹⁶ en Gran Bretaña, casi no se volvió a utilizar hasta el año 1841³¹. 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}. En el mismo año Schenck^{31, 59, 519} 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”. Schüte⁵¹⁴, 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 nueve semanas de tratamiento. Este investigador le atribuye a Percivl⁵¹⁷ la introducción del aceite de hígado de bacalao en la literatura médica. En 1826^{31,519}, 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 tarde que en Alemania, de acuerdo al informe que realiza en el texto clinique médicale de l’Hôtel-Dieu, Armand Trousseau³¹.

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 M.D.⁵²⁰. Tuvo gran reputación en 1826 al estudiar la fiebre amarilla y la “tisis laringea o difteria” y al introducir la traqueotomía, en 1831, para tratar esta enfermedad⁵²⁰. Con Belloc escribió un libro sobre enfermedades laringeas en 1837 y con Pidoux un texto sobre terapéutica⁵²⁰. Fue el primero en realizar un aspirado de la cavidad pleural en 1843 y realizó la primera descripción de la hemocromatosis⁵²⁰. En 1839, Trousseau empezó a trabajar en el Hôpital Ste Antoine, en París, y posteriormente se trasladó como jefe médico del hospital Hotel-Dieu en 1850⁵²⁰. 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 el New Sydenham Society. Casi todo el libro está dedicado a las enfermedades infecciosas y resalta la labor de Pasteur⁵²⁰.

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 rachitis, with the happiest results. This fact was communicated to the Societe de Medicine de Paris, in 1837, by M. Roche”.

En este aparte reconoce la importancia de Bretonneau de utilizar el aceite de hígado de bacalao³¹.

Descripción del cuadro clínico del raquitismo, especialmente las deformidades⁵²⁰⁻⁵²²:

“Ricotes is a disease of early infancy: it generally supervenes al the apoch 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 unfortunate 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 nutrons, 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 circumstances which may favor 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 clínico 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 recuerda como uno de los grandes maestros de la medicina francesa. Entre sus discípulos sobresalen Dieulafoy, 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 siglo XX, hasta que Mellanby y otros investigadores descubren la vitamina D⁵²⁰⁻⁵²².

Inicio del siglo XX

En 1872, JS Parry escribió lo siguiente: "It looks 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 importante⁵²³.

Para esa época Owen⁵²⁴, en 1889, y Snow⁵²⁵, en 1895, estaban de acuerdo en que la enfermedad ocurría más frecuente en las latitudes norte; una explicación era la carencia de la exposición a las radiaciones en el área donde se generaban estas enfermedades, de acuerdo a las observaciones de Palm, en 1890; Mozolwski, en 1939, 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 Cheadle⁵²⁶, en 1888 y Hutchinson⁵²⁷, 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 mejoría⁵⁹.

El valor "curativo" de la exposición solar directa y de la luz artificial ultravioleta fue informado por Huldschinsky^{51,235}, en 1919 y 1920, y Raczynski⁶⁷, en 1912/1913, y fue demostrado por Chick⁴⁷ y cols. en 1922, en un estudio controlado, en Viena, des-

pués de la primera guerra mundial; ellos demostraron tanto con la luz solar como con el aceite de hígado de bacalao el efecto curativo.

Las primeras experiencias de comienzos del siglo XX se realizaron en los perros, como un modelo para el estudio del raquitismo, 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-raquílicas⁵⁹. Pero E.V 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 del hígado de bacalao, como lo demostró Park⁵²⁸ 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 habían 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 Hopkins⁸⁰, quien, en 1912, planteó la posibilidad de la existencia de pequeñas cantidades de una sustancia que eran necesarias para el crecimiento como las proteínas, carbohidratos, sales y grasas. 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. De esta manera, Mellanby⁷⁰, 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 le permitieron al incrédulo de McCollum^{57,59}, observar las burbujas de oxígeno a través de una preparación de la vitamina soluble en grasa, y diferenciar que la vitamina A que se inactivaba era diferente a la vitamina D, la cual mantenía su actividad que se denominó factor antirraquítico; además 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 la experimentación animal en forma primitiva, al igual que los estudios de química y bioquímica, le permitió a este grupo descubrir la vitamina D. Un año después, Goldblatt y Soames¹²⁶ 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 en las ratas expuestas 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 y los autores, a través de unos experimentos sencillos, al utilizar tres grupos de experimentos demostraron la importancia de la irradiación ultravioleta en la síntesis del factor anti-raquítico. En el primer grupo de ratas, estas no se irradiaron y empezaron a tener el raquitismo; en el segundo grupo, las ratas se irradiaron y fueron ratas sin raquitismo; en el tercer grupo se irradiaron las cajas vacías, es decir sin ratas, pero que contenían los excrementos de ellas ratas y nuevamente se colocaban dichas ratas: después de irradiar las cajas, estas consumían sus excrementos, y resultaban saludables, lo que confirmaba que las irradiaciones generaban una sustancia anti-raquítica de 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 McQuarrie⁵³⁷, en 1924, de la Universidad de Yale, informó que algunas sustancias como el aceite de hígado de bacalao, la yema del huevo y la bilisal oxidarse, a través de las radiaciones ultravioletas, podían curar el raquitismo. Así, a través de las irradiaciones de la piel de las ratas y de un com-

puesto de las excretas de ellas, 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), en 1932. Ellos descubrieron que la vitamina D2 es producida por la irradiación ultravioleta del ergosterol y la vitamina D3 resulta 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 Hess⁴² en su libro *Rickets including Osteomalacia and tetany*, publicado en 1929. Pero en la década de 1930, el 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 Paediatric Association, vicepresidente de la International Pediatric Congreso y presidente de la sección de pediatría de la Royal Society of Medicine⁵³⁹⁻⁵⁴¹.

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 enfermedad o eritroblastosis fe-

tal. En su artículo publicado en LANCET, en 1828, sobre el conocimiento del raquitismo, describió muchos de los avances del conocimiento del raquitismo que resume de la siguiente forma⁵⁴²:

“...recent advances in our knowledge have shown that rickets is a disorder of calcium and phosphorus salt metabolism, usually the result of defective 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 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 rickets⁵³⁹.”

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 Glasgow⁵³⁹.

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 tetania como una manifestación del raquitismo y describe el raquitismo asociado a la enfermedad celiaca y el raquitismo de origen renal; Parson empieza a puntualizar que existen diversas alteraciones que producen raquitismo⁵³⁹.

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 la fotosíntesis de la vitamina D en el aceite de hígado de bacalao eran similares; se empezó así la conquista del raquitismo.

Inicio de la conquista del raquitismo

Después de dos centurias de la era Glissoniana del raquitismo, los finales del siglo XIX y los co-

mienzos del siglo XX fueron testimonio de un fenómeno de expansión en el conocimiento del raquitismo, ya que la histopatología del raquitismo y los aspectos bioquímicos y radiológicos se empiezan a describir, y el tratamiento a base de hígado de bacalao y la luz ultravioleta (helioterapia, utilizando lámparas con vapor de mercurio, método de Huldchinsky) salvó y mejoró 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 Hess⁴², 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 Albright¹²². De acuerdo a la narración histórica de Dent⁵⁴³, a comienzos del siglo XX Von Recklinhausen⁵⁴⁴, en 1910, y Lawson Dick⁵⁴⁵, 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 Hess⁴², se consideraba al raquitismo y a la osteomalacia como una enfermedad; el libro de Von Recklinhausen⁵⁴⁴ generó más confusión que claridad y sólo hasta 1937, cuando Albright, Butler y Bloomberg exponen el concepto de raquitismo resistente a la vitamina D, se empezó a plantear que todo lo que se denominaba raquitismo podría ser un síndrome y que las etiologías del raquitismo podrían ser diferentes. Este grupo empezó a utilizar los compuestos de Vitamina D2 y D3 que Windaus y cols.^{100,101} habían utilizado.

En el distrito de Columbus Hill en Manhattan, en la calle 30 y cerca a la 7ª Avenida, existió una comunidad de origen africano – americano, también llamada San Juan Hiell, quienes eran emigrantes de las Indias Occidentales. En su territorio de origen recibían plenamente las radiaciones solares y consumían vegetales frescos y frutas, en contraste, en Nueva York con su invierno y una dieta totalmente diferente se observó un deterioro de la población

infantil^{546,547}. De acuerdo a las pocas cifras estadísticas de la época, la mortalidad infantil era de 96 por 1.000 en la población blanca y 202 por 1.000 en los infantes negros de la ciudad de Nueva York, en cambio en el Distrito de Columbus Hill era de 314 por 1.000. La mayoría de los muertos eran causadas por tuberculosis, enfermedades respiratorias y neumonías; el concepto de las épocas era que el raquitismo imperante en esa comunidad incrementaba la morbilidad hacia las enfermedades respiratorias, por lo que Hess y Unger, se propusieron reducir el raquitismo con aceite de hígado de bacalao para así reducir la mortalidad de dicha comunidad. Para ello estudiaron setenta y cinco (75) niños de uno a diecisiete meses por un periodo entre diciembre de 1916 a junio de 1917. Establecieron tres grupos de tratamiento y un grupo control. El grupo uno (n=32) se les administro el aceite de hígado de bacalao por seis meses, un promedio acumulado de 54 onzas (1.620 ml); el grupo dos (n=5) se le administro el aceite de hígado de bacalao por seis meses, dosis acumulada 23 onzas (690 ml). El grupo tres (n=12) se le administro por cuatro meses dosis acumulada 21 onzas (630 ml) y el grupo control (n=16) no recibieron aceite de hígado de bacalao. Hess y Unger en este estudio clásico demostraron la mejoría del raquitismo en quienes recibieron el aceite de hígado de bacalao y empeoramiento del mismo en 15 de los 16 niños que no lo recibieron.

En este estudio seminal, Hess y Unger, al demostrar la eficacia del aceite del hígado de bacalao⁵⁴⁶⁻⁵⁵⁰ para el tratamiento del raquitismo, iniciaron una campaña de salud pública en el distrito de Columbus Hill, que fue adoptado por otros distritos de Nueva York y fue el primer trabajo controlado con varios pacientes para el tratamiento del raquitismo; este estudio fue primero que el de Mellamby^{69,70}, el de Shipley, Mc Collum, y cols^{68,74}. Además Hess fue uno de los pioneros en la helioterapia para el tratamiento del raquitismo⁵⁴⁸. Sus trabajos olvidados por la historia de la medicina, se han vuelto a retomar, debido al surgimiento del raquitismo nutricional en niños que residen en el norte de la Unión Americana, de origen Afro-americano, ya que son alimentados con leche materna sin suplementos de vitamina D; por ello, ante este resurgimiento del raquitismo nutricional, las autoridades sanitarias debieron realizar campañas educativas para evitar este

problema⁵⁵⁰⁻⁵⁵³. No debemos olvidar, sino por el contrario exaltar la figura de este extraordinario pediatra, Alfred F. Hess, cuyos trabajos de investigación fueron la fuente de inspiración para que Windau^{101,102} identificara la sustancia antirraquítica como ergosterol en 1927 y posteriormente recibió el Premio Nóbel de Medicina.

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 cristalina¹. Así, un UI 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, una unidad es igual a 65pmol de calcitriol; de esta manera una unidad de calcitriol es mucho más activa que la unidad de vitamina D per se¹. Históricamente, esta definición se estableció con base en el contenido de vitamina D en una cucharadita de aceite de pescado. Creemos que la definición de “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 utilizó en forma anecdótica; pero Albrighth y cols.¹²² lograron establecer el concepto de resistencia a la vitamina D, debido a la gran cantidad de ella que utilizaron para tratar los primeros niños con raquitismo¹.

Inicio del conocimiento de la patología relacionada con la hormona D. Cómo se estructura el conocimiento de los diferentes tipos de raquitismo

En esta parte del artículo no describiremos ampliamente cada una de las enfermedades sino la visión histórica de cómo se inició, y quien 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 y 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 de raquitismo y de la osteomalacia. En 1910, Von Recklinghausen escribe un libro sobre raquitismo y osteomalacia, antes de los estudios de Mellanby y el 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 congénita, la osteogénesis imperfecta, la osteomalacia, las acondroplasias y varias patologías que se denominan condrodistrofia fetal, donde todo era confuso, pero que, a través del tiempo, especialmente en los últimos años, con la modernización del conocimiento de la genética y la biología molecular, se ha venido clarificando esta confusión. 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 poróticas y las esclerosantes. Una de las primeras referencias escritas sobre osteoporosis, la describe Von Recklinghausen, al inicio del siglo XX. Esta clasificación basada en estudios y criterios anatomopatológicos se aceptó durante un tiempo. Von Recklinghausen, 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 enfermedades que se estaban describiendo en este período de cincuenta años, entre 1910 el inicio de la década del 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 I; la osteítis fibrosa generalizada, en el grupo 4; la enfermedad de Paget, en el grupo 5 y la osteogénesis imperfecta en el grupo 6; así, a comienzos de la década de 1920, no existía claridad sobre un concepto holístico sobre raquitismo y osteomalacia y no se conocían los diferentes tipos de raquitismo y de osteomalacia. Parsons fue uno de los primeros investigadores en ir asociando una causa etiológica, como la asociación del raquitismo con la enfermedad renal crónica y la asociación con la enfermedad celiaca en 1927.

Fuller Albright, en 1935, inició su trabajo en el Mass General Hospital y en 1937, diez años después de las observaciones de Parsons, en conjunción con Allan M. Butler y Esther Blomberg, describe un paciente que se estudia desde el primer año de edad hasta los dieciseis, y a quien se le documenta un raquitismo con alopecia. En el artículo se describen los hallazgos radiológicos; la biopsia ósea demuestra el incremento de la matriz osteoide, según las radiografías antes y después de la utilización de la vitamina D que se conocía como viosterol 5000 U.S. P. Inicialmente se administra 150.000 unidades día; además se le suministró 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 dicha vitamina (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 secundaria 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 ésta (Qué grandes observaciones en un solo caso clínico. Esto nos enseña que el describir un caso clínico en medicina 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 persistente⁵⁵⁴, en el que utilizaron calcio, fósforo, y aceite de hígado de bacalao para tratar 8 niños con raquitismo. Uno de los niños era de origen america-

no y los demás, de origen franco-canadiense e italiano. Ellos estudiaron en el Children's Memorial Hospital de Montreal. El grupo de Boston utilizó las palabras de raquitismo persistente.

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 glomérulo 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 glomérulos. De esta manera, De Toni, en 1933, describe la glucosuria renal y sugiere que la causa es una difusión tubular que él describe como "funcional múltiple 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 aparecía tardíamente y notó, además, una acidosis a nivel del plasma y todo relacionado con un defecto a nivel de los túbulos 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, describe 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 cols⁵⁵⁵. Hasta que en 1960, el grupo de Héctor 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 riñón⁵⁵⁶. Finalmen-

te 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)2 D3 que es la forma activa de la vitamina o calcitrol. En 1973, en un artículo clásico de David R. Fraser y cols, 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)2 D3 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 estradiol with rat uterins. *Proc 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. Genetic 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 ancia-

- nos 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 population-based 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, Omaha, 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 Mexican-American 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 afección 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. Aires, 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 phosphorus-depletion 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 Chadwick-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 practice of the medicine in the Nineteenth century. Cambridge: Cambridge University Press 1994.
511. Petersen J. The medical profession in mid-victorian London. Berkeley and London: University of California Press, 1978.
512. *British Medical Journal* 1889; i: 14.
513. Mozolowski W. Jedrzej 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 delivered 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 sub-acute 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 fat-soluble 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, Smith 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 sawdust 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 previtamin 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, III: 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. Pediatr* 2000, 1.37: 153-157
552. Biser – Rohrihaug 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 pseudo-mangel 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.