



## ■ **NUEVOS BISFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS**

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato, en los cuales el oxígeno de la unión P-O-P ha sido reemplazado por un átomo de carbono (P-C-P) dando como resultado una estructura resistente a la hidrólisis química y enzimática. Sustituyendo el hidrógeno de los átomos de carbono, es posible sintetizar un gran número de átomos de bisfosfonatos con características fisicoquímicas, biológicas y terapéuticas diferentes. En la actualidad nueve análogos han sido evaluados en humanos, de los cuales cuatro están disponibles comercialmente (etidronato, clodronato, pamidronato y recientemente alendronato) (Fleish H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993; 3: Suppl. 21-27). Los bisfosfonatos al igual que los estrógenos y la calcitonina inhiben la resorción ósea y se utilizan terapéuticamente con el fin de aumentar la densidad ósea mineral en los pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Los nuevos bisfosfonatos ofrecen una buena alternativa terapéutica (por ejemplo el Alendronato a dosis profilácticas de 5mg/día o en dosis terapéuticas de 10mg/día) frente al uso de estrógenos y calcitoninas con buena aceptación por parte del paciente y pocos efectos colaterales (leve intolerancia gastro-intestinal). En Colombia el valor terapéutico de estos medicamentos se está evaluando en la sección de endocrinología del Hospital San Juan de Dios y en la Fundación Santa Fé de Bogotá.

**Rudolph Martínez de Hoyo, Laboratorio de Metabolismo Oseo, Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá, D.C.**

## ■ **UN FACTOR GENETICO SIMPLE EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA OSTEOPOROSIS**

Las fracturas como consecuencia de la osteoporosis son uno de los eventos patológicos más comunes en ortopedia. Aunque la osteoporosis es bastante común en los hombres, se estima que afecta a más del 25% de las mujeres en edad postmenopáusica. Las fracturas del cuello del fémur son la complicación más frecuente y se estima que un cuarto de estos pacientes mueren en un período de seis meses. Se conoce que la densidad ósea está determinada por elementos multifactoriales que incluyen la participación de varias hormonas sistémicas, factores de crecimiento celular, la nutrición, el ejercicio y varios otros factores que involucran el uso de drogas, alcohol y cigarrillo. Un grupo de investigadores del Instituto Garvan de investigación médica, en Australia, informa que la densidad ósea en población caucasoide está determinada, en un 75% de los casos, por un componente

genético simple codominante (alelos B y b) del locus VDR (Vitamin D receptor) (Morrison NA, Cheng J, Tokita A, Kelly P. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367:284-287). Los genotipos B/B y b/b se asocian con bajas y altas densidades óseas respectivamente. Estos resultados implicarían que el tratamiento de la osteoporosis con vitamina D y calcio sería efectivo solamente en aquellos pacientes con genotipos B/b o b/b. Estos hallazgos también nos ayudarían a predecir aquellos individuos con riesgo genético de desarrollar osteoporosis severa y sus complicaciones.

**Oscar F. Ramos MD. Profesor Asociado. Instituto de Genética. Universidad Nacional de Colombia.**

## ■ **¿CANSADO DE LA INERCIA?**

Cualquier cosa que tenga masa (como usted por ejemplo) sufre de gravedad y de inercia como atributos fundamentales. Pero la naturaleza fundamental de la gravedad y de la inercia nunca ha sido entendida. Desde las tres leyes del movimiento de Isaac Newton los científicos han tenido que aceptar la inercia como un hecho dado: cuerpos en movimiento permanecen en reposo, a menos que una fuerza externa actúe sobre ellos.

Varios investigadores piensan que se acercan a un entendimiento del proceso que da lugar a la inercia, y piensan que este proceso está conectado a la gravitación, lo cual unificaría la masa inercial y la masa gravitacional, las dos maneras en que los físicos definen la masa de un objeto.

Se describe la inercia como consecuencia de las acciones subatómicas (Haish MB, Rueda HE. 1994. *Physical Review A*. 48: 214-222) que ocurren en lo que ostensiblemente es espacio vacío. La teoría cuántica predice que en escalas muy pequeñas se produce una sopa de partículas virtuales debido a que fluctuaciones cuánticas al azar perturban el vacío. Las partículas aparecen y desaparecen antes de que puedan ser directamente detectadas. Las fluctuaciones electromagnéticas se conocen como el campo de punto cero.

Primero se examinaron los efectos del campo de punto cero sobre materia normal (un objeto acelerado a través del campo cero debe estar expuesto a un brillo de radiación). La radiación podría ejercer una presión opuesta a la aceleración. Tal presión describe a la inercia. Lo único que puede resistir la aceleración es el vacío y ¿qué más hay en el vacío? El campo de punto cero está presente

siempre y en todas las partes y esto explicaría la naturaleza universal de instantaneidad que tiene la inercia.

La gravedad también podría ser descrita como un efecto retardado de las fluctuaciones electromagnéticas del punto cero, lo cual ligaría automáticamente a la inercia y de aquí saldría una explicación de la equivalencia de la masa gravitacional y la masa inercial. Los investigadores tienen la esperanza de encontrar apoyo en un experimento que va a realizarse en el futuro cercano sobre el efecto de la radiación electromagnética de la masa aparente del electrón.

**Tobías Mojica PhD. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional. Santafé de Bogotá.**

### ■ **PROTEINAS DIETARIAS Y ENFERMEDAD RENAL**

Se sabe que adicional a la causa primaria de la enfermedad, la pérdida de tejido renal lleva a una hipertrofia de los nefrones restantes, cambios metabólicos, hematológicos y alteraciones en la inmunidad celular; los cuales afectan adversamente la historia natural de la enfermedad renal. De ellos el más estudiado (en modelos animales) y al que se le arguye mayor importancia ha sido la respuesta hemodinámica (hipertensión glomerular) a la pérdida de masa renal. Se ha hipotetizado y demostrado que dicha hipertensión en el glomerulo lleva finalmente a las células mesangiales a la producción de colágeno. Efecto atribuido al factor de crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ), con la progresiva pérdida de la función. En estos modelos animales se ha logrado un enlentecimiento en la evolución de la enfermedad con la normalización de la presión glomerular; la cual se ha logrado por dos mecanismos: dieta baja en proteínas (por constricción de los vasos aferentes dilatados anormalmente) e inhibidores ECA (producen dilatación de los vasos eferentes). Ambos efectos se han argüido tradicionalmente como terapia para disminuir la progresión de la enfermedad renal. Respecto al papel de la restricción proteica en humanos, los estudios hasta ahora habían sido inconclusivos, atribuyéndoseles deficiencias en el diseño y uso de parámetros de estimación renal equívocos por ser modificados por la dieta tal como la creatinina.

Los estudios recientes de la modificación de la dieta en la enfermedad renal liderados por el colombiano Saulo Klahr de la Universidad de Washington (New Engl J Med 1994; 330: 877-844) multicéntricos, randomizados, el uno para una dieta usual de proteína de 1.3 g/Kg de peso corporal vs una dieta baja en proteínas de 0.58 g/Kg (estudio 1, de 585 pacientes con TFG 25-55 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) y el otro para una dieta baja en proteínas de 0.58g/Kg vs una dieta muy baja en proteínas de 0.28g/Kg con suplemento de cetó-aminoácidos (estudio 2, de 255 pacientes con TFG 13-24mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); con ajuste para niveles de TA y con

seguimiento promedio de 2.2 años; evidencian un pequeño beneficio de esta intervención dietaria en los pacientes con moderada insuficiencia renal y ningún beneficio en los pacientes con severo compromiso renal.

**Oscar Alba MD, Docente Adscrito. Unidad de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.**

### ■ **EMBARAZO Y VARICELA**

La infección con el virus de la varicela zoster durante el embarazo puede producir una embriopatía caracterizada por hipoplasia de extremidades, daño ocular y cerebral y lesiones dérmicas. Este riesgo es mayor cuando la infección ocurre en las primeras 20 semanas de embarazo aunque la magnitud es incierta. En un estudio reciente, de casos y controles, (Pastuszak AL y otros. Out come after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. New Engl J Med 1994; 330: 901-905) se evaluaron 106 mujeres embarazadas con infección por varicela zoster y se comparó su desenlace (embriopatía) con el de 106 mujeres embarazadas no expuestas. Hubo una mayor elección de aborto voluntario en las infectadas (correspondiéndose con una percepción alta de teratogenicidad); así como mayores nacimientos prematuros. El riesgo de embriopatía por varicela fue de 1.2% (0 - 2.4, CI 95%). Cuando se agruparon con otros estudios prospectivos (meta-análisis) el riesgo promedio de embriopatía fue de 2.2% (0 - 46%, CI 95%). Se concluye que el riesgo absoluto posterior a la infección con el virus de varicela zoster, en las primeras 20 semanas de gestación, está alrededor de 2%.

**Oscar Alba MD. Docente Adscrito. Unidad de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.**

### ■ **EL TAXOL UNA DROGA EN LA TERAPIA CONTRA EL CANCER**

El taxol es un fitoquímico aislado del árbol *Taxus brevifolia* hace más de 20 años. Esta sustancia ha sido aprobada para el tratamiento del cáncer gracias a su potente actividad antimetabólica al inducir polimerización estable de la tubulina. Esta droga no se ha podido comercializar debido al impacto ecológico que se tendría para su producción industrial. Se han propuesto varios métodos bioquímicos para su síntesis sin beneficio alguno. Un grupo de investigadores del Scripps Research Institute, en La Jolla, California, presenta un nuevo método bioquímico para la síntesis in vitro del Taxol (Nicolau KC, Yang Z, Liu JJ. Total synthesis of taxol. Nature 1994; 366: 630-634). Con la disponibilidad de esta droga se ampliaría el arsenal terapéutico contra el cáncer.

**Oscar F. Ramos MD. Profesor Asociado. Instituto de Genética. Universidad Nacional de Colombia.**