

SECCIÓN CULTURAL / Cultural Section

OLAV BIJVOET. EL DESCUBRIDOR DE LOS BISFOSFONATOS

Emilio J. A. Roldán*

Dirección Científica, Gador S.A., Buenos Aires, República Argentina

Resumen

En memoria del Prof. Olav Bijvoet, fallecido el 2 de julio pasado, recordamos aquí sus contribuciones al entendimiento del valor terapéutico de los bisfosfonatos. Olav tempranamente comprendió la interrelación entre las células óseas y su modulación con bisfosfonatos para tratar diferentes enfermedades del metabolismo óseo. El pamidronato y el olpadronato fueron dos productos que aparecieron desde sus conceptos.

Palabras clave: Olav Bijvoet, bisfosfonatos, pamidronato.

Summary

OLAV BIJVOET. THE DISCOVERER OF BISPHOSPHONATES

In memory of Prof. Olav Bijvoet, who passed away last July, we hereby recall his main contributions to the understanding of the therapeutic value of bisphosphonates. Olav early grasped the interrelation between bone cells and its modulation with a bisphosphonate

in order to treat different bone diseases. Pamidronate and olpadronate were two products emerging from his concepts.

Key words: Olav Bijvoet, bisphosphonates, pamidronate.

El 2 de julio pasado falleció en Harlem, Holanda, el profesor Olav Leonard Maria Bijvoet a los 85 años. Olav era médico internista; desarrolló gran parte de su vida profesional en la Universidad de Leiden de la cual se retiró como Profesor Emérito. Acerca de sus dotes personales y humanísticas -que eran muchas- me ocupé en una nota reciente.¹

Entonces quisiera enfocar aquí el papel histórico que desempeñó Olav como descubridor de una familia de compuestos que hoy constituyen la opción más clásica de tratamiento para la osteoporosis, los bisfosfonatos.² Por supuesto, como con cada historia, solo puedo relatar los hechos personalmente percibidos y seguramente existirán detalles o

* Correo electrónico: eroldan@gador.com.ar



datos que escapan a mi conocimiento, pero creo que eso poco cambia la esencia del valor de Olav como médico e investigador.

Los bisfosfonatos son en realidad estructuras conocidas desde el siglo XIX, con la síntesis del etidronato por parte de Von Bayer.³ Sí, el mismo químico que sintetizó la aspirina, probablemente el medicamento más consumido en la historia de la farmacia. Solo que para los bisfosfonatos no supo hallar un uso útil.

Años más tarde, obligados por la escasez de insumos durante la Segunda Gran Guerra, el etidronato se usó como un detergente industrial en los Estados Unidos, elaborado en las fábricas de la empresa Procter & Gamble. Casi naturalmente, a fines de los 50 se lo empezó a utilizar allí como un componente activo de pastas dentales, las que actualmente siguen exitosamente en el comercio.

Casualmente, reunidos en una mesa de café de un congreso médico europeo, en la década del sesenta, se encontraron estos químicos norteamericanos con el Dr. Herbert Fleisch de Suiza. Fleisch y el entonces joven Graham Russel del Reino Unido tenían desarrollado un primer modelo biológico experimental para el estudio del metabolismo óseo. En él utilizaron con éxito el etidronato de Procter & Gamble para modificar la calcificación ósea en animales de laboratorio. Los resultados eran estables pero el bisfosfonato no tenía aplicación clínica salvo, pensaron ellos, en condiciones de calcificaciones extraesqueléticas, litiasis renal y otras que consistían en utilizar positivamente lo que hoy conocemos como uno de los efectos adversos del etidronato, que es la disolución física de las matrices calcificadas.

Estos experimentos eran seguidos muy de cerca por Olav en Holanda, interesado en opciones para la enfermedad ósea de Paget, a la que él trataba con calcitonina,⁴ toda una revolución para la época. La osteítis de Paget es una enfermedad en mosaico metabólico en la que ocurren focos de lisis junto con otros

de sobreformación ósea que le dan al hueso su aspecto radiológico característico. Olav entendió que el efecto de la calcitonina en Paget era algo más que un efecto analgésico especial y apoyó la concepción de modulación celular sobre el osteoclasto. En ese tiempo, el seguimiento de esta enfermedad se asociaba mayormente a las cifras elevadas de fosfatasa alcalina en plasma. La fosfatasa alcalina ósea proviene de la actividad formadora de hueso y cabía preguntarse por qué disminuía tan drásticamente al mejorar la enfermedad y en especial los focos líticos. Fue entonces Olav un pionero al contribuir a descifrar la actividad acoplada de la resorción y la formación óseas. Todo lo que disminuía la resorción disminuirá la formación y entonces un agente antiosteoclasto también disminuirá la formación y la expresión de fosfatasa alcalina. Lo mismo que la calcitonina, el etidronato resultó eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Paget,⁵ solo que se lo seguía utilizando en forma parecida a los esquemas para descalcificación y con consecuencias adversas para el paciente cuando los tratamientos se prolongaban. Olav rescató entonces el hecho de que el mecanismo celular era independiente del mecanismo físico sobre la matriz calcificada y consiguientemente era cuestión de hallar un bisfosfonato de mayor potencia, capaz de modular las células a concentraciones inocuas para la matriz. Así Olav eligió el pamidronato, en su forma oral y en la inyectable, entre varias opciones a su alcance, y efectuó los primeros estudios con resultados muy convincentes.⁶

Ya avanzada la década de los 70, los usos del pamidronato se extendieron a varias condiciones osteolíticas o por exceso de resorción ósea y Olav decidió derivar sus investigaciones a la industria farmacéutica con la intención de posibilitar un medicamento formal. Luego de un largo tiempo de insistencia, en Europa le es finalmente aceptada su idea de un inyectable. Coincidentemente, en la Argentina, él se relaciona con Gador para contribuir al desarrollo de una forma oral. Finalmente, en

1987, ambas formulaciones salen al mercado con distinta suerte por sus factibilidades de patentes.

En esos años, Olav se interesó por el trastorno metabólico elemental de la osteoporosis aunque no tenía recursos tecnológicos específicos. En esa enfermedad existe un desequilibrio metabólico en el cual el ritmo de formación ósea no puede alcanzar al de resorción, con la consiguiente pérdida progresiva de masa ósea hasta debilitar los huesos. Siguiendo sus ideas, un medicamento osteotrópico desacopla al sistema celular óseo para luego de un tiempo volver a acoplarse fisiológicamente y en un nuevo nivel de equilibrio. Pues bien, los bisfosfonatos reducen la resorción en una proporción significativa; al cabo de un tiempo la formación ósea es también reducida pero en un nivel donde la formación puede equilibrarse con la resorción y entonces el balance metabólico se vuelve positivo, y el hueso se fortalece con los tratamientos prolongados. De esta manera se explica el motivo por el cual un reductor indirecto de formación ósea puede aumentar la masa calcificada total.

En esos años se sabía que las sales de flúor, también vigentes para el tratamiento de la osteoporosis, aumentan la masa ósea por un estímulo osteoblástico. Pero ese aumento se intentaba acoplar luego a un aumento exagerado de la resorción ósea y así provocaba daños microestructurales en el esqueleto, lo que hizo abandonar la práctica en los años siguientes. Se muestra entonces que un formador de hueso puede debilitarlo. Entonces, cuando las células óseas trabajan acopladas, el resultado es positivo y, cuando se desacoplan ya sea por una condición mórbida o un tratamiento, el resultado es negativo. Lógicamente años después aprendimos mucho más de la íntima relación entre clastos y blastos y cómo ambas líneas celulares cooperan con el osteocito para generar la calidad biomecánica del hueso. Pero desarrollar tales conceptos muchos años atrás fue tarea de innovadores. Olav preparó

pamidronato oral para que una Universidad de Bélgica (Lovaina), que disponía de uno de los primeros absorciómetros óseos en Europa, pudiera comprobar que efectivamente el pamidronato mejoraba la densidad mineral ósea del radio en pacientes con osteoporosis.⁷ Allí nace toda la historia exitosa de los bisfosfonatos en el tratamiento de esta enfermedad que hoy todos conocemos.

Para ser justos, en los archivos de la ANMAT, en Buenos Aires, existe el legajo original del registro de pamidronato oral en la Argentina (1985-1986). Entre sus varias páginas figura la documentación presentada por los Dres. Günther Fromm y Carlos Mautalen, describiendo en un grupo de pocos pacientes el aumento de la densidad mineral ósea del radio, con un sistema absorciométrico pionero. Para mí ese es el testimonio más antiguo de la constatación del efecto de un bisfosfonato mediante la densitometría. Algo que hoy es lo más común, pero muy pocos saben de su antecedente argentino. Lamentablemente la publicación –que apareció en el número inaugural de *Osteoporosis Internacional*–⁸ se concretó con posterioridad a la de los investigadores belgas.

Ya cerca de su retiro profesional, en la década de los años 90, Olav desarrolló otro bisfosfonato, el olpadronato.⁹ Este compuesto era más potente aún y además tenía propiedades diferentes, algunas de las cuales fueron publicadas por varios investigadores de nuestro país. El olpadronato resulta la expresión conceptual más afinada de los bisfosfonatos con grupos nitrógeno en su molécula, también esta una idea original de Olav. Pero, en efecto, decepcionado quizá con la forma de traslación de sus ideas a la industria, Olav prefirió volcar sus últimas ideas entre nosotros y nos decía: “...después de todo hemos compartido un sueño trabajando toda una vida con los bisfosfonatos”. De hecho, su última publicación de carácter científico la hizo cooperando con autores argentinos en la revista *Medicina (B Aires)*,² y fue artífice importante de la trans-



ferencia tecnológica de bisfosfonatos nitrogenados hacia Gador, haciendo del olpadronato casi un bisfosfonato argentino.

Olav se retiró de la Universidad de Leiden, pero dejó allí un equipo de trabajo que luego multiplicó sus proyectos y alcanzó liderazgo internacional. También dejó una impronta de médico práctico, junto al paciente, pero a la vez dedicado a la investigación pura y desinteresada. Tuvo ideas originales, desarrolló conceptos y produjo innovaciones fundamen-

tales. Quienes lo conocieron en sus años de médico saben de su honestidad y fortaleza para defender una medicina lógica y discutir con fiereza cuando consideraba a una afirmación contaminada por intereses. Fue entonces un rebelde excepcional, una persona íntegra y un modelo de médico en el más amplio sentido de la profesión.

(Recibido: septiembre 2014.

Aceptado: octubre 2014)

Referencias

1. Roldán EJA. Falleció el descubridor del pamidronato y del olpadronato, Prof. Olav Leonard Maria Bijvoet. *Medicina (B Aires)* 2014; 74:425.
2. Bijvoet OL. Una vida con el bisfosfonato. *Medicina (B Aires)* 1997; 57:5-9.
3. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed. London: Academic Press; 2000.
4. Bijvoet OL, Jansen AP. Thyrocalcitonin in Paget's disease. *Lancet* 1967, ii:471-2.
5. de Vries HR, Bijvoet OLM. Results of prolonged treatment of Paget's disease of bone with disodium ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP). *Neth J Med* 1974; 17:281-98.
6. Frijlink WB, Bijvoet OLM, Te Velde J, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet* 1979, i:799-803.
7. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinckx W, Depresseux G, Rombouts-Lindemans C, Huax JP. Non hormonal treatment of osteoporosis. *Brit Med J* 1983; 286:1648.
8. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1:129-33.
9. Schweitzer DH, Zwinderman AH, Vermeij P, Bijvoet OL, Papapoulos SE. Improved treatment of Paget's disease with dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Min Res* 1993; 8:175-82.