



IN MEMORIAM / *In Memoriam*

Günther y el desarrollo de los bisfosfonatos en la Argentina

Algunos profesionales de la salud se comportan como celosos guardianes de las tecnologías sanitarias y respetan milimétricamente las guías y consensos para diagnósticos y tratamientos. Son ellos quienes mejor cuidan a sus pacientes, quienes mejor ejecutan las técnicas biomédicas aprobadas. Otros, en cambio, hacen todo lo contrario: desafían el *statu quo* del conocimiento, lo testean y luego generan los principios que años más tarde sus colegas convertirán en nuevos consensos. Son ellos los mejores investigadores, los que crean el nuevo saber.

¿Se puede entonces ser un médico meticuloso y un investigador provocativo al mismo tiempo? Claro que sí, y el Dr. Günther Fromm fue un modelo pragmático de ello. El papel clave del Dr. Fromm (luego de muchas charlas me dijo que lo llamara Günther) para con los bisfosfonatos, es un buen ejemplo de técnica y ciencia armonizadas al mismo tiempo.

Para entenderlo hay que ubicarse en los años 70. Tiempos políticamente convulsionados. Sin embargo, en los consultorios y pasillos hospitalarios, la vida transcurría con el ritmo ceremonioso arrastrado por aquel prestigio médico que supimos ganar en la primera mitad del siglo XX. Günther estaba entonces en sus años más productivos. Era muy seguro de sí mismo, confiado en sus valores y en su sensatez. Fue entonces, con esa mezcla de pasión por lo nuevo y responsabilidad por sus pacientes carentes de opciones terapéuticas, cuando encontró motivación por los bisfosfonatos. Los bisfosfonatos eran –en sus inicios– solo de interés para unos pocos pioneros en el mundo. Ellos procuraban descubrir los procesos de calcificación y descalcificación de los tejidos. Solo el etidronato podría hallarse en la literatura de la época y como una sustancia análoga de los pirofosfatos inorgánicos. Precisamente Günther se preocupaba por algunas personas que presentaban focos de calcificación y descalcificación casi al mismo tiempo, padecían la osteítis de Paget. Esta era una enfermedad rara, dolorosa, que invariablemente evolucionaba hacia deformaciones, complicaciones y hasta malignidades eventuales.

Pensaba Fromm que quizás algún investigador de carrera pudiera tener alguna opción para sus pacientes y fue el Dr. Carlos Mautalen, investigador del CONICET en la Universidad de Buenos Aires, el contacto oportuno. Mautalen tenía acceso a partidas de etidronato fabricadas en la Argentina por el Dr. Rafael Labriola y el Dr. Esteban Montuori de los laboratorios de investigación de Gador SA. Montuori era un médico fisiólogo interesado en el efecto de las hormonas sexuales en el metabolismo fosfocálcico, principalmente en la mujer posmenopáusicas. Yo era un sencillo asistente de investigación a su servicio. Siguiendo a los investigadores europeos y estadounidenses, Montuori pensó que el etidronato podría llegar a ser un medicamento eficaz para las osteoporosis. En esos años, las osteoporosis eran vistas como un proceso ineludible de la ancianidad, sin diagnósticos objetivos y carentes de tratamientos específicos. Las hormonas que desarrollaba el Dr. Montuori podían prevenir algunas consecuencias esqueléticas y los bifosfonatos aparecieron en su mesada de trabajo como una opción innovadora.

Debo decir que ignoro cómo fue el proceso exacto por el cual Fromm, Mautalen y Montuori lograron amalgamarse académicamente para generar el primer protocolo local destinado a investigar los efectos del etidronato en la enfermedad ósea de Paget. Pero sin duda la influencia de Günther y su interés en los pacientes fue un factor decisivo. Günther sabía de los experimentos estadounidenses con los bisfosfonatos. Imagino que su entusiasmo fue el motor del protocolo. Los primeros resultados fueron positivos y fueron presentados en un congreso argentino de Reumatología.

Tras el éxito, Montuori consiguió que se aprobara esta medicación, que fue el primer bifosfonato comercializado en el mundo, luego del producto lanzado por Procter & Gamble en los Estados Unidos. Por ese motivo, muchos centros académicos internacionales se contactaron con los argentinos para acceder a partidas de este con fines científicos.

La historia es larga y sigue con el desarrollo de derivados de bisfosfonatos que Fromm, Montuori, Mautalen y varios argentinos más publicaron en numerosos y muy citados artículos científicos.

Sin embargo, el punto específico que quiero aquí acentuar, y que fue propio de una personalidad como la de Günther, es el siguiente: tras el estudio clínico con etidronato antes comentado, los pacientes continuaban concurrendo a los cuidados del Dr. Fromm en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Muchos requerían consumos prolongados de etidronato o repeticiones de los tratamientos. Mejoraban su cuadro clínico, en especial el dolor, y el aspecto radiológico de las lesiones. Pero algunos, con el tiempo, manifestaron la aparición de un nuevo tipo de dolor. Como las lesiones podían complicarse o malignizarse, no era raro que se tomaran muestras para el estudio anatomopatológico. En ellas se observaban sitios con osteomalacia, según aseguró Fromm, inducida por el etidronato en altas dosis.

Para respaldar la observación se compilaron varios casos del Hospital Italiano y del Hospital de Clínicas con Mautalen, luego de los cuales el hallazgo de esa reacción iatrogénica era un hecho. Enviaron el manuscrito al *British Medical Journal*, en tiempos de correos postales, y mientras el artículo era corregido, la osteomalacia inducida por etidronato fue publicada días antes por los estadounidenses. Sin embargo, para mí está claro que fue un hallazgo original de Günther. Más allá de la motivación de haber alcanzado un beneficio para sus pacientes, él nunca dejó de pensar primero en la seguridad y los riesgos. Y el médico superó al investigador, o ambos fueron a la vez: muy tempranamente Günther señaló el doble efecto de los bisfosfonatos sobre la mineralización ósea y que luego fuera ya incluido por varios otros en la literatura universal. La importancia está en ese hecho clínico posteriormente justificó las siguientes generaciones de bisfosfonatos y productos de consumo masivo en todo el orbe.

¿Acaso fue esto lo más importante aportado por Günther en relación con los bisfosfonatos? Realmente no. Luego tuvo otras iniciativas de mucho impacto médico y farmacológico. Pero la insistencia de Günther en el cuidado de los pacientes sometidos a investigación se manifiesta claramente por el suceso de las osteomalacias. Recuerdo muy bien sus discusiones y hasta sus enojos, para con los protocolos clínicos formales, los que llevaba un buen trabajo acomodar a su interés primario de médico asistencial. Evoco también su insistencia en las conferencias y clases sobre estos aspectos y cuidados humanitarios.

Escribo esto, según puedo recordar asuntos ocurridos hace unos 40 años, y seguramente con los lógicos sesgos de la memoria humana, a los que no puedo escapar. Pero aun hoy, cuando trabajo diseñando tratamientos con etidronato para condiciones más raras, siento que Günther está conmigo cada vez que un ciclo de tratamiento debe ser limitado por las



observaciones cuidadosas de ese médico del Hospital Italiano. Recientemente, un experto holandés de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) preguntaba por qué se circunscribía la dosis a ciertos ciclos. Quizá coincidan conmigo en que la respuesta correcta es “Günther y el desarrollo de los bisfosfonatos en la Argentina”.

DR. EMILIO J. A. ROLDÁN



Gentileza del Dr. Emilio Roldán con el siguiente epígrafe: Envío una foto que para mí mejor pinta el temperamento de Günther. Paradójicamente él no está...

Una tarde, durante el congreso de ASBMR en Montreal septiembre de 1989, los argentinos asistentes acordamos sacarnos una foto en la terraza del centro de convenciones.

A Günther como figura patriarcal lo ubicamos en el centro del grupo. Fue entonces cuando el fotógrafo comenzó a elegir la mejor toma, cambiar distancias y posiciones. En un momento Günther dijo: Disculpen, pero en dos minutos comienza una conferencia que me interesa. Se levantó rápidamente, dejó a su esposa en su lugar y se fue al auditorio.

La foto histórica de Montreal se produjo sin él.

Pueden verse sentados de izquierda a derecha a José Zanchetta, Lia Miravet, Carlos Mautalen, la esposa de Fromm en lugar de Günther, Eduardo Vega, Ricardo Boland, Marta Ladizesky y Emilio Roldán. En primera fila José Luis Ferretti, Ana Boland y Genaro Palmieri.