

PROYECTO BISFOSFONATOS 25 AÑOS DE EVOLUCIÓN

Las primeras comunicaciones sobre las propiedades biológicas de los bisfosfonatos, en particular del etidronato o EHDP, por el grupo de trabajo liderado por Herbert Fleisch datan de unos 30 años. Una completa descripción de las acciones farmacológicas y terapéuticas de estos compuestos ha sido publicada recientemente por el mismo autor¹. Otra visión de la historia del tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso y de las primeras experiencias con los bisfosfonatos, bajo el particular enfoque de uno de sus más conspicuos pioneros, Olaf L. M. Bijvoet (Fig. 1), puede ser hallada en su editorial de este número especial de Medicina². Nosotros nos limitaremos a comentar las circunstancias que llevaron a su desarrollo paralelo en la Argentina y sus consecuencias en la formación de un sólido grupo de investigadores en osteología y metabolismo mineral óseo y en la iniciación de una pujante actividad de investigación farmacológica y desarrollo farmacéutico que ha trascendido nuestras fronteras.

Casi contemporáneamente con los trabajos europeos sobre etidronato, Neill A. Worker de la Organización para la Alimentación y el Agro (FAO) y Bernardo J. Carrillo, del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de la República Argentina habían relacionado al *enteque seco* una calcinosis endémica que afecta a vacas, ovinos y equinos— con la ingestión de un vegetal, el *Solanum malacoxylon*³, cuyo efecto tóxico es debido a la presencia de derivados glucosídicos de la 1,25-dihidroxitamina D³. El conocimiento de las características del EHDP por una parte y de las investigaciones del INTA por otra, condujo al diseño de un proyecto para "experimentar el empleo de etidronato como agente preventivo o curativo de la intoxicación experimental con *S. malacoxylon*"⁵. Por este motivo Jorge Balla y Rafael Labriola desarrollaron un método original para la síntesis química del compuesto, el cual fue patentado en 1974 por Gador en la República Argentina. La administración simultánea de extractos de *S. malacoxylon* y etidronato en la oveja proporcionó datos contrarios a los esperados, con osteosclerosis, y el modelo fue abandonado⁶.

A pesar de aquel fracaso inicial, la disponibilidad local de un compuesto osteoactivo, ubicado en las fases iniciales de su desarrollo farmacéutico, proporcionó a médicos endocrinólogos y otros interesados en metabolismo mineral óseo, la posibilidad de realizar investigaciones originales^{7,8}. Se atri-



Fig. 1.- Buenos Aires, 1990. Dos pioneros de los bisfosfonatos: O.L.M. Bijvoet (izq.), Director del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de la Universidad de Leiden y E. Montuori (der.), Director Científico, Departamento de Investigaciones Farmacológicas, Gador S.A.

Comienzo de una fecunda relación de trabajo entre ambas instituciones.

buye a Günther A. Fromm, Carlos A. Mautalén y Fritz Schajowicz, el primer grupo de trabajo argentino que trabajó con etidronato en la enfermedad ósea de Paget, el haber descrito la osteomalacia provocada por este compuesto y el haberla relacionado por primera vez con el nivel de dosis⁹.

La necesidad de contar con un fármaco con mayor índice terapéutico que el etidronato condujo al grupo de investigadores de la Universidad de Leiden, dirigido en ese entonces por Bijvoet, a investigar los efectos terapéuticos del pamidronato o APD. Las razones estaban fundadas en la superior potencia antiresortiva (10:1 vs. etidronato) y el mayor índice terapéutico de esta molécula, que permitía evitar la osteomalacia aun en dosis muy superiores a las terapéuticas y durante tiempos de administración prolongados. Por estas características el pamidronato es considerado como el primer bisfosfonato de segunda generación. Debemos al grupo de trabajo de la Universidad de Leiden las primeras demostraciones de la eficacia del pamidronato, principalmente en la enfermedad ósea de Paget y en la hipercalcemia maligna¹⁰⁻¹¹.

Merced a un desarrollo de síntesis química llevado a cabo en forma paralela, el pamidronato estuvo al alcance de los médicos argentinos a comienzos de los '80 y el ya importante grupo de investigadores formado en ese tiempo produjo experiencias locales primero en la enfermedad de Paget¹² y luego en distintas patologías como mieloma múltiple¹³, osteoporosis¹⁴ y artritis reumatoidea¹⁵, ampliando el espectro de indicaciones investigadas en Leiden. Sin embargo, la importante intolerancia gástrica que obligó a los primeros pacientes al abandono del tratamiento a poco de comenzar, fue causa de la interrupción del proyecto hasta tanto se hallase un medio para evitar el inconveniente. Finalmente, fue logrado el diseño galénico de una forma farmacéutica en cápsulas blandas con cubierta de disolución entérica, que hasta el presente es la única en el mundo que ha permitido la administración oral de pamidronato, con un aceptable perfil de efectos adversos¹⁶. Las primeras publicaciones de los resultados obtenidos con pamidronato en la Argentina despertaron el interés de investigadores de Bélgica, Francia y Estados Unidos, quienes solicitaron las cápsulas blandas de pamidronato para realizar sus propias experiencias¹⁷⁻¹⁹. Jean-Pierre Devogelaer que ha sucedido en la Universidad de Lovaina a Charles Nagant de Deuxchaisnes, el primero en haber comunicado la actividad del pamidronato sobre la densidad ósea cortical²⁰ y su posibilidad de uso en la osteoporosis, ha tenido la gentileza de enviar para esta publicación un valioso reporte que documenta la evolución de los pacientes a varios años después de haber interrumpido el tratamiento.²¹

Hacia 1984 el grupo inicial de investigadores en el tema había crecido notablemente y en ese año se concretó la fundación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM), cuyas reuniones científicas anuales han contribuido a la notable difusión que alcanzó el uso de bisfosfonatos en nuestro país, lo cual a su vez explica el liderazgo de los especialistas locales en la experiencia con el uso de esta clase de compuestos. En 1990, la AAOMM invitó a Bijvoet al país para exponer sus experiencias con pamidronato y discutir las obtenidas localmente. Como consecuencia de esta visita se estableció una relación de intercambio científico entre los investigadores del Departamento de Investigaciones Farmacológicas de Gador S.A. y los del grupo de Leiden, que culminó con la firma en 1992 de un acuerdo entre ambas instituciones para el diseño y el desarrollo de fármacos osteoactivos. En 1993 Bijvoet deja la dirección de su laboratorio de investigación para dedicarse a sus viñedos y le sucede Sócrates Papapoulos, quien desde entonces ejerce la conducción científica del proyecto conjunto. Lo demás es historia reciente: ha comenzado la era de los bisfosfonatos nitrogenados (Nitrogen Containing Bisphosphonates), siendo el pamidronato el compuesto estándar, con sus derivados, alendronato y el nuevo olpadronato, como los de mayores perspectivas clínicas.

Aunque el olpadronato, antes conocido como dimetil-APD, pertenece a la misma serie de compuestos desarrollada por Henkel, su investigación fue dejada en un segundo plano porque en razón de su extraordinaria potencia antiresortiva (10:1 vs. pamidronato, 100:1 vs. etidronato) fue inicialmente proyectado como reemplazo de la forma inyectable del pamidronato, habiéndose publicado los primeros datos experimentales en 1985²² y los resultados de trabajos clínicos piloto en 1989²¹⁻²⁴. Sin embargo, las investigaciones posteriores realizadas en el marco del acuerdo antes citado han demostrado que el olpadronato por sus características fisicoquímicas y farmacológicas debe ser considerado como el primer compuesto del grupo de los aminobisfosfonatos, con características de efectividad y seguridad que superan a las de los fármacos antiosteolíticos- antiosteoporóticos utilizados en la actualidad. Actualmente el proyecto olpadronato ha culminado la fase de investigación preclínica en el laboratorio de Farmacología Experimental de GADOR y se encuentran en prepara-

ción las fases clínicas de su desarrollo, a cargo de la Universidad de Leiden, en asociación con un grupo de compañías farmacéuticas del exterior. Por otra parte, la Universidad de Texas ha presentado ante la Administración Federal de Medicamentos (FDA) de EE.UU. una solicitud de investigación (IND) sobre los efectos del oipadronato en sujetos sometidos a inmovilización prolongada, que será llevada a cabo en el *Southwestern Medical Center* bajo la dirección de Charles Pak. Otros bisfosfonatos nitrogenados diseñados por la Universidad de Leiden y sintetizados en Gador han sido patentados por ambas instituciones y actualmente están en fase de investigación preclínica²⁵.

Después de casi 25 años, aquel plan de trabajo diseñado por E. Montuori (Fig. 1) ha devenido en un ejemplo de cooperación científica, técnica e industrial en torno de un proyecto común, válido para servir como modelo para otros emprendimientos. Esencialmente demuestra como, a partir de una relación de mutua cooperación entre investigadores e industriales con distintos intereses y perfil y a pesar de recursos económico-financieros escasos en comparación con los estándares internacionales, es factible acoplarse a investigaciones recién comenzadas, obtener resultados propios, conseguir el consenso y la colaboración de científicos e instituciones líderes en el tema, proyectarse a niveles de exigencia, pero también de posibilidades, superiores y abrir camino para nuevos proyectos.

Este número especial de Medicina trata de reflejar el panorama presente del Proyecto Bisfosfonatos. Un prominente grupo de investigadores que de una u otra manera están ligados al mismo, ha contribuido con sus artículos para brindar información original preclínica y clínica, especialmente sobre los bisfosfonatos nitrogenados.

Agradecemos a los autores de los artículos, al Comité Editorial y a los Arbitros de Medicina por su inestimable colaboración y a Emilio J.A.Roldán, Líder del Proyecto Bisfosfonatos, por la coordinación del trabajo. Esperamos que estos artículos resulten de interés para todos aquellos interesados en la investigación o la clínica de los trastornos del hueso y su metabolismo.

Aníbal Pérez Lloret

Director médico

GADOR SA, Buenos Aires

1. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient, 2nd edition, London: The Parthenon Publishing Group, 1995.
2. Bijvoet OLM. A lifetime of a bisphosphonate. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl. I): 5-9.
3. Worker NA, Carrillo BJ. "Enteque seco", calcification and wasting in grazing animals in the Argentina. *Nature* 1967; 215: 72-4.
4. Puche RC. Calcinosis del ganado en la República Argentina. Rosario: *Publicaciones Universidad Nacional de Rosario*, 1991.
5. Montuori E, Braun Cantilo J, Carrillo BJ, Ruksan B. Estudio de la acción preventiva y/o curativa de los difosfonatos sobre la intoxicación con *Solanum malacoxylon*. Gador S.A. 1973, documentación interna.
6. López TA, Garcés NE, Landó E, Carrillo BJ (INTA: 1969-72). Citado por Puche RC⁴.
7. Fromm G, Schajowicz F, Mautalen C. Disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) in Paget's Disease. *Lancet* 1975; 2: 666.
8. Fromm GA, Schajowicz F, Casco C, Ghiringhelli G, Mautalen C. The treatment of Paget's bone disease with sodium etidronate. *Am J Med Sci* 1979; 277: 29-37
9. Fromm GA. El tratamiento médico de la osteitis deformante de Paget. *Medicina (Buenos Aires)* 1979; 39: 258-63.
10. Frijlink WB, Te Welde J, Bijvoet OLM, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1979; 1: 799-803.
11. Reitsma PH, Bijvoet OLM, Verlinden-Ooms H, van der Wee-Pals LJA. Kinetic studies of bone and mineral metabolism during treatment with (3-amino-1-hydroxy-propylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) in rats. *Calcif Tissue Int* 1980; 32: 145-7.
12. Mautalen CA. Treatment of Paget's bone disease with the bisphosphonate APD. *Henry Ford Hosp Med J* 1983; 31: 244-8.
13. Man Z, Otero AB, Rendo P, Barazzutti L, Sánchez Avalos JC. Use of pamidronate for multiple myeloma osteolytic lesions. *Lancet* 1990; 335: 663.
14. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1994; 1: 129-33.
15. Maccagno A, Di Giorgio E, Roldán EJA, Caballero LE, Pérez Lloret A. Double blind radiological assessment of

- continuous oral pamidronic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 211-4.
16. Spivacow FR, Zanchetta JR, Kerzberg EM, Frigeri A, Fiasché R, Roldán EJA. Tolerability of oral pamidronate in elderly patients with osteoporosis and other bone diseases. *Curr Ther Res* 1996; 57: 123-30.
 17. Nagant de Deuxchaisnes C, Rombouts Lindemans C, Huaux JP, et al. Treatment of Paget's bone disease with the diphosphonate APD. A biological and radiological study. In: *Diphosphonate and Bone, Médecine et Hygiène*, Ginebra 1983, p 303-27.
 18. Miravet L, Kuntz D. L'amino-hydroxy-propylidene bisphosphonate dans le traitement des maladies de Paget résistantes a la calcitonine et/ou l'etidronate. *Rev Rhum* 1989; 56: 287-92.
 19. Drake S, Massie JD, Postlethwaite AE, Palmieri GMO. Pamidronate disodium and calcitonin-resistant Paget's disease: immediate response in a patient. *Arch Intern Med* 1989; 149: 401-3.
 20. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinck W, Depresseux G, Rombouts-Lindemans C, Huaux JP. Non-hormonal treatment of osteoporosis. *BMJ* 1983; 286: 1648.
 21. Devogelaer J-P, Nagant de Deuxchaisnes C. Use of bisphosphonates in chronic and acute bone loss. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl I): 101-108.
 22. Boonekamp PM, Löwik CWGM, van der Wee-Pals LJA, van Wijk-van Lennepe MLL, Bijvoet OLM. Enhancement of the inhibitory action of APD on the transformation of osteoclast precursors into resorbing cells after dimethylation of the amino group. *Bone Miner* 1985; 2: 29-42.
 23. Papapoulos SE, Hoekman K, Lowik CWGM, Vermeij P, Bijvoet OLM. Application of an in vitro model and a clinical protocol in the assessment of the potency of a new bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 775-81.
 24. Vega E, Mautalen C, Roldán EJA, Pérez Lloret A. Preliminary study of increasing oral doses of Dimethyl APD on bone metabolism dynamics and safety profile. *Drugs Exptl Clin* 1994; 20: 103-108
 25. van Beek E, Lowick C, Que I, Papapoulos S. Dissociation of binding and antiresorptive properties of hydroxybisphosphonates by substitution of the hydroxyl with an amino group. *J Bone Min Res* 1996; 11: 1492-7.

LA PORTADA

Leopoldo Presas. **Figura recostada.** Oleo sobre tela; 1,20 x 1,45 m.

Primer Premio, Salón Anual Manuel Belgrano, 1959.

Cortesía del Museo de Artes Plásticas Eduardo Sívori,

Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.