

Falleció el descubridor del pamidronato y del olpadronato, Prof. Olav Leonard Maria Bijvoet

El 2 de julio pasado hubo una conversación entre el Concejal Van der Hoek y algunos miembros del grupo de trabajo por cuestiones propias del Consejo del distrito en Harlem (Holanda), entre quienes se encontraba Annemarie Broek. El concejal no sabía exactamente como tenía que encarar esa charla, quería entonces consultar con Olav Bijvoet sobre el enfoque. Annemarie llamó a la casa de Olav y le atendió una voz en la línea que no se oía muy bien. Así que ella empezó con la explicación de que quería hablar con Olav acerca de que hiciera una visita al concejal. "Mijn vader is overleden" dijo la voz. Mi padre ha fallecido. Annemarie quedó estupefacta. Olav Bijvoet era el residente más vital del área, aún con sus casi 86 años. El lunes 30 de junio habían estado sentados juntos, en una mesa. Luego él se dirigió a su casa algo enfermizo. Murió poco después en el hospital.

Olav nació y se crió en Harlem, una ciudad que conocía como la palma de su mano, en el distrito de Bakenessergracht. Su familia vivía en ese lugar desde hace 6 siglos, según me dijo en ocasión de visitarlo por primera vez en 1989. Así, desde la esquina de su vivienda, se podía ver un *vitreaux* en la torre de una iglesia, que había sido hecho por uno de sus parientes directos. Gran parte del mobiliario antiguo de su casa provenía de herencias de generaciones. Salvo un tiempo en que Françoise, su esposa francesa, lo llevó a la campiña franca, Olav vivió allí con sus muchos recuerdos.

De joven se enlistó en el ejército para servir con las tropas de ultramar en los exóticos paisajes de Indonesia. Luego retomó sus estudios de medicina y al graduarse obtuvo un puesto de residente en el Hospital de la Universidad de Leiden. Un día, me refirió, en su servicio recibieron a un paciente poli-traumatizado muy grave, y al que tuvo que cuidar casi constantemente. El paciente mejoró y cuando recuperó el habla pasaban largas horas aprovechando la buena conversación de este señor. Resultó ser un gerente del entonces laboratorio CIBA-Geigy, que en esos momentos estaba involucrado con un proyecto revolucionario para la época; una hormona que modificaba el metabolismo del hueso, la calcitonina. ¿Podría ésta curar mis huesos? especulaba el gerente e incitaba la cabeza de Olav. Olav se especializó luego en el metabolismo fosfo-cálcico y con frecuencia le llegaban consultas de los casos más complicados del país y de Europa. Cuando tuvo que atender a unos pacientes con

enfermedad de Paget (osteítis deformante), avanzada y dolorosa, y sin tratamientos conocidos, recordó a la hormona de su paciente traumatizado, y fue por ella. Al tiempo publicó sus datos de los efectos analgésicos de la calcitonina en la enfermedad de Paget, toda una idea original de entonces. Junto a un grupo de expertos europeos contribuyó a la formación de la *Calcified Tissue Society* y a los primeros congresos de la especialidad. Eran épocas pioneras, de grandes debates y confrontación de ideas. En ese ambiente conoció a Marion Francis (EE.UU.) y Herbert Fleisch (Suiza) y utilizó al etidronato disódico en el tratamiento de la osteítis de Paget con resultados muy convincentes. Pero la notificación de algunos efectos adversos, entre otros por las claras publicaciones de los médicos argentinos Günther Fromm y Carlos Mautalén, lo impulsaron a buscar alternativas más consistentes.

Me contó Olav que un día tomó un changuito como los del supermercado y fue hasta una fábrica de químicos en Alemania. Ellos tenían una cantidad de derivados del etidronato porque los habían preparado para una tesis doctoral de una universidad de los EE.UU. Olav tomó varios de los frasquitos y se los llevó a su unidad de Leiden. Allí junto a un grupo de jóvenes colaboradores, entre ellos Socrates Papapoulos, un médico griego educado en Londres y que luego sería su sucesor en el servicio. Tras algunas pruebas *in vitro* con métodos propios eligen al pamidronato como el derivado de mejor perspectivas para reemplazar al etidronato. Bijvoet y su grupo llevan a cabo estudios clínicos y prueba su hipótesis, el pamidronato es mejor y más seguro. Luego lo usa en pacientes con osteolisis por cáncer y varias otras patologías del esqueleto. Claro que todo esto era un descubrimiento puramente académico y Olav quería llevarlo al alcance de sus pacientes. Entonces recurre a CIBA Geigy una vez más y, tras meses y meses de debates, los convence de que valía la pena desarrollar el producto.

Allí entro yo en esta historia. Es decir nosotros, pues el equipo de investigación de los Drs. Jorge Balla y Esteban Montuori, en Gador SA, también había sintetizado al etidronato con un proceso propio (Dr. Rafael Labriola), y orientados por Fromm se comunicaron con Olav sus ideas acerca del pamidronato, compuesto a quién él llamaba APD. Los químicos de Gador sintetizaron al pamidronato sobre la base de su propia experiencia y obtuvieron una forma disódica hidratada, antes de que esta fuera patentada por sus pares de Suiza. Todo un logro farmacéutico cuya trascendencia no fue dimensionada en la época, pero esa es otra historia. Gador lanza en mayo de 1987 una forma oral del pamidronato en Argentina, y CIBA

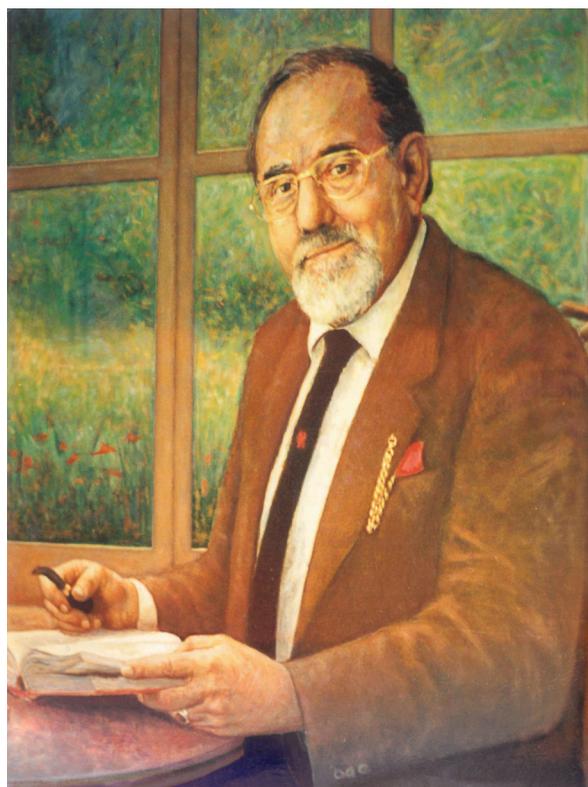
Geigy, luego Novartis, hace lo mismo con una forma inyectable en Suecia a fin de ese mismo año.

El sueño de Olav de ver el producto en manos de los pacientes se había hecho realidad, pero lejos de estar satisfecho pensó que entre los restantes frasquitos de derivados podrían existir nuevas sorpresas y continuó con las experimentaciones. Finalmente descubre las propiedades del olpadronato (OPD), compuesto de mayor potencia y margen terapéutico. En 1994 la Universidad de Leiden y Gador SA ensayan un consorcio público-privado internacional, inédito para nuestro país, que deriva en patentes y algunos desarrollos.

Para cuando todo esto estaba en marcha Olav decide retirarse, no solo de la Universidad en la que alcanzó el grado de Profesor Emérito, sino de la profesión toda. Me confesó que muchos colegas piensan que ser médico es una condición inseparable de su vida personal, pero que él tenía muchas otras ambiciones íntimas y era la hora de dedicarles tiempo. Me costó mucho esfuerzo pedirle una contribución científica para el trabajoso suplemento que la revista MEDICINA editó en 1997 en conjunto con Rodolfo Puche¹. –Yo ya estoy retirado– me repitió varias veces, pero finalmente accedió y encabezó el suplemento con su última publicación “A lifetime of Bisphosphonates” aparecida en estas mismas páginas.

Supe después que se había anotado como estudiante en una universidad para educarse en la carrera de cuidados en discapacidad –dos de sus hijos eran afectados–, y él sostenía que la sociedad estaba muy atrasada en esa materia. Invariablemente, todas las navidades me incluía entre sus envíos de cartas familiares en las que relataba sus ideas y acciones en familia y sociedad. Hace algunos años, la última vez que lo vi, compartimos otra cena en un restaurant indonesio en La Haya, comida que había particularmente degustado desde sus tiempos de milicia. Para entonces conducía un programa radial dedicado a la lucha contra la contaminación sonora en Holanda. Se consideraba a sí mismo como el principal enemigo de Schiphol (gran aeropuerto de Amsterdam, con 50 millones de pasajeros anuales), y sonreía sarcásticamente.

Sabía muy poco de su contribución al distrito de Harlem en el que era un ciudadano de consulta de cualquier autoridad de turno. Todos tenían por él un profundo respeto. Dice Annemarie que este hombre, que estaba todavía en el medio de la vida, siempre vivía dispuesto a participar en proyectos que considerara merecer la pena. Fue un incluyente conspicuo de los jóvenes. Una de las primeras cosas que tiene que cambiar, decía allí, es la participación social y que debe comenzar con la juventud. Por eso era concurrente al Consejo del distrito, y presidía



Prof. Olav L.M. Bijvoet (Izq.) Foto durante su visita a la Argentina en 1990.
Vista parcial del óleo existente en la Unidad de Endocrinología de la Universidad de Leiden (Der.).
Ambas imágenes reflejan su estampa típica en los tiempos de investigación.

una Fundación, que como él se llamaba "María" para encarar los asuntos sociales de actualidad. Allí estuvo trabajando hasta el lunes de julio pasado.

Hay dos recuerdos más que conservo de Olav. El primero cuando me llevó a orillas de un típico dique holandés para presentarme a la persona más famosa del país. Era una pequeña escultura de un niño que con su índice derecho tapaba un hoyo en la pared. —Por este niño el país no se inunda— me dijo; sabía de la existencia de la fábula pero no de que de algún modo el niño existiera. El segundo es cuando bajamos del tren en la estación del Harlem, extrañamente diferente a las demás porque no había sido modificada desde 1945. Desde aquí se transportaba a la gente hasta los campos de concentración durante la guerra, por ello el tiempo se detuvo y el progreso cesó en este lugar, me relataba. Y así lo recuerdo irónico y profundo a la vez. Ese era Olav Bijvoet, el creador del pamidronato y del olpadronato (Figs. 1 y 2).

Emilio J. A. Roldán
Dirección Científica, Gador S. A,
Buenos Aires, Argentina
e-mail: eroldan@gador.com.ar

1. Bijvoet OL. Una vida con el bifosfonato. *Medicina (B Aires)* 1997; 57 Suppl 1: 5-9.

Tumor primario de mesenterio. Enfermedad de Castleman

La hiperplasia angiofolicular linfoide fue descrita en 1954 por Benjamin Castleman en una mujer de 40 años con una masa mediastinal de comportamiento benigno¹. Desde entonces se publicaron numerosos casos de localización mediastinal y pocos en otras localizaciones: cuello, axila, retroperitoneo y mesenterio².

Los tumores mesentéricos más comunes son secundarios de adenocarcinomas intraabdominales; los primarios son poco frecuentes, en su mayoría tumores desmoides (fibromatosis), lipomas, leiomiomas y neurofibromas³.

Presentamos el caso de una mujer de 30 años, sin antecedentes relevantes, que consulta por dolor abdominal difuso e inespecífico de varios meses de evolución. En región periumbilical izquierda se palpaba una formación indurada, redondeada, de bordes definidos, no pulsátil, y no adherida a planos profundos. El hemograma era normal y las serologías para HIV fueron negativas.

La ecografía abdominal evidenció, en el espacio latero aórtico izquierdo, un nódulo sólido con calcificación central de 60 mm. La tomografía axial computarizada mostró dicha formación en íntimo contacto con asas intestinales, presentando un realce heterogéneo difuso luego de la administración del contraste. La angio-tomografía mostró que la formación recibía una rama de la arteria

mesentérica inferior y tenía un vaso venoso arrosariado que confluía en la vena renal izquierda (Fig. 1).

Decidida la conducta quirúrgica se realizó la exéresis completa de la formación nodular incluida en el mesenterio, sin adherencias a las estructuras adyacentes. La evolución postoperatoria fue favorable y fue dada de alta al segundo día.

El nódulo resecado estaba capsulado, era de color pardo amarillento; en el examen microscópico presentaba hiperplasia linfoide folicular, vasos centrales de los folículos hialinizados y área interfolicular con proliferación vascular, tractos fibrosos y focos de calcificación. La celularidad era linfocitaria madura. Los marcadores inmunohistoquímicos fueron positivos para CD20, CD3 y CD34, y negativos para citoqueratina, vimentina y S100. Dichos hallazgos confirmaron el diagnóstico de hiperplasia angiofolicular linfoide (enfermedad de Castleman).

La enfermedad de Castleman es un desorden linfoproliferativo de etiología desconocida, caracterizado por la hiperplasia de folículos linfoides con proliferación de linfocitos maduros y/o células plasmáticas; se conoce también como hiperplasia angiofolicular nodular⁴. El tipo histológico puede ser hialino-vascular o de células plasmáticas, están descritas las formas mixtas. En el 90% de los casos es hialino-vascular². En este tipo es asintomática o con síntomas solapados e inespecíficos y tiene evolución benigna⁴. El tipo de células plasmáticas, en cambio, puede tener síntomas sistémicos, la anemia, y episodios febriles que pueden motivar la consulta y se pueden acompañar de eritrosedimentación elevada, proteína C reactiva elevada e hipergammablobulinemia⁴.⁵ La presentación más frecuente es focal o unicéntrica, en cerca del 70% mediastinal. Le siguen en frecuencia de ubicación retroperitoneo, axila, cuello y mesenterio². Silentes durante mucho tiempo, los estudios por imágenes juegan un papel preponderante en el diagnóstico. En la localización abdominal o pelviana, la presentación tomográfica más frecuente es la de una masa única, bien definida, que realza con contraste. Las lesiones < 5 cm realzan en forma homogénea y las > 5 cm en forma heterogénea, pudiendo presentar necrosis central. Se han observado calcificaciones en el 31% de los casos⁶. El tratamiento de elección y definitivo es la resección quirúrgica⁵.

Los casos de enfermedad con presentación multifocal se comportan con mayor agresividad, síntomas sisté-



micos y está descrita, si bien con baja frecuencia, la malignización. La forma histológica en estos casos es, habitualmente, la de células plasmáticas, y tiene cierta asociación demostrada con el HIV, el herpes tipo 8 (HHV8) y la enfermedad de Kaposi⁵.

La enfermedad de Castleman, aunque poco frecuente, debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de una masa abdominal o pelviana con imagen tomográfica bien definida que realza con contraste.

Federico Fossati¹, Facundo Bandrés¹, Cristo Morris¹,
Liliana Bertuzzi², Rafael Inzeo¹

¹Servicio de Clínica Quirúrgica, ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito, Avellaneda.
e-mail: federicofossati@intramed.net

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 40011. *N Engl J Med* 1954; 250: 26-30.
2. Papaziogas B, Chatzimavroudis G, Koutelidakis I, Grigoriou M, Atmatzidis K. A rare form of isolated mesenteric Castleman's disease presenting as an abdominal mass (isolated mesenteric Castleman's disease). *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 171-4.
3. Yannopoulos K, Stout AP. Primary solid tumors of the mesentery. *Cancer* 1963; 16: 914-27.
4. Saeed-Abdul-Rahman I, Al-Amri AM. Castleman disease. *Korean J Hematol* 2012; 47: 163-77.
5. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist* 2011; 16: 1316-24.
6. Meador TL, McLarney JK. CT features of Castleman disease of the abdomen and pelvis. *Am J Roentgenol* 2001; 175: 115-8.

Uveítis anterior aguda asociada al uso de ácido zoledrónico

Los bifosfonatos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, la enfermedad de Paget ósea y en las complicaciones esqueléticas de las neoplasias. Pueden administrarse en forma oral o endovenosa y se dividen en 2 clases: nitrogenados y no nitrogenados (los menos potentes). El mecanismo de acción final de ambas clases consiste en la inhibición de la resorción ósea a través de la unión a la hidroxapatita mineral del hueso, la inhibición de la función y la inducción de apoptosis de los osteoclastos. La reducción de la resorción ósea ocasiona un aumento en la densidad mineral del hueso, disminuyendo por lo tanto el riesgo de fracturas¹.

Entre los múltiples efectos adversos asociados con su uso, los más comunes son los que ocurren en el tracto digestivo aunque, infrecuentemente estos efectos pueden verse también a nivel ocular.

Una mujer de 59 años sin antecedentes patológicos consultó en agosto de 2012 por dolor lumbar de 15 días

de evolución, de aparición brusca luego de un esfuerzo, que no había cedido con antiinflamatorios no esteroideos. Al examen físico presentaba dolor a la percusión de la columna dorso lumbar y contractura de la musculatura paravertebral; el resto del examen físico fue normal. La radiografía de columna mostró fractura-aplastamiento de la primera vértebra lumbar, lesión que se confirmó con resonancia magnética nuclear en la que se observó acúñamiento del platillo superior de L1 con conservación del muro posterior. Los resultados de laboratorio incluyendo funcionalismo hepático, renal, proteinograma electroforético, metabolismo fosfocálcico y niveles de vitamina D, fueron normales. La densitometría ósea a nivel L1-L4 fue de 0.737 g, *T-score* -2.8, *Z-score* -1.7. Con estos datos se hizo diagnóstico de osteoporosis grave, iniciando tratamiento con calcio y vitamina D; y se le realizó infusión de ácido zoledrónico, 5 mg. El día posterior a la infusión presentó fiebre y síntomas *flu-like* que desaparecieron con la toma de paracetamol. Dos días más tarde comenzó con dolor y enrojecimiento en ojo derecho, por lo que fue evaluada por Oftalmología constatándose en la biomicroscopía una uveítis anterior leve, con presencia de células y proteínas en el humor acuoso, (Tyndall +1, *flare* 1+), presión ocular normal, esclera y vítreo respetados, y agudeza visual conservada. Recibió tratamiento por vía tópica con acetato de prednisolona 1%, como antiinflamatorio, asociado a sulfato de atropina 1% como ciclopléjico, evolucionando con mejoría sintomática en las primeras 24 h, y desaparición total del cuadro en 15 días.

Múltiples trastornos gastrointestinales, entre los que se encuentran náuseas, vómitos, dispepsia, esofagitis y úlcera esófago-gástrica se han relacionado al tratamiento con bifosfonatos. Otros efectos adversos menos comunes son; necrosis ósea de mandíbula, fracturas femorales atípicas, dolor músculo-esquelético grave, hipocalcemia y trastornos oculares¹.

Por otra parte, las infusiones endovenosas suelen asociarse con reacciones de fase aguda, de gravedad leve a moderada, caracterizadas por un síndrome *flu-like*, con similitud a lo que sucedido a nuestra paciente, de pocos días de duración¹.

A nivel ocular se pueden presentar conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, uveítis y keratitis².

La verdadera incidencia de complicaciones oculares no se conoce con exactitud, aunque se situaría en un rango de 0.046% al 1%, incluyendo tanto a bifosfonatos orales como endovenosos³.

Recientemente, datos de un estudio aleatorizado doble ciego placebo control de ácido zoledrónico en la prevención de fractura en mujeres postmenopáusicas osteopénicas, mostró una incidencia de 0.8% de uveítis anterior aguda (8 pacientes de 1001)⁴.

Generalmente los síntomas oculares comienzan a los pocos días de iniciado el tratamiento con los bifosfonatos

endovenosos y entre 6 y 8 semanas posteriores al uso de bifosfonatos orales; sin embargo, han sido comunicadas complicaciones oculares incluso 1 a 3 años después del comienzo del tratamiento. Estos síntomas suelen resolverse al suspender la medicación^{1, 5}.

El informe de la reaparición de uveítis después del retratamiento con pamidronato, confirmaría la relación causal entre éste y el trastorno ocular⁶, y sería una contraindicación para utilizar nuevamente la medicación.

Si bien la fisiopatología no se conoce con exactitud, se especula con que la activación de linfocitos T y la consecuente liberación de citoquinas pro-inflamatorias, sobre todo interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral α , desencadenaría una reacción inflamatoria sistémica con repercusión ocular⁴.

Nuestra paciente fue tratada por vía tópica, con muy buena evolución, sin haber presentado recaídas ni secuelas en los 18 meses posteriores a la aparición de los síntomas, no necesitando tratamiento sistémico.

En conclusión, a pesar de ser un efecto adverso infrecuente, los pacientes que van a recibir ácido zoledrónico deben ser advertidos de la posibilidad de presentar síntomas oculares a fin de consultar en forma rápida a un oftalmólogo, disminuyendo de esta forma el riesgo de complicaciones. Por otra parte, la posibilidad de reaparición de los síntomas con el retratamiento debería ser

tenida en cuenta al momento de evaluar las posibilidades terapéuticas de cada paciente.

Javier A. Cavallasca¹, Carolina Rey²

¹Sección Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital J. B. Iturraspe, ²Sistema Oftalmológico, Centro Único de Alta Complejidad, Hospital J. M. Cullen, Santa Fe, Argentina

e-mail: jcavallasca@yahoo.com.ar

1. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38: 681-705.
2. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
3. Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 455-63.
4. Patel DV, Horne A, House M, Reid IR, McGhee CN. The incidence of acute anterior uveitis after intravenous zoledronate. *Ophthalmology* 2013; 120: 773-6.
5. Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2012; 184: E431-34.
6. Ghose K, Waterworth R, Trolove P, et al. Uveitis associated with pamidronate. *Aust N Z J Med* 1994; 24: 320.

Science advances by the growth of ignorance. Being a scientist requires faith in uncertainty, finding pleasure in the mystery and learning to cultivate doubt. Forget the answers, work on the questions!

La ciencia avanza por el crecimiento de la ignorancia. Ser un científico requiere fe en la incertidumbre, encontrar placer en el misterio y aprender a cultivar la duda. ¡Olvida las respuestas, trabaja en las preguntas!

Stuart Firestein. Ignorance. How it drives science. www.amazon.es. Versión Kindle, 2012