

Sulfonilureas. Tercera parte. Su expansión y su caída

Juan Carlos Álvarez Torices

Doctor en Medicina y Cirugía. Médico de familia. Centro de Salud Eras de Renueva. León

Kalamazoo, Michigan. Octubre de 1956. En la sede de los Laboratorios Upjohn había un gran revuelo. Toda la empresa se había puesto a funcionar en una sola dirección: la **tolbutamida**. Ya tenían la licencia de los alemanes para Estados Unidos, pero solo eso. Y para hacer todo lo demás necesitaban hasta el último de los efectivos de la compañía.

De principio había dos problemas. El primero era de índole médica. Había que demostrar que el fármaco bajaba la glucemia sin producir efectos secundarios serios. Los estudios alemanes eran un tanto escuetos y, con ellos, la Food and Drug Administration (FDA) no le daría paso al fármaco ni por asomo. El segundo era de *marketing*. ¿Cómo hacer que los médicos pongan un tratamiento a unos diabéticos que no precisan insulina, a los que no tratan nunca? Había que crear una nueva cultura médica en torno a la diabetes, inexistente hasta la fecha en cualquier otro ámbito de la medicina: el tratamiento de los pacientes asintomáticos.

No había más remedio que atacar a ambos búfalos a la vez (recordemos que son americanos). Necesitaban múltiples estudios en los que se viera la disminución glucémica. Si era necesario, encargarían uno a cada servicio de Endocrinología de todos los hospitales de la Unión. Además, de esa forma, al ver estos que el azúcar en sangre bajaba empezaban a confiar en el fármaco y, de esa forma, trasladarían su experiencia al resto de sus colegas. Y, por supuesto, en manos de la empresa estaba organizar congresos y simposios sobre el tema en los mejores hoteles, con campo de golf, casino, playa y todo lo que fuera necesario para lograr una gran audiencia. Una vez allí, los integrantes de la red comercial ya se encargarían de meterles por los ojos el fármaco, con toda la parafernalia inherente a estos eventos científico-festivos. En ese aspecto los miembros de la red comercial eran buenos, pero que muy buenos.

En el asunto científico no se les debía olvidar la participación del Joslin Center de Boston. Era el ombligo de la nación en lo concerniente a la diabetes. Sabían que ya estaban trabajando con el fármaco de Lilly y que las cosas no debían

ir bien. En la competencia no se veían buenas caras. Más adelante se enterarían de que la **carbutamida** tenía un problema de aplasia medular bajando, sobre todo, los leucocitos y las plaquetas. Esto, al final, llevó a que el Laboratorio tomara la decisión de no comercializarlo en Estados Unidos (en Europa sí se haría, con la marca Nadisan®). Por ese momento y durante muchos años, Lilly se tuvo que «conformar» con ser, simplemente, uno de los grandes fabricantes de insulina del mundo.

El abordaje hacia los médicos para que pusieran un tratamiento a los pacientes que no lo tenían era algo más complicado. Sería **la primera vez** que se lograra que los galenos hicieran prescripciones de este tipo. Todavía no había llegado la época de tratar colesterolos, hipertensiones, etc. Alguien tuvo una genial idea. Se les diría que, basándose en los pacientes tratados con insulina, al bajar el azúcar en la sangre mejoraría el futuro de su retina y de sus riñones. Y, desde luego, el que bajaba la glucemia lo podían constatar con una analítica no muy costosa. Además, había que quitarles de la cabeza aquella absurda idea de las glucosurias de seguridad. Era una de las teorías de la época, que se basaba en que el diabético la producía para evitar que el exceso de azúcar dañara su organismo (es curioso que, casi 60 años después, está a punto de comercializarse una familia de fármacos que explota esta vía). Estaba claro que los pacientes mejor controlados no la tenían porque no la necesitaban, al estar casi normoglucémicos. Casi seguro que alguien del departamento médico objetó que no tenían ninguna prueba científica de que eso fuera así con este fármaco y que tardarían años en disponer de un soporte bibliográfico para tal aseveración. Pero seguro que el responsable de su sección, poniéndole la mano en el hombro y diciéndole lo importante que era para la empresa tener entre sus filas a alguien tan bien preparado como él, le recordó a quién debía que al final de cada semana hubiera un cheque en el departamento de personal a su nombre. Probablemente esta última parte de la historia se ha repetido y se repetirá muchas veces más a lo largo del tiempo, con otros medicamentos y otras farmacéuticas. ¿O

acaso no tenemos a nuestra disposición unos cuantos anti-diabéticos (y fármacos para cualquier otra patología) que no disponen de ningún respaldo científico de los efectos que producen a largo plazo?

Al final del proceso reunieron un informe de 10.580 páginas, el más abultado hasta esa fecha presentado a la FDA por una empresa farmacéutica para un medicamento. Con ello les dieron, en muy poco tiempo, la autorización. En 1957 comercializaron la **tolbutamida** bajo la marca Orinase®. En tan solo un año (1958) 320.000 del millón y medio de americanos diagnosticados de diabetes estaban en tratamiento con el fármaco. Todo un éxito comercial. Tanto era así que el Dr. Upjohn, dado el volumen de negocio del Laboratorio, decidió recoger ganancias y sacar a bolsa el 17 % de la empresa familiar. Vendió 2.410.000 acciones, a 45 \$ cada una, embolsándose la friolera de 106.450.000 \$ de hace cincuenta años. Incluso con ese dinero en el bolso seguían dirigiendo la empresa, ya que la familia seguía poseyendo el 83 % de la misma. Para tener una referencia de lo que suponen estas cifras, un Boeing 707 (el avión comercial más grande del momento) costaba 4.300.000 \$. Hoy en día, el equivalente, un Airbus A380, cuesta 320 millones de dólares. Así que basta un pequeño esfuerzo de cálculo para valorar en su punto la ingente cantidad de dinero que generó la estrategia de la empresa, a priori muy arriesgada.

No obstante, ese año no todo eran buenas noticias. La farmacéutica neoyorkina Pfizer & Co lanzaba otra sulfonilurea, la **clorpropamida**, con el nombre comercial de Diabinese®. Batiendo de nuevo otro récord, algo que ya parece habitual en este grupo farmacológico, insertó 24 páginas de publicidad sobre él en el *JAMA*, algo sin precedentes hasta el momento. Pero llegaban en segundo lugar y, comercialmente hablando, eso no es bueno. Además, visto en positivo para la Upjohn, en ocasiones no hay nada mejor que tener competencia. ¿O Coca-Cola habría llegado donde está si no existiera Pepsi? En 1961 Pfizer añadía a su catálogo la **glibencamida** (o **gliburida** en Estados Unidos), procedente también de Hoechst Alemania, a la que llamaría Glinase® (en Europa eran Daonil® y Euglucon®, aún existentes en el mercado). ¡Quién iba a decir entonces que, años después, la compañía de Nueva York compraría a la de Michigan!

El auténtico problema surgió en 1970. El *Washington Post*, yendo por delante de las publicaciones científicas propiamente dichas, plasmó los resultados del estudio del *The University Group Diabetes Program*. Este había comenzado a principios de los años 60. El análisis se realizaba tras ocho años de seguimiento. A simple vista eran demoledores y totalmente inteligibles para cualquier persona: se habían muerto un 12,7 % de los diabéticos con tolbutamida frente a un 4,9 % de los que estaban asignados al placebo. El mundo científico se enfadó sobremanera al estar los datos antes en un periódico generalista que en una publicación como el *JAMA* o *Diabetes*. Esto hizo que tanto médicos como pacientes sintieran un recelo importante hacia este grupo farmacológico. Ya se sabe, de la misma forma que, sin mucha base científica, lo que hace de positivo un fármaco de un grupo se supone que lo hacen los demás, cuando toca algo negativo también se extiende como el aceite en el agua a todo él. Según parece, en 1975, el National Institutes of Health realizó un trabajo interno que calculaba que los antidiabéticos mataban entre 10.000 y 15.000 americanos por año. Estos datos no se publicaron y el *dossier* desapareció en el maremágnum de los ficheros de la institución.

Sin embargo, en 1983 aparecieron los primeros resultados del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), donde las sulfonilureas parecen librarse de esta lacra. No obstante, la empleada mayoritariamente en el trabajo inglés era la glibenclamida. Aunque nos pese, y por muchas teorías que haya sobre la mayor seguridad de las sulfonilureas más modernas, hoy por hoy esta es el único fármaco del grupo que ha demostrado que disminuye las complicaciones macrovasculares en los pacientes diabéticos (UKPDS-80).

En 1990 cesa la comercialización de Orinase® por parte de Pharmacia-Upjohn (ambos laboratorios se habían fusionado en 1995) al vencer la patente y, con ello, se calman las aguas. Otras muchas aparecieron por el camino. Ya se sabe, se hace un poco de arte químico *et voilà*. En la actualidad, ningún laboratorio tiene interés por este grupo terapéutico. Sus patentes están agotadas y las miras de la industria van hacia otros derroteros. Únicamente Sanofi-Aventis comercializaría en 1995 la **glimepirida**, con la que, hasta hoy, se cierra la historia de las sulfonilureas.

Continuará en el próximo número.