

## Las glitazonas: otra historia interminable Dragones y farmacéuticas: la exenatida

Juan Carlos Álvarez Torices

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

### LAS GLITAZONAS. OTRA HISTORIA INTERMINABLE

Corren los años noventa. El **Dr. John L. Gueriguan** se dirigía, como todos los días, a su despacho en la Food and Drug Administration (FDA). Mientras estaba en el autobús, pensaba que, probablemente, existían pocos lugares en el mundo donde se juntara tanta ciencia y, por ende, tanta burocracia. La situación limítrofe de Maryland, donde estaba la FDA, con Washington D.C. propiciaba este hecho. Así, próximos se encontraban la Universidad Johns Hopkins, el National Institutes of Health, el National Institute of Mental Health y el Centers for Disease Control and Prevention, entre muchos otros.

Lo cierto es que a la sección de diabetes, en la que trabajaba desde hace unos años, no le faltaba trabajo. Desde que, en 1986, aprobaron la glicazida (Diamicron®), no había parado. En 1990 dieron el visto bueno a la comercialización por Bayer de un nuevo grupo de fármacos, los inhibidores de las alfa-glucosidasas, cuyo primer representante era la acarbosa. Además, ese año, por fin se acabó el «culebrón» del Orinase®, con la retirada del mismo por parte del fabricante. Por lo menos, un quebradero de cabeza que se habían quitado de encima.

Ahora, en 1994, le había tocado «bailar con la más fea». Tenía que estudiar los datos aportados por Warner-Lambert para un nuevo grupo farmacológico, las tiazolidindionas. El fármaco que querían comercializar, originario de los laboratorios japoneses Sankyo, se llamaba **troglitazona** (Rezulin®). Era un inhibidor de la ppar-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor*). Mientras tanto, otros compañeros tenían que evaluar la **metformina**, un fármaco que presentaba Bristol Myers Squibb y que llevaba comercializado en Europa ¡desde 1959! y en Canadá desde 1972. Desde luego, los había con suerte. Ni que decir tiene que la aprobaron ese año y la comercializaron en 1995 con la marca comercial Glucophage®. Algo más complicado,

aunque bastante fácil comparado con lo de él, lo tenían los que tenían asignada la **glimepirida**. Aunque de una sola administración diaria, no dejaba de ser una sulfonilurea, un grupo ya conocido. Vamos, más de lo mismo.

Finalmente se sentó en su silla. La mesa estaba llena de papeles formando una montaña interminable. El ordenador por fin arrancó. Y eso que funcionaba desde el año pasado con *Windows NT*, que sustituía a aquella «castaña» llamada *Windows 3.0*. No obstante, era lento y no evitaba algún que otro «pantallazo» azul. Por ello, para hacer pequeñas operaciones, cálculos de tasas y chi-cuadrados sencillos, él seguía empleando lápiz, papel y su vieja calculadora científica de *Texas Instruments*. Esos eran los momentos en que echaba de menos no dedicarse a la clínica. No obstante, cuando tenía estos deslices mentales, le venía a la memoria su amigo Jorge, un médico de familia español que había conocido por casualidad en un congreso. Recordaba cómo él le contaba que el papeleo que tenía que hacer era también inmenso y, además, en su mayor parte, sin ninguna razón. Tan solo para justificar que en algún lugar existía un encargado de tal o cual protocolo o programa que no valía para nada, pues no lograba resultado alguno en términos de salud, y que tenía que justificar que alguien lo había puesto allí por «libre designación». Y eso inmerso en unas consultas interminables, despachando pacientes en siete o menos minutos, a los que tenía que recetar lo menos y más barato posible. Pacientes que, en muchas ocasiones, acudían a la consulta por problemas totalmente intrascendentes, por el simple hecho de que la atención era gratuita y no tenían nada mejor que hacer. En esos momentos de intenso trabajo, por lo menos le consolaba que nunca, nunca, desearía ser un médico de familia español.

A medida que leía las pruebas aportadas sobre la troglitazona, se le abrían más puntos oscuros. Por un lado, no tenían absolutamente nada demostrado en lo referente a la reducción de la mortalidad o de las complicaciones de la diabetes. Por otro, desde que el 30 de junio de 1993 se describió el

primer caso de hepatotoxicidad (varón de 63 años que tomaba 400 mg al día durante cinco semanas), que persistió tras el cese del tratamiento, la seguridad hepática del fármaco dejaba mucho que desear. Al menos había otros cuatro casos más, y eso solo en un primer vistazo. Esto hacía que, habiendo al menos otros nueve fármacos orales más seguros, para él la troglitazona no tenía cabida en el arsenal terapéutico de la diabetes. No obstante, quería ser concienzudo, pues sabía que, para decir que no a un gigante de la industria, hay que tener todo muy atado. Se puso en contacto con Japón. En la farmacéutica Sankyo no sabían nada del problema. No era de extrañar, pues los estudios con los que trabajaba los patrocinaban los americanos y era posible que no hubieran comunicado nada a la casa madre del fármaco. Además, le daba muy mala espina que corriera el rumor de que su jefe, el Dr. Murray M. Lumpkin, tenía una cierta relación, en términos económicos, con la Warner-Lambert.

Sin embargo, sabía que eso tenía que darle igual. En el fondo se sentía como los pioneros de la institución a la que pertenecía. Tenía la obligación moral de continuar aquello que comenzó en 1937, cuando más de 100 personas murieron después de haber consumido un elixir de sulfanilamida, con sabor a frambuesa, de la S.E. Massengill Company. No habían hecho ninguna prueba con el mismo y el 70 % era dietilenglicol, altamente tóxico, cuyo único uso aprobado es el de anticongelante para motores. Como consecuencia de ese escándalo, se promulgó la «Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos» (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) de 1938, que obligaba a que todos los nuevos medicamentos fueran estudiados y aprobados por la FDA antes de ser introducidos en el mercado. Esto convertía a dicha institución en el referente en los EE. UU. y, consecuentemente, en el mundo occidental, en términos de autorización de fármacos. Y a él le tocaba ahora continuar la misión encomendada.

Por todo ello, con los datos bien archivados en un *dossier*, presentó sus conclusiones a su superior. El dictamen final era la recomendación de **NO** aprobarlo para su comercialización. Sabía que se jugaba mucho con esta decisión. Y así fue.

La FDA llamó, a través de un Comité Asesor, al fabricante. Lo representaba el Dr. Randall W. Whitcomb, que era su vicepresidente de investigación de la diabetes. En una vista, el 11 de diciembre de 1996, este declaró que las alteraciones hepáticas eran «comparables a las del placebo» en los estudios clínicos. Más tarde se sabría que se daban en un 2,2 % de los pacientes con Rezulin®, frente a un 0,6 % del grupo placebo. En el juicio que interpusieron en Texas, Missouri y Virginia Occidental, Whitcomb defendió estas declaraciones, alegan-

do que, realmente, dos números tan pequeños no son tan diferentes y que la palabra similar es un término muy amplio. También se supo que el laboratorio valoró en 1996, antes de su salida al mercado, poner la advertencia del seguimiento hepático en el prospecto. Lo desearon, ya que acarrearía una importante pérdida de ventas. Se vieron obligados a hacerlo en octubre de 1997, tras las primeras muertes por fallo hepático.

Al final, la primera fase del tortuoso camino de la troglitazona terminó con la destitución, el 4 de noviembre de 1996, del Dr. Gueriguian, propiciada por su jefe directo, el Dr. G. Alexander Fleming, ante las quejas del fabricante y, por supuesto, por la supuesta relación que unía al Dr. Fleming con ellos. Su trabajo y sus conclusiones se retiraron del *dossier* y no se presentaron en la vista del 11 de diciembre. No obstante, antes de dejar su puesto en la evaluación de la troglitazona, el Dr. Gueriguian les dijo que los estudios estaban mal diseñados, que el fármaco era hepatotóxico y que dudaba mucho que tuviera alguna utilidad para la diabetes. Dicen las crónicas que su última frase sobre el mismo a sus jefes y al fabricante fue: «Ustedes no pueden hacer brillar la mierda con palabras». Un resumen muy elocuente, conciso y descriptivo del fármaco, a la vista de lo que ocurrió después. Finalmente fue aprobado, por la vía acelerada, el 29 de enero de 1997. Ese mismo año comenzaron los estudios de dos de sus «hermanos»: la **rosiglitazona** (GSK) y la **pioglitazona** (Takeda).

Los problemas hepáticos emergieron tras su comercialización, como había previsto el Dr. Gueriguian. En diciembre de 1997, Glaxo (licenciataria para Europa), por este motivo, lo retira del Reino Unido (además de interesarle más la rosiglitazona, de la que es propietario). El 26 de marzo de 1998, el Dr. Whitcomb reconoce la toxicidad hepática a través de una carta de siete líneas al director del *New England Medical Journal*. En ningún momento lo hizo delante de la prensa, como correspondería en EE. UU. a un ejecutivo de una farmacéutica con un medicamento conflictivo.

En 1998, el **Dr. Robert I. Misbin** toma el relevo en la cruzada contra la troglitazona. Es un médico de la FDA, inicialmente a favor de su aprobación, que sospecha que Parke-Davis (ahora propietaria de Warner-Lambert) está ocultando datos sobre su toxicidad. Este año, en marzo, la FDA reconoce 43 casos de insuficiencia hepática, incluyendo 28 muertes, vinculadas a la troglitazona. No obstante, en el comité de primavera de 1999 se vota, por unanimidad, que siga en el mercado. Eso sí, se les obliga a introducir en el prospecto la necesidad de realizar más controles hepáticos. Ese año se interponen 383 demandas, por parte de particulares, frente al mismo.

Por su parte, el Dr. Misbin inicia una campaña de e-mails a todos los compañeros con los que tiene relación, exponiéndoles los problemas de la troglitazona, para solicitar su retirada. Al filtrar datos fuera de la Agencia, es amenazado con la expulsión de la FDA. Sin embargo, recibe el apoyo de los medios de comunicación, en especial de *Los Angeles Times*, donde el periodista **David Willman** publica una serie de artículos con el contenido de sus averiguaciones, que le llevan a obtener el Premio Pulitzer de periodismo de investigación en el año 2001.

Finalmente, el fármaco fue retirado del mercado en marzo del año 2000. Generó unos ingresos de 2100 millones de dólares a cambio de la sospecha de haber producido 391 muertos. Posteriormente, a Pfizer, que había comprado la Warner-Lambert ese año, le costó una cantidad cercana a los 700 millones de dólares «reparar» este desaguizado. Fue el precio que tuvo que pagar por quedarse con el «hermano guapo» del Rezulin<sup>®</sup>, el Lipitor<sup>®</sup> (atorvastatina). Una historia propia de un arma, no de un medicamento elaborado para mejorar la salud de las personas. Con todo ello, la aprobación a Novartis de la nateglinida (Starlix<sup>®</sup>) pasó totalmente desapercibida. Era un fármaco más de un grupo terapéutico ya existente (y de poca relevancia clínica).

### DRAGONES Y FARMACÉUTICAS. LA EXENATIDA

El Bronx, Nueva York, 8.00 de la mañana. El **Dr. John Eng** había cogido, como siempre, el autobús BX32, aunque un poco antes de lo habitual. Ese día, el Veterans Affairs Medical Center le parecía más grande que nunca. Es cierto que hoy se dirigía al edificio principal, un complejo de 1.663 camas y nueve plantas, en lugar de al Solomon A. Berson Research Laboratory, edificio anexo de «solo» cinco plantas, dedicado a la investigación, donde habitualmente desarrollaba parte de su trabajo. Con sus exuberantes jardines y arboledas en la cara que ofrece al río, le parecía más un hotel de vacaciones que un hospital. No era de extrañar que las Hermanas de la Caridad eligieran aquel sitio para erigir un orfanato del que, aún hoy, se conserva la capilla de «El Niño», de 1800. Luego, en 1921, la Archidiócesis vendió los terrenos a la Administración Federal, que los cedió en 1922 a la recién fundada Asociación de Veteranos de los EE. UU., que transformó aquel hogar para niños huérfanos en un hospital de enfermedades mentales que, con los años, ha pasado a ser un hospital general.

John se dirigió a la zona administrativa del complejo. Tenía una cita muy importante con los administradores de la Fundación. Se sentía tan nervioso como el día en que

hizo su examen de acceso a Harvard. Esperaba que, como en aquella ocasión, todo saliera bien. Por fin llegó. Aquella planta era distinta a las demás. Se notaba la presencia de «la gente que manda» por la madera de las paredes y el cuero en las sillas. Una amable secretaria le indicó que se sentara, pues habían tenido un imprevisto y se retrasarían un poco. Así que se acomodó y procuró relajarse.

Desde los ochenta trabaja en aquella institución. Había tenido la suerte de entrar en el laboratorio de la **Dra. Rosalyn S. Yalow (1921-2011)**, que había recibido el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977 por el desarrollo del inmunoanálisis de las hormonas peptídicas. Él, como endocrinólogo que era, estaba especialmente interesado en el campo de la diabetes. Cuando comenzó sus investigaciones sabía que pocas cosas nuevas podía obtener de ratas, cobayas y otros animales habituales en el laboratorio.

Le parecían muy interesantes los recientes estudios de los gastroenterólogos del National Institutes of Health, que habían observado una inflamación en el páncreas inducida por el veneno de algunas serpientes y lagartos. Así que, ni corto ni perezoso, se puso en contacto con un serpentario de Utah. Les solicitó una serie de muestras secas y en conserva de su catálogo. Vamos, que dio sus primeros pasos como cualquier americano que observa algo en el catálogo de los almacenes Sears y hace su pedido.

Pronto descubrió que el radioinmunoanálisis no era una buena técnica para descubrir nuevas hormonas, así que se puso a trabajar con nuevos procesos químicos. Fueron horas y horas en el laboratorio. Horas de no poder estar con su mujer y sus hijos, de no ir de vacaciones. En 1990, del lagarto de México (*Heloderma horridum*) obtuvo la que denominó exendin-3. Muy pronto comprobó que tenía una actividad vasoactiva tan importante que la descartaba para su empleo en humanos. Fue un primer «fiasco». Pero si uno quiere ser investigador debe tener asumido que los resultados negativos van incluidos en el puesto.

Tardó dos años más en descubrir la exendin-4. Esta vez se centró en el monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*). No fue su diana su veneno, sino su saliva. Este pequeño, feo y lento lagarto puede mantenerse con vida con tan solo cuatro o cinco comidas al año. Procura que estas sean lo más copiosas posible y almacena la energía en su cola. En los períodos interprandiales mantiene su páncreas parado. Claro está que cuando vuelve a comer debe ponerlo en marcha de nuevo, para lo que se vale de la sustancia diana del Dr. Eng. Comprobó que la exendin-4 tenía una actividad muy similar a la GLP-1, que estaba siendo investigada por los científicos del Massachusetts General Hospital. Como

esta, bajaba la glucemia hasta límites normales y cesaba su efecto. Ahora bien, si la GLP-1 debía ser inyectada cada hora por su escasa vida media, «su» sustancia tenía un efecto de hasta 12 horas. Todos sus resultados los publicó en *The Journal of Biological Chemistry*. Así, con la revista y un gran dossier, se presentaba hoy delante de los responsables de la Administración de Veteranos.

La suave voz de la mujer que le había indicado que se sentara le despertó de su ensimismamiento. Por fin le recibirían. La reunión fue corta. Con no muchas palabras le explicaron que la Agencia no quería la patente porque no era un tema específico de los veteranos. Que sería distinto si fuera algo dirigido a patologías propias, como las lesiones medulares, el estrés postraumático, etc. Un apretón de manos y una palmadita en la espalda dio por finalizada la entrevista. Había suspendido, y eso le había dejado perplejo.

Al llegar a casa le contó lo ocurrido a su mujer. Enseguida vieron que no podía tirar por la borda tantos años de trabajo. Era arriesgado pero le quedaba el remedio de patentarla él mismo. Con el beneplácito de su cónyuge, inició el largo y sinuoso camino de abogados y oficinas de la Administración Federal. Al final la obtuvo, en 1995, tras dejar en ello 8.000 dólares de su bolsillo. Con el certificado y el dossier anexo en sus manos, sintió la alegría de haber concluido una fase en su vida. Pero, al dejar las emociones de lado, se dio cuenta que tenía una patente que no podía desarrollar.

Era la hora de buscarle padrino a su «quinto hijo». En la industria farmacéutica nadie le abría las puertas. Todo eran buenas palabras («nos pondremos en contacto», «lo estudiaremos»), pero no había respuestas.

Septiembre de 1996. La frustración por su incapacidad para encontrarle un hogar a su exendin-4 era inmensa. Sabía que en San Francisco se iba a celebrar la reunión anual de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). No podía perder nada más que unos días y, tan solo por ir a la costa oeste, el viaje merecía la pena, aunque fueran casi seis horas de avión. Tras mandar la documentación necesaria para presentar su trabajo recibió el primer revés. Le habían admitido tan solo en póster. Los de la ADA ni siquiera pensaban que era digno de una defensa oral de los resultados. Bueno, mejor era eso que nada.

Llegó el momento. Perfectamente vestido, con su mejor traje y una corbata que le había comprado su mujer para que le trajera suerte, estaba allí, de pie, junto a un gran pliego de papel en el que había intentado resumir, de la forma más llamativa posible, el resultado de tantos años de trabajo. Se paraban de vez en cuando alguno de los congresistas. Rápi-

damente se podía adivinar que era cada uno. Trajes de 3.000 dólares a medida: endocrinólogos con una buena consulta. Chaquetas con mangas crecederas: médicos residentes. De repente se paró alguien distinto. Correctamente vestido, con porte de saber lo que hacía, miraba su trabajo como un filatélico que ha encontrado el sello de valor facial de veinticuatro centavos, color rojo y azul, en el cual aparece un avión invertido. Era Andrew Young, el jefe de fisiología de Amylin Pharmaceuticals. Enseguida entablaron conversación. Le hizo un sinfín de preguntas. Se veía que ya tenía experiencia con la GLP-1. Sin darse cuenta, estaba sentado en una mesa con Young y otros dos colegas, el presidente de la compañía y el vicepresidente de investigación, *marketing* y desarrollo empresarial. Antes de salir de la ciudad ya habían comenzado las negociaciones y Young se había puesto en contacto con Dan Bradbury, el jefe de operaciones de Amylin en San Diego, para empezar a producir toda la exendin-4 posible para así poder comenzar inmediatamente las pruebas con animales. John Eng llamó a Nueva York y le dio la buena nueva a su esposa. Le explicó que debía quedarse un tiempo más para dejar encarrilado todo el proyecto. A los pocos días se reunió con todo el quipo de Amylin. Era una empresa no muy grande. Tal vez por eso tenían una mayor capacidad de enfrentarse a ideas nuevas. Y eran eficaces. En tan solo cuatro semanas pusieron en marcha la línea de trabajo y completaron las patentes sobre el desarrollo de la sustancia. Así, en octubre, ya se trabajaba con el AC2993, nombre interno que recibió el fármaco.

Lograron completar la fase I en 1998 y en 1999 se solicitó la valoración por la U.S. Food and Drug Administration. Tal era la fe que tenían en el fármaco que, este año, aún teniendo serios problemas financieros que les obligaron a reducir su plantilla, conservaron la línea de la exenatida, pues veían en ella la supervivencia de la empresa. Tras concluir la fase II, en 2001 comunicaron en la reunión anual de la ADA que disminuía un 1 % la hemoglobina glucosilada después de 28 días de tratamiento. Esto hizo que uno de los grandes, la Ely Lilly and Company, entrara en el estudio de la molécula en septiembre de 2002, lo que supuso la inyección de 325 millones de dólares para su desarrollo. Esta vez, con la Lilly, las cosas eran algo distintas. Cuando John Eng fue a la multinacional le recibieron despacho tras despacho. Esto no era el equipo casi familiar de la Amylin. Se percibía claramente la sensación de estar dentro de un gigante.

Por fin, el 28 de abril de 2005 se aprobó para su empleo en la diabetes, eso sí, en pacientes que emplearan ya otros fármacos. Posteriormente, en 2009, también recibió la autorización como monoterapia. Desde entonces ha tenido tal éxito que, en 2010, estaba siendo empleado por 1,3 millo-

nes de americanos, y muchos de ellos ya le dan el nombre familiar de «Guilly» (contracción de Gila Monster y Lilly). Esto, junto a un coste en la calle de cerca de 200 dólares al mes, han hecho del Dr. John Eng una persona muy rica (se cree que percibe cerca del 1 % de los beneficios del fármaco).

Son curiosas dos cosas del Dr. Eng. La primera que, pese a sus ingentes ingresos, sigue trabajando como endocrinólogo clínico para la Asociación de Veteranos, que le dio la espalda a la hora de desarrollar su fármaco. La segunda, que vio por primera vez en vivo al Monstruo de Gila en el año 2006, con motivo de un programa de la BBC sobre su descubrimiento. Tanto le ha debido llamar la atención este y otros lagartos que ha creado la Fundación John Eng de Estudios de la Vida Silvestre de la División de Ciencias Biológicas, como una fuente permanente de financiación del trabajo de campo naturalista.

De momento no sabemos el futuro que le espera a este fármaco. Ya está comercializada en EE. UU. y en Europa la forma semanal (Bydureon®). Pero su historia refleja claramente cómo un espíritu luchador, una persona inteligente y con capacidad de superación de la adversidad, es capaz de sacar adelante su sueño, su trabajo, para que pueda beneficiar a los pacientes con los que trabaja en el día a día. A lo peor, con los años, cae en desuso o se retira porque aparecen efectos secundarios imprevistos o, a lo mejor, persiste en nuestro Vademécum. Pero el impulso del Dr. Eng queda ahí, para ser modelo de próximas generaciones. Y lo que está claro es que, solo por los resultados económicos, los directivos de la Administración de Veteranos que no quisieron la patente de la exenatida entrarán en la historia, junto al profesor de matemáticas que suspendió a Albert Einstein y a los responsables de la Decca que rechazaron a los Beatles porque no les veían futuro.

*Continuará en el próximo número.*