

## De nuevo, alarmas terapéuticas

J. M. Sillero F. de  
Cañete

**L**a investigación biomédica es cada vez más exigente y exigida. Exigente, en cuanto que ha de someterse a un riguroso control que, *in vitro* e *in vivo*, en el animal de experiencia y en el humano, demuestre a la vez eficacia e inocuidad, de manera que la ratio riesgo/beneficio se decante ampliamente por el segundo de estos dos parámetros. Y exigida, porque las necesidades clínicas, cada vez más perentorias en muy diversos campos de la patología, espolean sin cesar a los investigadores a la obtención de nuevos recursos terapéuticos. El campo del SIDA ha sido y es un buen ejemplo de ello, y hemos sido testigos de las quejas de algunos científicos en relación a la demasiado rápida comercialización de algunos fármacos que quizá debieron soportar más análisis en las diversas fases de su ensayo.

Sea como fuere, es lo cierto que, de vez en cuando, salta a la actualidad el anuncio malhadado de los efectos indeseables que se han comprobado en un determinado medicamento, a veces de gran relieve en el contexto terapéutico. En este momento, cobran actualidad no uno, sino dos productos de muy amplio uso: eritropoyetina y rosiglitazona.

En este Editorial nos proponemos dar cuenta del estado actual de uno y otro problema.

A. Nadie duda de los beneficios que se obtienen con la eritropoyetina, una hormona sintetizada principal -aunque no exclusivamente- en el riñón, secretada en especial en condiciones de hipoxia, y capaz de estimular de forma selectiva la proliferación y maduración de los precursores eritroides. Primero la epoetina ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y luego la darbepoetina como forma de efecto más prolongado, han ganado con facilidad y hasta brillantez áreas crecientes en procesos patológicos que tienen como denominador común una anemia refractaria a otros recursos terapéuticos más simples y específicos. Inicialmente, el campo de aplicación de ESAs (agentes estimuladores de la eritropoyesis) fue el de la insuficiencia renal en fase

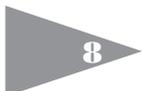
*terminal sometida a hemodiálisis, añadiéndose luego otras interesantes indicaciones, tales como mielodisplasias, cáncer, artritis reumatoide, etc.*

*En 2006, apareció en N. Engl. J. Med. un serio aviso acerca de los riesgos cardiovasculares o de tromboembolismo que pueden surgir cuando se pretenden alcanzar límites de plena normalización de Hb (13.5 g/dL o más), decididamente más frecuentes que en pacientes que se mantienen a nivel más bajo (entre 10.5 y 11.5 g/dL) (1).*

*En el último decenio de la pasada centuria, se aprobaron los ESAs en el manejo de la anemia del canceroso surgida a raíz de una tanda de quimioterapia antitumoral; diez años después (2003) vendría la primera señal de alarma, cuando en Lancet Henke y cols. (2) publicaron que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (cavidad oral, faringe y laringe), que habían recibido epoetin  $\beta$  (dosis de 300 UI/ kg 3 v.s.) mostraban menor plazo libre de enfermedad y supervivencia global respecto a otro grupo similar bajo placebo. La ratio de riesgo de progreso loco-regional entre los sometidos a EPO era de 1.69 y el de muerte precoz 1.39.*

*A este aviso se han añadido otros posteriores, como el de Leyland-Jones et al. (3) en el estudio BEST (Breast Cancer Erythropoietin Survival Trial), donde se ha evidenciado también un peor desenlace entre las pacientes que habían recibido epoetina, con la finalidad de mantener Hb en 13 g/dL. El tercer trabajo decisivo (pero no el último) corresponde al grupo de Wright (4), y alude a sujetos con cáncer pulmonar no-de-pequeña-célula, y se ha publicado como el precedente en J. Clin. Oncol., esta vez en 2007. De nuevo epoetin  $\alpha$  nos sorprende desagradablemente con un efecto adverso sobre mortalidad.*

*Una alarma en la terapia con ESAs tiene enorme repercusión, porque sin más no se pueden cuestionar o suspender preparados de tal calibre en pacientes tan necesitados de su concurso. De ahí la rápida respuesta de la FDA americana, promoviendo una reunión de su Comité Asesor de Fármacos en Oncología el 10 de mayo de 2007 (5). Las recomendaciones derivadas del mitin incluyen restricción de ESAs en cier-*



tos tipos de malignidades (cabeza y cuello, mama, pulmón -var. no microcitoma-), al menos hasta que se completen nuevos ensayos adecuados, así como redefinir el nivel de Hb por encima del cual la EPO no es recomendable; desde luego, no debe pasar de 12 g/dL, ya que cuando se ha respetado tal norma no se han producido al parecer efectos nocivos sobre morbi-mortalidad por cáncer.

No puede uno menos que preguntarse cuál es el mecanismo de inducción de este efecto proneoplásico, pero no hay respuestas firmes. Si EPO tiene una actividad directa sobre la célula cancerosa, ello obliga a admitir la existencia de receptores y la respuesta a ellos con un estímulo trófico para la célula en cuestión, cuando se administran dosis suprafisiológicas de eritropoietina. Ambos conceptos, por el momento, no parecen firmemente probados (6).

B. Rosiglitazona es un fármaco antidiabético de la familia de las tiazolidin-dionas, dentro del cual se han comercializado también troglitazona y pioglitazona. Son agonistas PPAR- (peroxisome-proliferator-activated receptor), que se ligan a nivel nuclear y activan la transcripción de genes influyentes en el metabolismo glucídico y lipídico. En el campo de la diabetes mellitus tipo 2, su principal rasgo estriba en aumentar la sensibilidad a insulina en hígado y tejidos periféricos, un concepto hoy muy ponderado, ya que la resistencia a la hormona insular está en la base de procesos tan relevantes y mortíferos como el síndrome metabólico. Eso explica que la expansión de rosiglitazona haya sido arrolladora, convirtiéndose en uno de los fármacos con mayores ventas a nivel mundial. Según Psaty y Furberg (7), durante el plazo 1999-2007, en USA se han efectuado no menos de 10 millones de prescripciones.

Leemos en N. Engl. J. Med. de 14 de Junio-2007 un primer Original titulado así: "Efecto de rosiglitazona sobre el riesgo de infarto de miocardio y muerte por causas cardiovasculares" (8). Nos plantea una cuestión muy seria, a saber: lejos de ejercer un efecto beneficioso, este antidiabético es capaz de promover patología coronaria e inducir muerte prematura en los sujetos tratados. El trabajo de Nissen y Wolski

es un meta-análisis amplio y compendia 42 ensayos, que se incluyen si cumplen dos condiciones: duración superior a 24 semanas, y uso de un grupo control que no recibe rosiglitazona.

El resultado de este meta-análisis parece concluyente: “Rosiglitazona se asocia a un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio (odds ratio, 1.43;  $p = 0.03$ ) y de significación límite para muerte por causas cardiovasculares (o. r. de 1.64,  $p = 0.06$ ). A pesar de las evidentes limitaciones del estudio, los proveedores deberían considerar los posibles efectos cardiovasculares serios de rosiglitazona en el tipo 2 de diabetes”. Hay que tener en cuenta que, aunque el aumento del riesgo pueda parecer modesto, el impacto sobre la amplia población tratada resultaría muy oneroso, de confirmarse estas previsiones.

Surgen de inmediato algunas preguntas:

—¿Cuál es el mecanismo subyacente a estos efectos adversos? Como en el caso de la eritropoyetina, no hay respuesta sólida, sólo algunas elucubraciones. Se apunta su comportamiento sobre el espectro lipoproteico del plasma, en el que induce un cierto incremento de LDL; capacidad para retener fluidos y precipitar fracaso cardiaco congestivo en sujetos susceptibles; aumento de peso; reducción (aunque sea de grado ligero) del nivel de Hb; .... Desde luego, este preparado aumenta la tasa de mortalidad en ratas en las que se ha provocado un infarto de miocardio, aunque no altere el proceso de remodelamiento (Lygate et al (9)).

La historia de las tiazolidindionas es, cuando menos curiosa y sospechosa. Ha habido preparados, como muraglitazar (10) que, por así decirlo, murieron antes de nacer, ya que en ensayos de fase 2 y 3 promovieron patología cardiovascular no deseable, incluyendo IAM. Otro, que llegó a ser fármaco de referencia en el grupo, la troglitazona, hubo de ser retirado del comercio farmacéutico por provocar raros, pero eventualmente fatales, casos de hepatitis tóxica (11). En cambio, pioglitazona, pese a sus similitudes estructurales, se muestra piadoso con nuestras arterias, y según el ensayo PROACTIVE (12) (Pros-

pective Pioglitazone Trial in Macrovascular Events) ofrece un cierto grado de beneficio en este aspecto.

*El papel fisiológico del sistema PPAR es complejo, dotado de muchas facetas, no pocas de las cuales aún desconocemos, y de ahí las sorpresas que de vez en cuando nos proporciona.*

*—¿Qué criterio seguir para admitir un nuevo fármaco antidiabético? ¿Basta simplemente con que reduzca el nivel glicémico y la Hb glicosilada? Porque este requisito lo cumple bien rosiglitazona y ahora está fuertemente cuestionada. Es lo más probable que haya que contemplar más en los ensayos previos a la admisión el comportamiento frente a las diversas complicaciones de la diabetes, en especial macroangiopatía, porque ella (y no el simple perfil glicémico) se responsabiliza de una buena parte de la pesada carga que este disturbio metabólico comporta. El ejemplo de torcetrapib (13), un inhibidor de la proteína de transferencia del colesterol esterificado, ponderado por su capacidad para elevar la lipoproteína HDL y ahora desacreditado, es extrañamente paralelo al de rosiglitazona.*

*Incluso, los estudios postcomercialización en nuevos fármacos se imponen.*

*Concluimos como empezábamos: la investigación biomédica es un arma poderosa frente a la enfermedad. Pero como tal, tiene doble vertiente; de nuevo surge la disyuntiva de ciencia para el bien y ciencia para el mal.*

1. KHURI, FR.- Weighing the hazards of erythropoiesis stimulation in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356:24:2445-2448.
2. HENKE, M; LASZIG, R; RÜBE, C; et al.- Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003. 362:1255-1260.
3. LEYLAND-JONES, B; SEMIGLAZOV, V; PAWLICKI, M; et al.- Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J. Clin.Oncol.* 2005. 23:5960-5972.
4. WRIGHT, JR; UNG, IC; JULIAN, JA; et al.- Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J. Clin. Oncol.* 2007. 25:1027-1032.
5. *Oncology drugs advisory committee.-* Continuing reassessment of the risks of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) administered for treatment of anemia associated with cancer chemotherapy. Rockville: MD. *Food and Drug Administration.* May, 10, 2007.
6. HENKE, M; MATTERN, D; PEPE, M; et al.- Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J. Clin. Oncol.* 2006. 24:4708-4713.
7. PSATY, BM; FURBERG, CD.- Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356:24:2522-2524.
8. NISSEN, SE; WOLSKI, K.- Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. Med. J.* 2007. 356:2457-2471.
9. LYGATE, CA; HULBERT, K; MONFARED, M; COLE, MA; et al.- The PPARgamma-activator rosiglitazone does not alter remodeling but increases mortality in rats post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2003. 58:632-637.
10. NISSEN, SE; WEISS, NS; TOPOL, EJ.- Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 of diabetes mellitus. *JAMA.* 2005. 294:2581-2586.
11. SILLERO EDE CAÑETE, JM.- Tiazolidinonas y diabetes. *Atalaya Médica (i). Inst. Est. Gien.* Pags. 128-136. Jaén, 2005.
12. DORMANDY, JA; CHARBONNEL, B; ECKLAND, DJ; et al.- Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROACTIVE Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2005. 366:1279-1289.
13. NISSEN, SE; TARDIF, J-C; NICHOLLS, S; et al.- Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356:1304-1316.