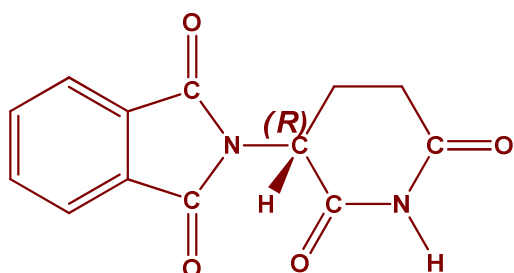


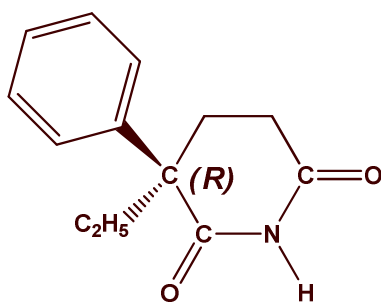
GRÜNENTHAL PIDE PERDÓN A LA VÍCTIMAS DE LA TALIDOMIDA



TALIDOMIDA

2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

**C₁₃H₁₀N₂O₄
258,23g/mol**



GLUTETIMIDA

(R)-3-etil-3-fenilpiperidina-2,6-diona

C₁₃H₁₅NO₂ (217,26g/mol)

Ha transcurrido medio siglo desde la [tragedia de la Talidomida](#). Y solo ahora, tanto tiempo después, concretamente el viernes, 31 de agosto de 2012, [Harald Stock](#), jefe ejecutivo de [Grünenthal](#) pidió oficialmente disculpas a las víctimas y sus familias.

La exculpación se produjo en el acto de inauguración de una estatua de bronce que representa a un niño sin miembros, durante un discurso que *Harald Stock* pronunció en la ciudad *Solberg* (en *Lander de Renania*), donde se asienta la Compañía Farmacéutica *Grünenthal*, fabricante de la *Talidomida*.

En su discurso lamentó no haber encontrado la manera de disculparse personalmente de cada una de las víctimas y sus familias durante el último medio siglo. “Hemos permanecido callados durante cincuenta años; y pedimos disculpas por ello”. “Rogamos que consideren nuestro prolongado silencio, dijo a los afectados presentes en la inauguración, como un signo del choque emocional que su destino nos ha causado” ([texto traducido al inglés desde la página web de Grünenthal](#)).

Harald Stock afirmó que *Grünenthal* había llevado a cabo todos los estudios posibles que podían realizarse en base al conocimiento científico de la década de 1950, cuando se comercializó la *Talidomida*.

Sin embargo, los afectados, la mayoría en la quinta década de su vida, sus familias y los grupos que los representan afirman que se ha hecho muy poco por conocer las causas de los efectos teratógenos causados por la *Talidomida*; al mismo tiempo que expresan sus quejas por las bajas compensaciones recibidas.

Talidomida y Grünenthal

Freddie Astbury, de 53 años, que nació sin brazos ni piernas, portavoz de [Thalidomide-U.K. Agency](#), que representa a casi 500 supervivientes británicos con graves secuelas causadas por el fármaco que tomaron sus madres durante sus embarazos, afirmó que las compensaciones recibidas por el Gobierno y los Distribuidores de la *Talidomida*, fueron claramente insuficientes. “Agradecemos las disculpas, pero “somos personas en la quinta década de nuestra penosa existencia, con terribles discapacidades; y precisamos adaptaciones en todos los aspectos de nuestra vida diaria; y todo ello cuesta dinero; mucho dinero. Y es de esto de lo que tenemos que hablar. A ninguno de nosotros se nos preguntó si queríamos nacer con tales deformidades”.



Mientras algunos consideran pura casualidad, otros ven interesado oportunismo, hacer coincidir esta declaración de exculpación con la celebración de los [Juegos Paralímpicos en Londres](#).

En la actualidad (año 2012) se está tramitando en Australia

una demanda judicial para compensar a las víctimas de la *Talidomida* por valor de decenas de millones de dólares.

UNA REVISIÓN HISTÓRICA

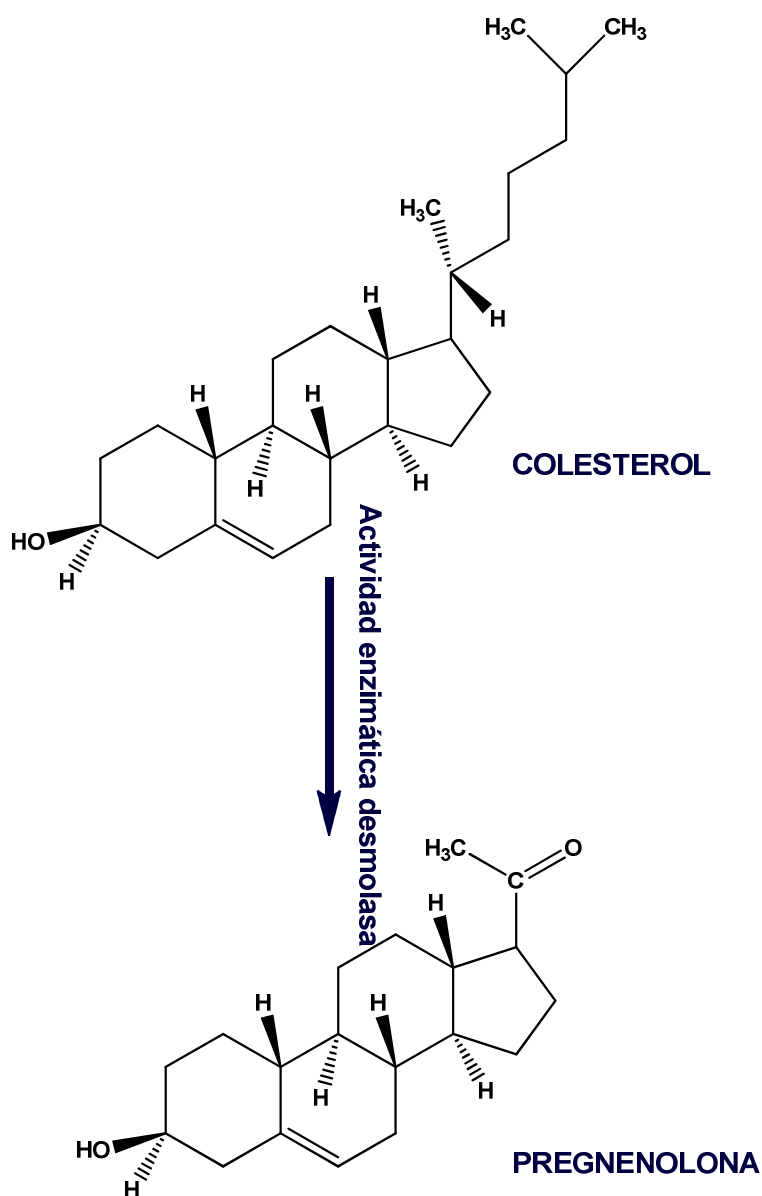
Para entender cómo se descubrió la *Talidomida* hemos de remontarnos a los barbitúricos, cuya época comenzó tras la síntesis del ácido barbitúrico por *von Baeyer* en el año 1864. El término “barbitúrico” se debe, según algunos, a que la síntesis del compuesto se logró el día de Santa Bárbara; pero otros afirman que fue en honor de una de las colaboradoras de *Baeyer*, llamada Bárbara.

Los numerosos derivados del ácido barbitúrico se usaron ampliamente como fármacos hipnótico-sedantes, pero también fueron muy utilizados, generalmente con éxito, con fines suicidas, debido a su estrecho “índice terapéutico”.

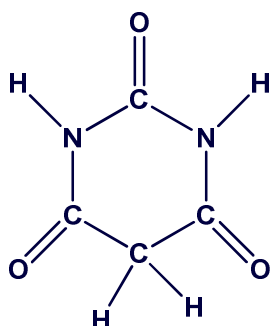
En el año 1952, el equipo de investigación dirigido por *Tagmann*, entonces adscrito a los laboratorios *Ciba* en Basilea, Confederación Helvética, comunicó la síntesis de un

Talidomida y Gr \ddot{u} enthal

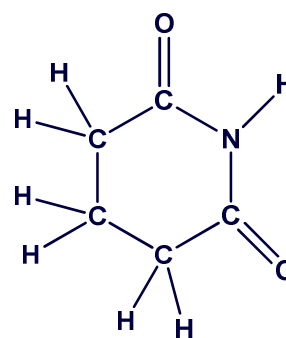
potente hipn \acute{o} tico con estructura de *dioxotetrahidropiridina* denominado *glutetimida*. Un derivado de la *glutetimida* (*aminoglutetimida*) se comercializ \acute{o} en el a \acute{n} o 1960 como antiepil \acute{e} pico, ya que este compuesto, a diferencia de la *glutetimida*, mostr \acute{o} ser un poderoso anticonvulsivo, a la vez que un d \acute{e} bil hipn \acute{o} tico-sedante. El f \acute{a} rmaco se retir \acute{o} en el a \acute{n} o 1966, tras comunicarse varios casos de [enfermedad de Addison](#) iatrog \acute{e} nica al uso del medicamento. *Ralph Cash*, pediatra del *Sinai Hospital* de *Detroit, Michigan*, Estados Unidos, dio a conocer el primer caso en una ni \acute{n} a tratada con *aminoglutetimida* desde su comercializaci \acute{o} n en el a \acute{n} o 1960. *Cash* demostr \acute{o} as \acute{i} mismo que la *aminoglutetimida* inhibe la actividad enzim \acute{a} tica tipo *desmolasa*. Esta reacci \acute{o} n enzim \acute{a} tica transforma el colesterol en pregnenolona, etapa clave en la bios \acute{i} ntesis de hormonas esteroides.



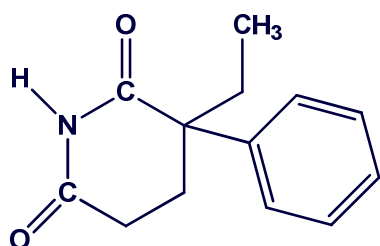
Talidomida y Gr \ddot{u} enthal



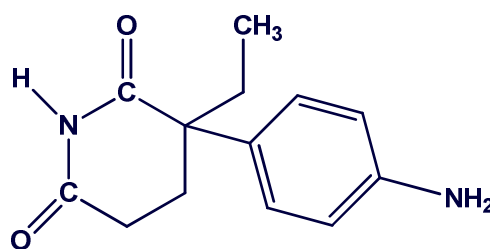
Ácido barbitúrico



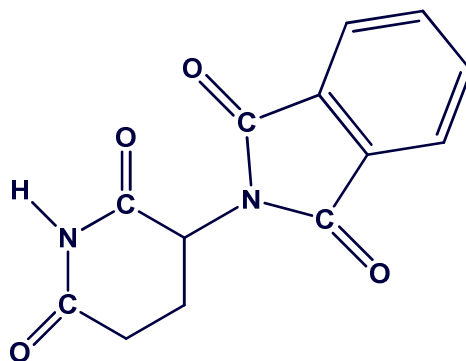
Dioxotetrahidropiridina



GLUTETIMIDA



AMINOGLUTETIMIDA



TALIDOMIDA

Este efecto se quiso aprovechar y, de este modo, se ensayó la *aminoglutetimida* en el tratamiento de pacientes con la [enfermedad de Cushing](#), bajo el presupuesto intelectual de limitar la excesiva producción de esteroide, pero estos intentos fracasaron.

A comienzos de la década de 1970, se comenzó a ensayar la *aminoglutetimida* en el tratamiento de mujeres con [cáncer de mama](#) metastásico, asociado a *dexametasona*, al objeto de compensar el déficit de cortisol causado por la *aminoglutetimida*.

En los años de postguerra de la [Segunda Guerra Mundial](#) (1939-1945), el equipo de investigación de *Wilhelm Kunz* trabajaba en la síntesis de péptidos sencillos necesarios para la producción antibiótica, cuya escasez en aquellos años era un grave problema en

Talidomida y Grünenthal

la entonces República Federal de Alemania. Uno de los subproductos de su investigación fue estudiado a su vez por *Herbert Keller*, a la sazón farmacólogo de *Chemie Grünenthal*, entonces una pequeña empresa alemana creada tras la Segunda Guerra Mundial. *Keller* estableció que este subproducto de las investigaciones del equipo de *Wilhelm Kunz* era un análogo de la *glutetimida*. Se sintetizaron una serie de derivados de este compuesto, como potenciales fármacos hipnóticos. De todos ellos, la *Talidomida* pareció el mejor hipnótico-sedante, dado que no abolía la actividad refleja en animales experimentales (un *test* de laboratorio para todos los fármacos que deprimen la actividad cerebral. Tras estudiarlo en ratones, ratas, cobayas y conejos, se lo consideró un fármaco sedante “de notable seguridad”.

Chemie Grünenthal propuso la venta de su nuevo fármaco a varios fabricantes en todo el mundo quienes lo comercializarían con sus propios nombres registrados.

Talidomida se introdujo en el mercado farmacéutico alemán (en la entonces República Federal de Alemania) en el año 1956.

Ya en noviembre del año 1961, *Widukind Lenz*, un pediatra de Hamburgo, alarmó a la comunidad científica acerca del notable incremento de niños con [focomelia](#) atendidos en diez clínicas del norte del país. Estos niños tenían muñones en lugar de miembros normales. Pronto el gran aumento de la incidencia de nacimientos de niños con focomelia fue atribuido a la toma de *Talidomida* por las madres de estos niños durante el primer trimestre de sus embarazos. Los primeros reportajes sobre los efectos teratógenos de la *Talidomida* se publicaron en un diario alemán, forzando al fabricante a retirar el medicamento. Con la *Talidomida*, como con la mayoría de los medicamentos comercializados hasta entonces, no se llevaban a cabo estudios de teratogenicidad.

Cuando se retiró la *Talidomida*, no menos de 3.000 niños con graves deformidades habían nacido, no solo en Alemania, también en Gran Bretaña, y algunos otros países.

En [España, el retraso en la autorización del medicamento](#), hizo que se produjeran muy pocos casos, sobre todo de madres que conseguían el fármaco allende la frontera.

En Estados Unidos, todos los casos fueron consecuencia de los ensayos clínicos, ya que el medicamento jamás llegó a comercializarse, gracias a que [Frances kelsey](#), entonces en la *FDA* ([Food and Drug Administration](#)) consideró que los datos acerca de la seguridad del fármaco eran insuficientes.

Talidomida y Grünenthal

Por aquel entonces, en la mayoría de los países, los gobiernos, a través de sus Ministerios de Sanidad, no intervenían en la autorización de nuevos medicamentos. La Legislación era muy laxa al respecto. La tragedia de la *Talidomida* cambió todo de modo radical. Incluso en Estados Unidos, se potenció a la *FDA* que ha conseguido de este modo ser un referente mundial a la hora de autorizar el uso de nuevas moléculas como medicamentos.

CONSECUENCIAS DE LA TRAGEDIA DE LA TALIDOMIDA

El ultraje de la Talidomida estimuló el desarrollo de políticas encaminadas a un mayor control de los medicamentos.

En Estados Unidos se aprobó en el año 1962 una Enmienda a la [*Food, Drug and Cosmetic Act*](#), en base a la cual se impelía a la *FDA* (*Food and Drug Administration*) a aumentar las exigencias antes de autorizar un nuevo medicamento; y, además, se obligaba a los fabricantes a comunicar cualquier efecto adverso inesperado de sus productos una vez comercializados. La [*US National Academy of Sciences*](#) revisó retrospectivamente los aproximadamente 7.100 productos que la *FDA* había autorizado, retirándose por ineficaces alrededor de dos de cada tres de ellos.

En otros muchos países se modificó también la Legislación en relación a los medicamentos, haciendo hincapié en los estudios previos a la aprobación, en detrimento del seguimiento y comunicación, bastante aleatoria, de los efectos perniciosos de los mismos con posterioridad a su introducción en el Mercado Farmacéutico.

En Gran Bretaña, donde los casos de malformaciones causados por la *Talidomida*, también habían sido importantes, la actitud del gobierno fue mucho más ambigua, al objeto de no perjudicar a su poderosa industria farmacéutica. Se creó el [*Committe of Safety Drugs*](#) (*CDS*) en el año 1964, solicitando la colaboración voluntaria de los fabricantes de fármacos para que comunicasen cualquier reacción adversa de sus medicamentos, pero evitándose medidas restrictivas sobre la industria farmacéutica. Además, la información que los fabricantes de fármacos suministrasen al *CDS* sería tratada de manera confidencial. Durante el primer año desde la creación del *Committe of Safety Drugs*, los fabricantes de fármacos enviaron 600 alegatos para nuevos medicamentos; rechazándose solo unas pocas solicitudes.

Talidomida y Gr \ddot{u} enthal

Todas estas iniciativas condujeron al establecimiento en el a \acute{n} o 1968 del [WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring](#), un centro dependiente, como su nombre indica, de la Organizaci3n Mundial de la Salud con sede en *Uppsala* (Suecia), que recibe y estudia las comunicaciones de los potenciales efectos adversos de medicamentos.

La creaci3n de Centros de Farmacovigilancia (estatales, locales e incluso intrahospitalarios) tienen su origen en la amarga historia de la *Talidomida*.

TALIDOMIDA EN LA ACTUALIDAD

Los efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores de la *Talidomida* mantienen su vigencia como medicamento en algunas indicaciones, la mayor \acute{a} de tipo dermatol3gico. De este modo, la *Talidomida* es efectiva en el tratamiento de:

- 1.- Eritema nodoso en la enfermedad de *Hansen*.
- 2.- Estomatitis aftosa.
- 3.- Enfermedad de *Behçet*
- 4.- Lupus eritematoso (discoide o sist3mico).
- 5.- Prurito debido a uremia.
- 6.- Pr \acute{u} rigo.
- 7.- Sarcoidosis.
- 8.- Histiocitosis de c3lulas de *Langerhans* en adultos.
- 9.- L \acute{i} quen plano.

Talidomida tiene tambi3n efectos antineopl3sicos que son consecuencia de su acci3n anti-angiog3nica e inductora de la apoptosis por bloqueo de la fase G $_1$ del ciclo celular. Los procesos tumorales en los que se ha usado *Talidomida* incluyen: mieloma m \acute{u} ltiple, glioblastoma multiforme, carcinoma renal y melanoma maligno.

El mecanismo que subyace en los efectos terap3uticos en las distintas patolog \acute{a} as dermatol3gicas citadas es, hasta donde se conoce, el siguiente: *in vitro*, inhibe la quimiotaxis leucocitaria y la fagocitosis por monocitos y leucocitos polimorfonucleares. Tambi3n se inhibe la s \acute{i} ntesis del Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α , de su acr3nimo en ingl3s), efecto que es consecuencia de una degradaci3n m \acute{a} s r \acute{a} pida del ARN mensajero que codifica la s \acute{i} ntesis del TNF- α .

Talidomida y Grünenthal

Así mismo, la *Talidomida* aumenta la síntesis de las interleucinas 4 y 5 (IL-4 e IL-5), factores trópicos para los linfocitos T coadyuvantes (células T-*helper*). Al mismo tiempo inhibe la síntesis de interferón- γ .

Los efectos teratógenos son probablemente consecuencia de la inhibición de la angiogénesis (ver epígrafe siguiente en este mismo texto).

Existen pruebas con elevado grado de certidumbre acerca del aumento de la angiogénesis en el mieloma múltiple; así como de la relativa eficacia de la *Talidomida* en el mieloma refractario.

Talidomida es un racemato (mezcla equimolar de los dos enantiómeros, **R** y **S**). El enantiómero **R**, es responsable de su efecto hipnótico-sedante; mientras el enantiómero **S** parece ser responsable de sus acciones inmunomoduladoras y teratógenas.

MECANISMO DE LOS EFECTOS TERATÓGENOS DE LA TALIDOMIDA

La *Talidomida* da lugar a resorción fetal, pero se desconoce si este hecho es un efecto primario del fármaco o secundario a otra anomalía fetal.

El daño causado por el fármaco en distintos tejidos parece ser función de la distinta permeabilidad al fármaco (estudios en necropsias).

Estudios experimentales realizados en ratas muestran que las anomalías en los centros de osificación están relacionadas con el desarrollo anormal de los huesos largos. Así mismo, el examen radiográfico llevado a cabo en 92 niños con deformidades debidas a la *Talidomida*, evidenciaron cambios articulares que remedan a los observados en la neuropatía de *Charcot* en adultos. Se infiere de estos hallazgos que la *Talidomida* causa una neuropatía sensorial embrionaria. Esta hipótesis también explicaría otras malformaciones viscerales observadas.

Talidomida prolonga el tiempo de supervivencia de los homoinjertos en ratones, debido muy probablemente a un efecto de inmunosupresión consecuencia del retraso, o la inhibición, en la aparición de inmunoblastos en los nódulos linfáticos regionales.

Recordar que el feto es inmunogenéticamente, un homoinjerto; y el aborto temprano es un rechazo. La *Talidomida* puede actuar, pues, previniendo el aborto espontáneo, permitiendo que fetos con graves daños puedan seguir desarrollándose. Esta teoría por sí sola, no logra explicar los efectos teratógenos. Y ello es así por dos razones. De un lado, el índice de abortos espontáneos entre las mujeres que tomaron *Talidomida*

Talidomida y Grünenthal

debería ser más bajo en relación a una población comparable. Esta circunstancia no fue observada, hecho que se explica porque la *Talidomida* tiene un efecto deletéreo sobre la implantación del blastocito en el útero. Por otra parte, *Talidomida* también da lugar a efectos teratógenos cuando se administra a conejos machos antes de la cópula.

También se ha propuesto que la *Talidomida* se acumula en el sistema nervioso del embrión, actuando como un potente tóxico que bloquea los impulsos nerviosos necesarios para las etapas organogénicas del desarrollo embrionario.

Otras teorías postulan que la *Talidomida* interfiere con la acción de vitaminas del grupo B, pudiendo causar polineuropatías fetales que interfieran con el desarrollo embrionario.

En cualquier caso, no existe un modelo coherente que permita explicar los gravísimos efectos teratógenos causados por este medicamento hace ahora cincuenta años.

Zaragoza, 8 de septiembre de 2012

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza