

RESURGIMIENTO DE UN MEDICAMENTO MALDITO



Para la mayoría de la gente *alfa-N-ftalimido-glutarimida* no significa nada. No así cuando se menciona la forma apocopada de este nombre, **Talidomida**. Ha transcurrido más de medio siglo, y los niños que nacieron con graves malformaciones tras la toma del medicamento por sus madres durante su gestación, hoy casi ancianos, son un ejemplo todavía vivo de los riesgos asociados a la laxitud de la regulación farmacéutica.

La *Talidomida* se sintetizó primero en Suiza en 1953 por los entonces laboratorios *Ciba*; y un año después, 1954, por la farmacéutica alemana (entonces República Federal de Alemania) *Chemie Grünenthal*. La empresa germana comercializó el fármaco a partir del 1 de octubre de 1957. Se promocionó por sus propiedades sedantes, como una alternativa más segura que los barbitúricos, prescritos entonces como sedantes e hipnóticos. En aquella época todavía no se habían desarrollado las benzodiazepinas. De hecho se afirmaba que *Talidomida* remedaba un sueño parecido al fisiológico. Se consideró un medicamento seguro por dos razones: las sobredosis, accidentales o deliberadas, no eran mortales (a diferencia de los barbitúricos, muy usados con fines suicidas); y además, no parecía dañar a las crías de hembras animales preñadas, al menos las especies animales usadas entonces de modo rutinario en experimentación animal (ratas, ratones y cobayas). Esta segunda razón fue determinante para que se *recomendase* como sedante y antiemético (anti-nauseoso) para prevenir las náuseas y vómitos durante los primeros meses de gestación.

Chemie Grünenthal comenzó a vender *Talidomida*, bien directamente o a través de licenciarios, en unos 40 países de todo el mundo. Se comercializó con diversos nombres de fantasía: *Contergan*®, *Distaral*®, *Softenon*®, *Neurosedyn*®, *Telargan*®, *Sedalis*® y *Kevadon*®.

El 18 de noviembre de 1961, *Widukind Lenz*, un genetista y pediatra de Hamburgo (entonces República Federal de Alemania) dio a conocer a la comunidad científica un notable incremento del número de casos de focomelia (unas rarísimas alteraciones en recién nacidos) atendidos en las clínicas del norte del país. Estos niños tenían muñones en lugar de miembros. Enseguida se estableció una relación causal entre los casos de focomelia y la toma de *Talidomida* por sus madres durante el embarazo. Se supo que en determinadas situaciones incluso una única dosis era suficiente para engendrar un niño con gravísimas deformidades.

Apenas un mes después de la comunicación de *Widukind Lenz*, un obstetra australiano, *William McBride* dio cuenta de hechos similares en la lejana Australia.

El número de casos creció tan deprisa que muchos países prohibieron el medicamento antes de finalizar ese año, 1961. Entonces, el número de niños nacidos con terribles deformidades era de alrededor de 10.000, sobre todo en Europa, Asia y Oriente Medio, donde el fármaco se prescribía con frecuencia.

Un estudio detallado de las historias clínicas de los niños afectados estableció que las deformidades fetales ocurrían cuando las embarazadas usaban el fármaco entre los días trigésimo quinto y cuarenta y nueve tras su última menstruación. Durante estos días, una única dosis de *Talidomida* podía desencadenar una toxicidad fetal (*teratogenicidad*) que se manifestaba como focomelia (ausencia brazos y/o piernas, con las manos y pies saliendo prácticamente del tronco a modo de muñones); pero también ausencia de pabellones auditivos, defectos del paladar y malformaciones esofágicas y gastrointestinales. Aproximadamente el 40% de los recién nacidos afectados fallecían durante el primer año de vida.



En Estados Unidos, el fabricante farmacéutico *William S. Merrell* (más adelante *Merrell Dow*) obtuvo la licencia para comercializar *Talidomida* con el nombre registrado de *Kevadon*®. El Organismo regulador de alimentos y fármacos norteamericano (*Food and Drug Administration*) recibió la solicitud de autorización en septiembre de 1961. *William S. Merrell* había almacenado ingentes cantidades de *Kevadon*® en espera de la autorización de comercialización. Simples trámites burocráticos. Por suerte, el informe técnico cayó en manos de *Frances Oldham Kelsey*, a la sazón una joven médico de familia recién contratada para trabajar en las

oficinas de la *Food and Drug Administration* en *Washington*. Lejos de comportarse de modo timorato, a la manera de una burócrata, como se esperaba de ella, exigió al fabricante información complementaria antes de firmar su conformidad. *William S. Merrell* respondió a su solicitud. Sin embargo, los informes enviados no conformaron a la Dra. *Kelsey*, que exigió más datos. El poderoso *William S. Merrell* protestó airadamente a los responsables de la Agencia (superiores jerárquicos de la Dra. *Kelsey*). ¿Cómo una joven podía bloquear en los almacenes toneladas del fármaco con enormes pérdidas económicas? Este retraso fue trascendental. A finales del año siguiente, 1961, los informes recibidos de Europa eran alarmantes.

La autorización de medicamentos es, hoy día, una enorme responsabilidad. Pero a mediados del siglo XX, antes de la amarga experiencia de la *Talidomida*, era poco más que un trámite burocrático.



La actitud valiente, casi heroica teniendo en cuenta sus circunstancias, de *Frances Oldham Kelsey*, fallecida en agosto de 2015, le hizo merecedora de la más alta condecoración civil de Estados Unidos: fue la «Vigésima Heroína» de Estados Unidos, reconocimiento entregado por el entonces Presidente *John Fitzgerald Kennedy*. Un día antes de su óbito, ya muy enferma, la Dra. *Kelsey* recibió la «Orden de Canadá», entregado en casa de su hija, con quien vivía, en Ontario, Canadá, su país natal.

Frances Oldham Kelsey siempre insistió que su reconocimiento debía ser compartido con dos colegas, *Oyram Jiro*, farmacólogo, y *Lee Geismar*, químico, quienes le apoyaron en su valiente decisión.

En Estados Unidos se produjeron muy pocos casos de malformaciones, todos ellos debidos a la entrega directa del medicamento por el laboratorio a alrededor de 1.000 médicos. Las muestras del fármaco se entregaban teóricamente con fines de investigación, si bien se hacía con fines promocionales. Cuando se supo de los gravísimos riesgos, se intentaron recuperar todos los envases de *Kevadón*® que el laboratorio había distribuido entre los médicos. Aun cuando se actuó con diligencia, diecisiete niños nacieron con deformidades.

La tragedia de la *Talidomida* cambió la visión acerca de los riesgos asociados a la toma de medicamentos de uso humano, no solo en Estados Unidos, sino en todo el mundo. Se establecieron protocolos de actuación que priorizaron la protección de la población frente a los conflictos de intereses de médicos, políticos e industria farmacéutica.

Una de las consecuencias de la nueva política en materia de medicamentos fue la retirada del mercado farmacéutico de un gran número de fármacos de eficacia muy dudosa, nunca demostrada.

En España se produjeron muy pocos casos, la mayoría a partir de envases de fármaco conseguidos allende las fronteras.

La creación de los sistemas de *farmacovigilancia* es una consecuencia de la tragedia de la *Talidomida*.

El 31 de agosto de 2012 *Harald Stock*, a la sazón 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 en la ciudad de *Solberg* (Renania, Alemania), sede de la fábrica *Chemie Grünenthal*. En su discurso se refirió al silencio que la compañía farmacéutica mantuvo durante cincuenta años, pidiendo perdón por el dolo causado involuntariamente. *Harald Stock* justificó a sus antecesores afirmando que el laboratorio había realizado todos los estudios clínicos posibles en base a los conocimientos disponibles en la década de 1950. Algunos quisieron ver oportunismo al hacer coincidir estas explicaciones con la celebración de los Juegos Paralímpicos de Londres. La mayoría de las asociaciones de afectados se han quejado siempre de las bajas compensaciones recibidas.

Cualquiera pensaría que la *Talidomida* se convertiría en un medicamento maldito, una ignominia de la farmacología. Sin embargo, no ha sido así. La investigación, como tantas veces sucede, supo sacar provecho de la desgracia.

Los efectos deletéreos sobre el desarrollo fetal podrían tener aplicación clínica frenando el desarrollo tumoral. Se infirió que el rápido crecimiento de los tejidos y órganos del feto podría guardar alguna similitud con el crecimiento descontrolado de los tejidos tumorales. Se llevaron a cabo algunos estudios clínicos, con escasos resultados. Y la *Talidomida* cayó en el olvido por segunda vez, las siguientes tres décadas.

Durante los años de ostracismo de la *Talidomida* se produjeron algunas interesantes observaciones: en el año 1964, *Jacob Sheskin*, un médico israelí probó la *Talidomida* en un eritema nudoso en enfermos de lepra. La *Talidomida* se utilizó como último recurso para aliviar el prurito (picor) extremo del paciente. La *Talidomida* resolvió el picor del paciente a los tres días de tratamiento. Cuando se interrumpió la administración de *Talidomida* el enfermo leproso volvió a padecer un insoportable picor; y éste se

solucionó reinstaurando el tratamiento. Otras experiencias con similares resultados fueron determinantes para que la Organización Mundial de la Salud autorizase el empleo de la *Talidomida* en el tratamiento del eritema nodular en pacientes con lepra ([enfermedad de Hansen](#)).

La *Talidomida* tiene acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Consiguientemente ha comenzado a usarse en un creciente aunque limitado número de indicaciones, desde el Síndrome de *Behçet*, las úlceras bucales causadas por la inmunosupresión en VIH positivos, sarcoma de *Kaposi*, [enfermedad de Crohn](#), y otras enfermedades infrecuentes. Para estas indicaciones, la *Talidomida* se prescribe bajo criterio de «uso compasivo».



Con este fin, Estados Unidos lo importaba de fabricantes sudamericanos de dudosa fiabilidad. Esta circunstancia determinó que la *Food and Drug Administration* autorizase la comercialización de la *Talidomida* en 1998 para el tratamiento del eritema nudoso de origen leproso. Aun cuando su indicación es muy específica, los médicos la prescriben en otras enfermedades. No obstante existe un programa (*STEPS*, de *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*) que vigila que no pueda administrarse la *Talidomida*

mujeres encinta ni en edad de procrear. Todavía más: la *Talidomida* ha servido de punto de partida para el desarrollo de un importante medicamento anticanceroso,

[Lenalidomida](#).

He aquí un paradigma de cómo al cabo de los años, el fármaco *Talidomida* ha hallado la otredad de sí mismo.

Zaragoza, 3 de octubre de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza