

Talidomida, contextos históricos y éticos

Thalidomide, historical and ethical contexts

José Ángel Chávez Viamontes^I, Judith Quiñones Hernández^{II}, Oscar Bernárdez Hernández^{III}

- I. Especialista de I Grado en Embriología. Master en Ciencias. Profesor Asistente. UCM-C. E mail: jchavez@iscmc.cmw.sld.cu, Tel: 0152 338661, Móvil: 0152 404003.
- II. Especialista de I Grado en Farmacología. Master en Ciencias. Profesor Asistente. UCM-C.
- III. Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Master en Ciencias. Profesor Instructor. Hospital Municipal de Nuevitás.

RESUMEN

A finales de la década del 50, en Europa, Australia, Japón y varios países africanos, la talidomida provocó más de 10 000 casos de defectos congénitos en hijos de madres que la consumieron durante el embarazo. En 1962, es retirada del mercado. Tres décadas después, se reivindica su prescripción en el manejo de enfermedades de pronóstico desfavorable. Sus propiedades antiangiogénicas e inmunorreguladoras la hacen diferente al fármaco de los años 50 en gran medida. A pesar de poseer las mismas propiedades farmacológicas y riesgos teratogénicos, la molécula talidomida tiene otras las indicaciones, dosis, campos de aplicación y condiciones legales de uso. Esta revisión tiene como objetivo reseñar los contextos históricos y éticos que

condicionaron la proscripción de la talidomida a principios de los años 60, así como las actuales condiciones clínicas en que se usan o ensayan actualmente sus efectos terapéuticos.

Palabras Clave: Talidomida, focomelia, malformaciones congénitas producidas por medicamentos, aspectos éticos

ABSTRACT

In Europe, Australia, Japan, and some African countries in the late 50's, Thalidomide caused more than 10 000 cases of congenital defects in children whose mothers consumed it during pregnancy. In 1962, it was withdrawn from market. Thirty years later, it is used for the management diseases with unfavorable prognosis. Its antiangiogenic and immunoregulatory characteristics distinguish it from the drug of 1950. Although containing the same pharmacological features and teratogenic risks, the molecule thalidomide does have other prescriptions, doses, application fields, and lawful conditions of use. This revision points out both the historical and ethical contexts, which conditioned the banning of Thalidomide in the early 60's, and the clinical conditions in which its therapeutic effects are used and studied today.

Keywords: Thalidomide, phocomelia, congenital malformations caused by drugs, ethical aspects

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Por primera vez a finales de la década de los 50, la talidomida se recetó como sustancia activa con el nombre de somnífero Contergan (esta fue la marca introducida en el mercado por la empresa alemana Chemie Grünenthal). La

droga se comercializó después de unas investigaciones previas que, desde el punto de vista actual, no eran suficientemente completas; sin embargo, estas correspondían al estándar de entonces. En Europa, África, Japón, Australia y Canadá aprobaron su uso en el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, las náuseas y los vómitos matutinos en mujeres embarazadas.¹

Las madres, que en el primer trimestre de la gestación consumieron este nuevo hipnosedante, al que se atribuía mayor seguridad que a los barbitúricos, dieron lugar al nacimiento de niños con extremidades incompletas, sobre todo en las partes proximales. En 1961, un pediatra alemán de apellido Lenz informó en una carta al director de la prestigiosa revista Lancet que había un brote, todavía en curso, de una malformación congénita extraordinariamente rara y la atribuía al uso de la talidomida durante el embarazo. Los efectos de la talidomida alcanzaron dimensiones de pandemia, la agudeza de observación del Dr. Lenz, aunque tarde, posibilitó reconocer a la talidomida como un teratógeno, o sea, una droga o agente de otra índole que causa el desarrollo anormal del embrión o el feto. Esta alerta evitó que otros varios miles de niños nacieran malformados. Los sobrevivientes de estos bebés nacidos al final de los 50 y principios de los 60 del pasado siglo, son hoy hombres y mujeres portadores de anomalías, tristes exponentes de la inseguridad de los fármacos. Después ser prohibida y retirada del mercado en 1962, las consecuencias de la talidomida fueron más de 10 000 casos de malformados, de los cuales falleció aproximadamente el 15 por ciento.²

Esta droga, con capacidad para atravesar la membrana placentaria, al actuar cuando los brazos y las piernas del embrión comienzan a formarse, dio lugar a diversas deformidades en las extremidades, pero de un patrón fácilmente reconocible, la focomelia, que consiste en la ausencia de la mayor parte de brazos o piernas y la presencia de manos o pies en formas de aletas que se extienden directamente desde los hombros o la pelvis. La deformidad de los bebés afectados casi siempre ocurría a ambos lados y, a menudo, tenían este patrón de desarrollo anómalo tanto en los brazos como en las piernas.³

La malformación que más llamó la atención fue la focomelia. Otra deformidad frecuente era la aplasia radial, con la ausencia del pulgar y del hueso adyacente en la parte inferior del brazo. En estos niños se diagnosticaron muchas otras malformaciones menos raras, tales como cardiopatías congénitas de diversos tipos, atresias y estenosis del tubo digestivo, microcefalia, anencefalia y malformaciones renales, de los órganos de los sentidos y la cara.⁴

Una revisión posterior de los trabajos experimentales realizados con este fármaco antes de su comercialización reveló que se habían publicado y malinterpretado datos toxicológicos insuficientes y erróneos. Durante varios años, la triste celebridad de la talidomida hizo que solo se citara como una droga con alta potencialidad teratogénica y como ejemplo de los daños que provoca la comercialización de fármacos sin criterios de eficacia y relación beneficio-riesgo bien establecidos.⁵

Actualidad

Desde mediados de la década del 90 hasta hoy en día, la talidomida ha vuelto a las noticias, pero esta vez por diferentes efectos terapéuticos asociados a su uso en el manejo de enfermedades graves y condiciones invalidantes.⁶ Según estudios practicados en este fármaco, las indicaciones originales apuntaban a propiedades ansiolíticas, hipnóticas y antieméticas. Actualmente, sus capacidades para inhibir la angiogénesis, regular el sistema inmunológico e inhibir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- alfa, siglas en Inglés), hacen que surja una cascada de aplicaciones, tales como: el tratamiento del mieloma múltiple, del eritema nudoso leproso, de la enfermedad de Crohn, de la enfermedad de rechazo al trasplante de médula ósea, de la artritis reumatoide, del cáncer y de complicaciones provocadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), entre otros.⁷⁻¹⁰

La seriedad de los trastornos de salud en que se estudian las propiedades terapéuticas de la talidomida, el limitado arsenal terapéutico con eficacia y efectividad probadas con que se dispone para combatir esos males y el natural

desenlace terminal a que llevaría una conducta contemplativa en casos como el cáncer o las consecuencias del SIDA, hacen que la comunidad médica vuelva una mirada de esperanzas hacia este viejo fármaco.^{11, 12}

Esta revisión tiene el objetivo de reseñar los contextos histórico y ético que condicionaron la proscripción de la talidomida a principios de los años 60, así como las actuales condiciones clínicas en que se utilizan o ensayan sus propiedades farmacológicas.

DESARROLLO

Epidemia de focomelia por talidomida

En el siglo XIX y aún a principios del XX, la mayoría de los medicamentos eran remedios de origen natural, de estructura química y naturaleza desconocidas. En el primer tercio del siglo pasado, se introdujeron en terapéutica los primeros barbitúricos, los arsenicales y la insulina y, ya en los años 40, aparecen las sulfamidas y la penicilina, marcando el inicio de la terapéutica farmacológica moderna. La rápida introducción de miles de nuevas moléculas en terapéutica coincidió con otra explosión: los efectos adversos ocasionados por fármacos. Así cabría reflexionar que cualquier producto con actividad farmacológica potencial puede actuar como un remedio pero también como un veneno.¹³

Aunque la epidemia de focomelia tuvo un alcance global, pues en todos los continentes hubo países afectados, Estados Unidos se libró de ella. La Administración de Alimentos y Drogas (FDA, siglas en inglés) contaba ya en ese entonces con normativas de registros de fármacos más rigurosas que en otros países. Aparte de esas normativas, fue trascendental la firme posición ética de Frances Kelsey, funcionaria de la FDA; esta mujer, en un ambiente hostil condicionado por la intensa presión de sectores profesionales que en los años sesenta suponía para los fármacos el apelativo de “Píldoras de la Felicidad”, negó la aprobación de la talidomida por la FDA.

Kelsey no mostró conformidad con los resultados de las pruebas practicadas a la sustancia activa en la etapa anterior a su comercialización. En 1960, mientras trabajaba para la FDA en Washington D.C., una de sus tareas fue revisar la solicitud de admisión para la talidomida, bajo el nombre comercial Kevadon, como un tranquilizante y analgésico con indicaciones de prescripción específicas para las náuseas y vómitos matutinos en embarazadas. Aunque este medicamento había sido aprobado en 46 países de todo el mundo, Kelsey retuvo la aprobación y solicitó más evidencias de su seguridad. A pesar de la presión por parte del productor de la talidomida, ella exigió argumentos que documentaran los resultados de una investigación inglesa referente a cierto efecto adverso en el sistema nervioso.

La insistencia de Kelsey de que la droga debía ser completamente revisada y probada antes de comercializarse fue dramáticamente reivindicada cuando los nacimientos de niños deformados en Europa fueron relacionados con la ingestión de talidomida por las madres durante el embarazo. Unos meses después el congreso de los Estados Unidos aprobó reformas que incluyeron el establecimiento de límites estrictos para la verificación y distribución de los fármacos y se hicieron enmiendas en las que por primera vez se reconoció que la efectividad debe ser requerida y establecida antes de la comercialización.

Como resultado de la desaprobación de la talidomida en EE UU, Kelsey recibió, entre otras condecoraciones y reconocimientos, de manos del presidente John Kennedy el premio President's Award for Distinguished Federal Civilian Service, siendo la segunda mujer en recibir dicho galardón.^{14, 15}

Estos hechos coincidieron para que fuera oficialmente Europa el continente más afectado por el mayor desastre terapéutico de la historia, llamado mordazmente por algunos, el "Titanic" de la farmacología moderna. El hecho de que la talidomida también se comercializara en países africanos lleva a la incertidumbre de si realmente fue Europa el continente más afectado. En el caso contrario, o sea, si fue África el más afectado, nunca se supo, pues aún hoy, en muchos países de ese continente no existen registros estadísticos confiables ni registros permanentes de defectos congénitos.

Los “Niños de la Talidomida”, como fueron llamados los malformados sobrevivientes, hoy son adultos que viven como evidencia dolorosa de esa tragedia. Una de las víctimas más famosas es la artista inglesa Alison Lapper, quien nació sin brazos y con piernas parcialmente desarrolladas. Abandonada por su madre a la edad de 4 meses, fue institucionalizada y renunció a usar las prótesis que le fabricaron para sustituir sus miembros deformados. Alison, con 19 años se mudó a Londres, obtuvo licencia de conducir, adquirió un apartamento, estudió en una academia en Brighton y se graduó con honores en Bellas Artes.

Con excepción de las deformidades en los miembros, Alison dispone de las capacidades de cualquier persona, incluida la de concebir y llevar a término un embarazo; es una artista plástica que desarrolla su arte colocándose el pincel en la boca y constituye un ícono de voluntad y de realización como persona y madre, ante el infeliz evento que la hizo nacer con sus miembros deformes.¹⁶ En Inglaterra, en la Plaza Trafalgar se expuso una estatua en mármol realizada por el escultor Mark Quinn nombrada "Alison Lapper Pregnant", mostrando a una mujer embarazada, que padece de focomelia.

¿Por qué ocurrió?

La “historia posnatal” de un fármaco comienza cuando se comercializa. En este momento, el nuevo producto es sometido a un estudio experimental que no es plenamente representativo de las ventajas y desventajas que puede producir la sustancia activa al salir al mercado.

Anterior a la comercialización de un fármaco, los ensayos clínicos controlados y otras investigaciones se efectúan en condiciones muy diferentes a las de la práctica clínica habitual, participando pocos pacientes, generalmente unas docenas y raramente unos centenares; se realizan en poblaciones seleccionadas, a menudo no pueden incluir niños, ancianos, embarazadas, pacientes con más de una enfermedad ni los que presentan contraindicaciones potenciales para recibir el nuevo fármaco; se llevan a cabo en estrictas condiciones de control, con una peculiar relación entre el médico y el paciente,

que a menudo no es la que se establecerá en la práctica clínica habitual, y los criterios diagnósticos suelen también ser más estrictos.

Por otra parte, la mayoría de los ensayos clínicos en fase III o de pre-comercialización, se realizan con el objetivo principal de justificar y conseguir el registro de comercialización y no con el de situar el nuevo producto en terapéutica, en comparación con otras alternativas, por lo que son poco útiles para predecir los efectos del nuevo fármaco en su uso clínico real.¹³

Estas limitaciones impiden que los ensayos clínicos previos a la comercialización identifiquen los efectos indeseables raros, los que aparecen tras un tratamiento prolongado o mucho tiempo después de suspenderlo, también a los que afectan subgrupos específicos de población como ocurrió con las madres consumidoras de talidomida durante la gestación.

La actualidad

La talidomida es un derivado sintético del Acido Glutámico (α-talimidoglutaramida), que inhibe la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) por incremento de la degradación del ARNm del TNF-alfa. También, aumenta la función inmune de las células t-helper-2 encargadas de la respuesta humoral, por regulación positiva de las interleukinas 4 y 5, y disminuye la función inmune de las células t-helper-1, correspondientes a la respuesta celular por regulación negativa del interferón gamma y la interleukina 12. El efecto de la interleukina 12 puede ser de inhibición o activación dependiendo del tipo de estímulo. Tanto el factor de necrosis tumoral alfa como las interleukinas y el interferón gamma son diferentes tipos de citocinas, o sea, moléculas, que intervienen en numerosos procesos moleculares, secretadas por las células. Al actuar sobre la secreción de estos mediadores químicos, la talidomida presenta un atractivo potencial para el tratamiento de enfermedades en las que se ven involucrados estos mecanismos inmunológicos.¹⁸

En la actualidad, se experimenta en varios síntomas y enfermedades, buscando una respuesta conclusiva que evidencie la utilidad por encima de los

riesgos; en algunos casos, las experiencias han arrojado resultados definitivos y en otras condiciones, se ejecutan ensayos de su aplicación como agente terapéutico exclusivo o combinado con otros fármacos.¹⁹

La talidomida ya fue aprobada en Estados Unidos para el tratamiento del eritema nudoso leproso, una complicación de la lepra.²⁰ También, ha mostrado esperanzadores beneficios como terapia de rescate asociada a otros fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple, tanto en la resistencia como en las recaídas.²¹⁻²³ Se ha combinado con el metotrexate para tratar la artritis reumatoide.²⁴ Se ha usado con aceptación en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, actuando sobre el factor de crecimiento de las células del epitelio pigmentario en la retina humana.²⁵

La combinación talidomida, ciclosporina y prednisona se ha estudiado en la terapia inicial de la enfermedad crónica de rechazo, injerto versus huésped, secundaria al trasplante alogénico de médula ósea; en esta condición, se requieren estudios más profundos para establecer su valor en la terapia de rescate.²⁶

En investigaciones recientes, se ha planteado la eficacia terapéutica demostrada en condiciones del tracto gastrointestinal caracterizadas por irregularidades inmunes; ya existen reportes de efectividad y seguridad en el uso de talidomida por largos períodos en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn refractaria.²⁷

La microsporidiosis gastrointestinal constituye la principal causa de diarreas y debilitamiento en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Las respuestas clínicas de varios pacientes que sufren esta condición han sido favorables al uso de la talidomida aunque la escasez de estudios, lo suficientemente sugestivos o definitivos en humanos, previene la aprobación de esta terapia hasta disponer de mayor evidencia.²⁸

Los dermatólogos ya tienen en la talidomida otra droga a considerar en afecciones severas y poco usuales. Se han reportado beneficios terapéuticos

en el tratamiento del prurigo actínico, una foto-dermatosis familiar específica de patogénesis incierta que aparece en sujetos predispuestos genéticamente. En pacientes que padecen dicha entidad nosológica, la luz ultravioleta activa una producción excesiva de factor de necrosis tumoral alfa por los queratinocitos, cuya liberación sostenida ejerce actividad inflamatoria y efectos epidérmicos deletéreos.^{29, 30}

En estudios controlados en la enfermedad de Behcet que puede provocar ulceraciones en toda la mucosa gastrointestinal, dolor abdominal, diarreas y hasta necrosis de la lengua, la aplicación de la talidomida ha tenido eficacia en la mejoría de las manifestaciones mucocutáneas y gastrointestinales aunque se ha visto exacerbación de la enfermedad al discontinuar el tratamiento.^{31, 32}

En un estudio sobre el tratamiento comparativo entre talidomida y factor de transferencia en dermatitis atópica severa, se concluyó que se produjo mejoría clínica estadísticamente significativa con el uso de ambas variantes terapéuticas aunque se requieren nuevos estudios para confirmar esos aciertos.³³ Otras afecciones dermatológicas en que también se ensayan sus propiedades son el lupus eritematoso discoide y sistémico.^{34, 35}

La anorexia y la caquexia relacionadas con el cáncer son otros fenómenos en los que se estudia actualmente el papel de la talidomida como posible agente terapéutico.³⁶

Además de esta diversa gama de condiciones patológicas en las que se encuentra implicada la talidomida, se le confiere gran valor en el tratamiento paliativo de los efectos tóxicos producidos por la quimioterapia, como expresa un artículo publicado en el año 2000 por la revista Lancet: "El irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa I del DNA, es el único tratamiento de segunda línea aceptado en Estados Unidos para el cáncer colorrectal; sin embargo, las dosis se ven frecuentemente limitadas por diarreas de comienzo temprano (< 24 hrs) o tardío (>= 24 hrs). La diarrea temprana es infrecuente, se piensa que sea resultado inhibitorio del irinotecan sobre la actividad de la acetil colinesterasa y responde a la atropina. En contraste, la diarrea de comienzo

tardío que aparece en la mayoría de los pacientes es severa en más del 40 por ciento de los casos, y parece estar relacionada con el SN-38, metabolito activo del irinotecan. Entre el 9 y el 30 por ciento de los pacientes, la diarrea no responde a la loperamida y puede requerir ingreso hospitalario, modificaciones de dosis, interrupción de la quimioterapia o combinación de esta. En un estudio piloto de terapia combinada con talidomida e irinotecan para el cáncer colorrectal metastásico, se realizó un análisis de nueve pacientes. La talidomida casi eliminó los efectos gastrointestinales tóxicos del irinotecan, responsables de la limitación de la dosis, especialmente diarreas y náuseas ($p < 0.0001$ para cada una) y 8 de 9 pacientes pudieron completar el curso de quimioterapia. Se evitó el deterioro del estatus nutricional secundario a los efectos adversos gastrointestinales y se mejoró ostensiblemente la calidad de vida durante la quimioterapia. Un ensayo clínico está en ejecución para establecer la eficacia terapéutica de esta combinación.”³⁷

Resulta peculiar que Lancet, revista especializada en temas médicos, fuera la primera publicación que acertadamente cinco décadas antes asociara la presencia de defectos congénitos en la descendencia con el consumo de talidomida durante la gestación de las progenitoras.

La seguridad en su prescripción

En Norteamérica, a pesar de que el actual fabricante hizo proteger la talidomida con la marca registrada "Synovir™", la FDA insistió expresamente en la denominación del medicamento más cerca al nombre de la sustancia "Thalomide™". Esto pone en claro como un medicamento representa la combinación de química e información.

Para impedir la exposición fetal a la talidomida, el fabricante de la droga ha desarrollado el programa de Sistema para la Educación sobre la Talidomida y la Seguridad en su Prescripción (S.T.E.P.S. –System for Thalidomide Education and Prescribing Safety –).

Así, la talidomida sólo puede ser prescrita por médicos matriculados, y los pacientes, tanto hombres como mujeres, deben someterse a medidas anticonceptivas obligatorias y a la matriculación y encuesta de pacientes. Sólo puede ser distribuida por farmacéuticos con licencia, que se hayan matriculado en el programa S.T.E.P.S. y que hayan sido educados para comprender el riesgo de provocar graves defectos al nacimiento que conlleva su utilización durante el embarazo.

La mayor controversia con respecto a su uso es su indicación a mujeres en edad fértil que puedan salir embarazadas, teniendo en cuenta su alta potencialidad teratogénica, por lo que estas pacientes bajo terapia con talidomida deben practicar la abstinencia sexual o controlar estrictamente el embarazo mediante exámenes regulares y la utilización concomitante de dos formas de anticoncepción. Aunque no se ha aclarado totalmente la presencia de Talidomida en semen se recomienda el uso de métodos de barrera en pacientes masculinos con parejas en edad fértil.

Los pacientes aptos para ser incluidos en un estudio con terapia de talidomida deben ser seleccionados mediante un riguroso proceso, se les debe informar de los potenciales efectos adversos y obtener de ellos un consentimiento escrito y pruebas negativas de embarazo, en el caso de mujeres jóvenes, antes de iniciar la terapia.³⁸

Los efectos adversos

La neuropatía periférica se presenta en aproximadamente el 20 por ciento de los pacientes, por lo que se requiere de una cercana supervisión clínica y neurofisiológica, usando estudios de conducción nerviosa. Los otros efectos indeseables más frecuentes son la sedación, presente en casi todos los pacientes, constipación, edemas periféricos, sequedad de la mucosa oral y nasal, somnolencia, náuseas y eritema cutáneo.³⁹

Las reacciones menos frecuentes están dadas por bradicardia, neutropenia, irregularidades menstruales, hipo e hipertiroidismo.⁴⁰ Se plantea que la

trombosis venosa profunda aumenta si se combina con la quimioterapia.⁴¹ La administración se ha asociado con ataques de cefalea migrañosa.⁴² Un caso reportado describe insomnio intratable luego de cesar el tratamiento con talidomida.⁴³

Los datos de algunas investigaciones sugieren que los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sufren una mayor incidencia de efectos secundarios al seguir un tratamiento con talidomida que los VIH negativos. Uno de los efectos descritos en los VIH positivos es la aparición de reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por la presencia de rash, fiebre o ambas.^{44, 45}

Aspectos éticos

"Primum non nocere" (Primero, no hacer daño), el incumplimiento de esta máxima por algunos implicados en la historia pasada de la talidomida la asocia a intensas controversias en el plano de la ética.

Versiones de un origen de la talidomida han visto la luz recientemente, pues Martin Johnson, director del Thalidomide Trust (de ayuda a víctimas en el Reino Unido), y Carlos De Napoli, un escritor argentino, de manera independiente uno del otro, coinciden en que la Talidomida fue desarrollada por Otto Ambros, científico nazi que fue sentenciado a 8 años en el Proceso de Nuremberg, tras el cual trabajara para Grünenthal; también aseguran de la experimentación con talidomida en los campos de prisioneros de la II Guerra Mundial.

Estos académicos plantean que la talidomida fue producida por primera vez como un antídoto a las toxinas nerviosas, como el gas sarín, y que la patente para su comercialización, en 1954, indicaba que ya se había probado en humanos. Grünenthal posteriormente informó que había "perdido" gran parte del papeleo de las pruebas y rechazó cualquier relación con el régimen de Hitler, insistiendo en que fueron tres de sus empleados los que descubrieron la droga mientras trataban de crear un antihistamínico. Se conoce que Grünenthal fue fundada en 1946 por dos hermanos gemelos productores de jabón, Alfred y

Herman Wirtz, ambos miembros del antiguo partido nazi. Su director científico era el Dr. Heinrich Mückter, farmacólogo que llevó a cabo experimentos en prisioneros de guerra polacos buscando una cura para el tifus; causó la muerte de cientos de ellos en el proceso. De acuerdo con Grunenthal, Mückter fue uno de los responsables del descubrimiento de la talidomida.⁴⁶

Independientemente de que si la talidomida fue el último crimen nazi a gran escala o no, la postura del gobierno alemán se plantea como éticamente cuestionable aún hoy día, pues hasta la fecha ha entregado compensaciones sólo a las cerca de 2 700 víctimas con ciudadanía alemana, aunque la droga se distribuyó en 46 países y se conoce que en el Reino Unido aun viven 457 personas con secuelas y alrededor de otras 6 000 en el resto del mundo.

Los responsables de la comercialización en Europa, África, Japón, Australia y demás lugares donde se usó en embarazadas desatendieron los estudios preclínicos dudosos, siendo éticamente repudiable. En esos casos, la “inconciencia” de los productores de la talidomida lleva a pensar en el ánimo de lucro, por delante de los valores morales, irrespetando los principios legales, científicos y éticos de la prescripción.

Entre los protagonistas de faltas éticas, que pocas veces se mencionan, se encuentra Richardson Merrel, solicitante de la autorización para la comercialización de la talidomida en Estados Unidos bajo la marca comercial Kevadon. En su solicitud, se definían indicaciones como sedante y analgésico para el malestar matutino causado por el embarazo, todo esto sin tener una base confiable en cuanto a los estudios pre-comercialización. En este caso no se pudo imponer la voluntad de la industria; afortunadamente hubo ejemplos de incorruptible ética profesional, como el de la Dra. Kelsey, quien solo llevaba un mes trabajando para la FDA y cuya primer tarea fue la revisión de la solicitud de Merrel.⁴⁷

Frances Kelsey, el Dr. Lenz –pediatra alemán que informó de la epidemia de focomelia y la relacionó con la ingestión de talidomida por las madres– y la paciente de focomelia, Alison Lapper –quien es una artista de renombre que

asumió la maternidad con valentía y resolución a pesar de sus limitaciones físicas— son algunos ejemplos que, en diferentes circunstancias, salen del anonimato para constituir paradigmas de buen afán y de ética ante sus profesiones y sus vidas, manifestando actitudes meritorias, todas marcadas por un dramático denominador común, la talidomida y sus efectos teratogénicos.

Aunque se considere contradictorio, aparte de las cuestiones condenables planteadas, hoy se observan experiencias positivas surgidas de la tragedia de la talidomida. Una es la existencia de registros permanentes de defectos congénitos. El primer registro fue implantado en Suecia entre 1964 y 1966; esta primera experiencia fue publicada por Kallen y Wimberg en 1968.⁴⁸ Actualmente, gran cantidad de países tienen registros permanentes. Además existen organismos internacionales de integración como es la Cámara Internacional de Compensación para la Investigación y la Vigilancia de los Defectos Congénitos (ICBDSR, siglas en inglés). Dicha institución, de la cual Cuba es miembro, agrupa información proveniente de más de 60 registros en todo el mundo que monitorean los sucesos concernientes a incidencia, prevalencia, formas clínicas, factores asociados, morbilidad y mortalidad relacionados con defectos del nacimiento, funcionando también como retroalimentación para evaluar los propios programas de salud.⁴⁹

También se debe a la tragedia de la talidomida que las regulaciones legislativas para la inscripción de patentes de fármacos sean cada vez más restrictivas y exigentes mundialmente, e incluso, su influencia ha estado presente en la propuesta y aprobación universal de declaraciones y resoluciones para regular la experimentación en humanos bajo estrictas condiciones de control.

A pesar de todas esas medidas, la revista *Teratology* publicó en 1996 un artículo con el sugerente nombre de “Talidomida, un teratógeno actual en Sudamérica.” Los autores consideran a la talidomida un teratógeno actual debido a su indicación para el tratamiento de la lepra, afectando actualmente a un gran número de nacimientos en países en desarrollo; opinan que recomercializar el producto extendería el problema globalmente.

Cuando la droga está disponible, es muy difícil el control de su ingestión durante los primeros períodos del embarazo, teniendo en cuenta que la mayoría de las gestaciones no son planificadas. El mencionado artículo se refiere a una incidencia de 34 embriopatías por talidomida en Sudamérica; los nacimientos ocurrieron después de 1965 y todos correspondieron a áreas endémicas de lepra.⁵⁰

Actualmente, la reentrada de la talidomida a las farmacias y hospitales arrastra un vendaval de consideraciones a tener presente para un uso seguro y equilibrado en cuanto a beneficio/riesgo. Aunque existen regulaciones dirigidas a evitar las consecuencias dramáticas que tuvo su uso anteriormente, se debe tener en cuenta que, en algunas regiones donde se comercializa, existen factores como el bajo nivel cultural, la práctica médica con fines puramente comerciales, la prescripción competitiva e irracional y la tendencia de ver al paciente como un "cliente." Estas cuestiones permiten que, al no prescribirse ni usarse en condiciones controladas, resurjan los efectos de su lado negro, aspecto que nunca debe descuidarse.

En el contexto actual, las nuevas indicaciones se desprenden de estudios practicados bajo los estatutos que regulan la experimentación en humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki y en sus enmiendas posteriores, como principios básicos para toda investigación médica. Dicha declaración plantea en su segundo inciso, "El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber."⁵¹ El respeto a este planteamiento se aviene con la máxima hipocrática de obligatoria presencia en todo ejercicio de la medicina: "Primum non nocere."

CONCLUSIONES

- Actualmente, los medicamentos con la sustancia activa talidomida tienen las mismas cualidades farmacológicas y el potencial teratogénico que el somnífero "Contergan", pero el reciente descubrimiento de sus

propiedades antiangiogénicas e inmunorreguladoras la hacen totalmente diferente al fármaco comercializado en los años 50, en cuanto a campos de aplicación, dosificación y condiciones ético-legales de su uso, aunque no se debe subvalorar el peligro que supone su utilización en la práctica clínica habitual.

- La catástrofe de la talidomida activó la postura ética de la mayoría de las instituciones y gobiernos a nivel mundial; se implementaron registros permanentes de defectos congénitos con el fin de detectar tempranamente la introducción de algún teratógeno en el medio; se crearon leyes regulatorias y se reforzaron las ya existentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Botting J. The History of Thalidomide. *Drug News Perspect* 2002; 15 (9):604-611.
2. Diggle G. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (9):627-31.
3. Tytherleigh-Strong G, Hooper G. The classification of phocomelia. *J Hand Surg Br* 2003; 28(3):215-7.
4. McCredie J. History, heresy and radiology in scientific discovery. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53(5):433-41.
5. Wendling D, Toussiroit E, Michel F. Thalidomide: a comeback? *Joint Bone Spine* 2000; 67(4):259-61.
6. Peuckmann V, Fish M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: focus on paliative care. *Drugs* 2000; 60 (2): 273-92.
7. Beto Av, Ferreira MA, Bosco AA, Machado RD, Andrade SP. Differential effects on angiogenesis and tumor growth in mice. *Inflammation* 2001; 25 (2): 91-6.
8. Gutschow M, Hecker T, Thiele A, Hayschild S, Eger K. Aza analogues of thalidomide: synthesis and evaluation as inhibitors of tumor necrosis factor-alfa production in vitro. *Bioorg Med Chem* 2001; 9(4): 1059-65.
9. Zhou S, Paxton JW, Kestell P, Tingle MD, Ching ML. In vitro and in vivo kinetic interactions of the antitumor agent 5,6- dimethylxanthenone-4-acetic acid with thalidomide and diclofenac. *Cancer Quemothor Pharmacol* 2001 47(4): 319-26.

10. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 108(6):487-95.
11. Calabrese L, Resztak K. Thalidomide Revisited: Pharmacology and clinical applications. *Exp Op Invest Drugs* 1998; 7: 2043-60.
12. Mujagić H, Chabner BA, Mujagić Z. Mechanisms of action and potential therapeutic uses of thalidomide. *Croat Med J* 2002; 43(3):274-85.
13. Laporte JR. Principios de epidemiología del medicamento. 2da ed. España: Masson-Salvat; 1993.
14. Bren L, Frances Oldham Kelsey. FDA medical reviewer leaves her mark on history. *FDA Consum* 2001; 35(2):24-9.
15. Kelsey FO. Events after thalidomide. *J Dent Res* 1967; 46(6):1201-5.
16. Christopher Hart. Review: My Life in My Hands by Alison Lapper with Guy Feldman. *Times Online* [Seriada en línea] 2005 (septiembre). Disponible en: http://entertainment.timesonline.co.uk/tol/arts_and_entertainment/books/biography/article568942.ece. Consultado Mayo 5, 2008.
17. Bennett B, Deakin C. Registration of clinical trials: challenges for global regulation. *J Law Med* 2009; 17(1):82-94.
18. Marriot JB, Muller G, Dalgleish A. Thalidomide as an emerging immunotherapeutic agent. *Inmunol Today* 1999; 20:538-40.
19. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 108(6):487-95.
20. Pelle MT, Werth VP. Thalidomide in cutaneous lupus erythematosus. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(6):379-87.
21. Laubach JP, Richardson PG, Anderson KC. Hematology: Thalidomide maintenance in multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(10):565-6.
22. Tosi P, Ronconi S, Zamagni E, Cellini C, Grafone T, Cangini D, et al. Salvage therapy with thalidomide in multiple myeloma patients relapsing after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 80 (4): 409-13.
23. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *Oncologist* 2001; 6 (2): 119-24.
24. Scoville CD. Pilot study using the combination of methotrexate and thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (3): 360-1.

25. Kava C, Spraul CW, Zavazava N, Lane GK, Lane GE. Thalidomide and Prednisolone Inhibit Growth Factor-Induced Human Retinal Pigment Epithelium cell proliferation in vitro. *Oftalmologica* 2001; 215 (4): 284-9.
26. Arora M, Wagner TE, Davies SM, Blazar BR, Detor T, Enright H, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7 (5): 265-73.
27. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002; 50(2):196-200.
28. Contreas CN, Berlin OG, Ash LR, Pruthi JS: Therapy for human gastrointestinal microsporidiosis. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63(3-4): 121-7.
29. Holzer A, Wolf P, Legat FJ, Kerl H, Hofer A. Successful thalidomide therapy for actinic prurigo. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Nov; 4(11):961-4.
30. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 2005; 153(2):254-73.
31. Lee CK, Kim HJ. Pathogenesis and treatment of intestinal Behçet's disease. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50(1):3-8.
32. Brik R, Shamali H, Bergman R. Successful thalidomide treatment of severe infantile behcet disease. *Peditr Dermatol* 2001; 18 (2): 143-5.
33. Sosa M, Flores G, Estrada S, Orea M, Gomez J. Tratamiento comparativo entre la talidomida y factor de transferencia en dermatitis atópica severa. *Revista Alergia México* 2001; XLVIII (2): 56-64.
34. Wienert S, Gadola S, Hunziker T. Facets of lupus erythematosus: panniculitis responding to thalidomide. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(3):214-6.
35. Maruotti N, Cantatore FP, Ribatti D. Thalidomide in treatment of connective diseases and vasculities. *Reumatismo* 2006; 58(3):187-90.
36. Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C. Managing cancer- related anorexia-cachexia. *Drugs* 2001; 61 (4): 499-514.

37. Govindarajan R, Heaton K, Broadwater JR, Lang NP, Hauer-Jensen M. Effect of thalidomide on gastrointestinal toxic effects of irinotecan. *Lancet* 2000; 356(9229): 566-7.
38. Günzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients: a review of safety considerations. *Drug Safety* 1992; 7:116-34.
39. Ramón LG, Hernández C, Losada R, Plasencia A. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002; 18(3).
40. Rajkumar SV. Thalidomide in multiple myeloma. *Oncology* 2000; 13:11-6.
41. Zargari M, Siegel E, Anaissie E. Risk factors for deep vein thrombosis in a large group of myeloma patients treated with thalidomide: The Arkansas experience. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
42. García-Albea E, et al. Jaqueca Típica y Talidomida. *Med Clin (Barc)* 1993;100: 557.
43. Fox MR, Harris A. Intractable insomnia after cessation of treatment with thalidomide. *Gastroenterology* 2001; 120 (6): 1567-8.
44. Haslett P, Tramontana J, Burroughs M, Hempstead M, Kaplan G. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 220: 1223-7.
45. Repiso M, Ibañez A, Elizondo M, Jiménez F. Reacción febril tras toma de talidomida. *Medifam* 2000; 12 (4):3.
46. Foggo D. Thalidomide 'was created by the Nazis'. *The Sunday Times*. [seriada en línea] 2009 Febrero 8, Disponible en: <http://www.timesonline.co.uk/tol/news/> Consultado: Noviembre 1 2009.
47. Geraghty K. Profile of a Role Model - Frances Oldham Kelsey, MD, PhD. *AMA J Ethics*. [Seriada en línea] Disponible en: <http://web.archive.org/web/20070929133432/http://www.amassn.org/ama/pub/category/5335.html>. Consultado: Agosto 15, 2009.
48. Kallen B, Wimberg J A. Swedish Register of Congenital Malformations. *Pediatrics* 1968; 41: 765-776.
49. Internacional Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. [en línea]. URL disponible en: <http://www.icbd.org> Consultado: Abril 12, 2009.

50. Castilla E, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti D, Correa-Neto J, et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratolog y* 1996; 54(6):273-277.

51. Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 695-713

Recibido: 5/10/09

Aprobado: 28/12/09

José Ángel Chávez Viamontes. Especialista de I Grado en Embriología. Master en Ciencias. Profesor Asistente. UCM-C. E mail: jchavez@iscmc.cmw.sld.cu, Tel: 0152 338661, Móvil: 0152 404003.