

La tragèdia de la talidomida i les seves conseqüències sobre la qualitat dels medicaments

The tragedy of Thalidomide and its consequences on the quality of medicines

M. Rosa BUHIGAS CARDÓ

SCHF, Societat Catalana d'Història de la Farmàcia. C.E.: mrbuhigas@gmail.com

Resum - Revisió del cas de la talidomida des de l'aspecte tècnico-farmacèutic i la seva transcendència posterior sobre la qualitat dels medicaments.

Paraules clau: Talidomida, Qualitat, Història.

Abstract - Review of the thalidomide issue from a technical-pharmaceutical point of view and its importance on the quality of medicines.

Keywords: Thalidomide, Quality, History.

Introducció

La talidomida es va registrar i autoritzar en molts països, entre ells Espanya, on va estar al mercat entre 1958 i 1962, en un dels episodis més tristos i lamentables de la Indústria Farmacèutica i de les autoritats sanitàries d'un gran nombre de països.

És ben coneguda la gravetat i les conseqüències de la tragèdia en què van confluïr de manera adversa diverses causes. La realitat és que, tot i que la normativa per al registre de medicaments en alguns països

poguésser una mica més avançada que l'espanyola, en general van minimitzar o no van fer cas dels indicis d'efectes adversos que es van entreveure durant el desenvolupament del medicament per part de la companyia descobridora.

Aquest article no pretén revisar la talidomida des dels aspectes mèdics i les seves conseqüències, sobre els quals es troba molta literatura científica de gran qualitat, sinó des del vessant tècnico-farmacèutic i la seva transcendència sobre la qualitat dels medicaments.

La talidomida és un fàrmac que va ser comercialitzat com a sedant i com a calmant de les nàusees durant els tres primers mesos d'embaràs (hiperemesi gravídica). Com a sedant va tenir una gran popularitat. En buscar la causa i el motiu que va ocasionar que pogués arribar al mercat un producte que va produir efectes tan devastadors es pot concloure que en aquests desgraciats incidents van confluïr diversos factors i esdeveniments que exposem tot seguit.

Referent a l'estructura química de la talidomida

La talidomida, de fórmula química (RS)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindol-1,3-diona, presenta isomeria òptica amb dos enantiòmers de fórmula idèntica, essent un enantiòmer imatge especular de l'altre, que es diferencien únicament en la direcció del pla de vibració de la llum polaritzada.

Sovint, els enantiòmers presenten propietats diferents. Per exemple, un pot ser més actiu que l'altre o tenir activitat terapèutica diferent. La talidomida presenta aquesta isomeria òptica. Existeixen, doncs, tal com veiem en la Figura 1, segons la nomenclatura actual, la forma R que presenta l'efecte sedant, que és el que es buscava, i la S, que és la responsable de l'efecte teratogènic.

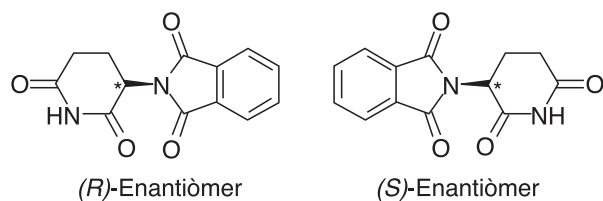


Figura 1 - Els dos enantiòmers de la talidomida.

En l'època que es va comercialitzar la talidomida es desconeixia aquest fet i la seva transcendència i, per tant, no s'incloua la identificació dels enantiòmers en les determinacions analítiques prèvies per sol·licitar l'autorització del medicament, ni molt menys en els requeriments analítics que el laboratori fabricant havia de realitzar per posar un lot al mercat.

El medicament que es va comercialitzar era el racèmic, és a dir la barreja dels dos enantiòmers que és el que normalment s'obté del procés de síntesi de la molècula.

Estudis posteriors sobre estereoisòmers van evidenciar la seva transcendència en el comportament de les molècules quirals i ja es va començar a exigir l'estereoisomeria en l'estudi dels principis actius.

Referent als efectes farmacològics

La talidomida produeix efectes diferents en els animals d'experimentació i en els humans. De fet, no es van trobar efectes adversos en els experiments en animals, però en aquests mateixos animals tampoc es va trobar activitat en la inducció del son, que era l'efecte buscat. Aquesta diferència de comportament en l'activitat farmacològica no va ser tinguda en compte ni estudiada; probablement, si s'hagués fet, hauria donat indicis que potser algunes vies metabòliques eren diferents entre els animals utilitzats i els homes que haurien requerit com a mínim més estudis addicionals.

Antecedents dels coneixements històrics sobre teratogènia

En una revisió de les referències bibliogràfiques anteriors a la talidomida, Ann Dally (1998) cita 354 referències de l'efecte de les drogues sobre el fetus, en gran part relacionades amb la sífilis o amb la rubèola que van ser acceptades per la comunitat mèdica, però moltes altres van ser ignorades i així es radiografiava les dones, es tractava amb estrògens les embarassades malgrat conèixer els seus perills i sense pensar en el fetus. L'alcohol és un exemple de negació massiva per part de la professió mèdica sobre la permeabilitat de la placenta i malgrat que un Comitè de la Cambra dels Comuns el 1834 va avisar que els fills de mares alcohòliques presentaven deficiències, sembla que a meitats del segle XX això estava en gran part oblidat.

A les facultats de medicina s'ensenyava que la placenta humana era una protecció perfecta per al fetus i que era impermeable a les substàncies tòxiques i, per tant, no s'advertia les embarassades sobre el risc de l'ús de l'alcohol, medecines i altres substàncies químiques.

En conseqüència, els tests de teratogènia per a les noves molècules en animals gestants eren gairebé inexistents i els editors de revistes mèdiques tampoc mostraven gaire interès en els estudis de teratogènia.

La talidomida al mercat

En aquest context, la talidomida va ser sintetitzada primerament per la companyia farmacèutica Chemical Industry Basel (CIBA) el 1953, però aquesta companyia va interrompre la seva investigació en no trobar-hi efecte farmacològic en els assaigs en animals.

L'empresa alemanya Chemie-Grünenthal, el 1954, va continuar el desenvolupament en principi buscant un efecte anti-convulsivant, però no va resultar efectiu per a aquesta indicació i, en canvi, sí com a sedant i com a inductor del son. Es va començar a comercialitzar a Alemanya l'any 1957 sota el nom de Contergan i va ser molt ben rebuda com a inductor del son ja que no causava addicció, gairebé cap efecte secundari i, en cas d'ingestió massiva, no era letal. Poc temps després es va començar a utilitzar per a la hiperemesi gravídica i moltes embarassades en van fer ús especialment durant el primer trimestre de l'embaràs, quan es produeixen especialment els efectes teratogènics. L'èxit de la droga va ser tal que el mateix any va passar a ser de venda lliure a les farmàcies del país. A l'any següent, The Distillers Company Limited la va posar a la venda al Regne Unit, Austràlia i Nova Zelanda amb el nom de Distaval, senyalant que el medicament es podia utilitzar en embarassades sense cap tipus de risc.

Tot seguit, la talidomida es va aprovar per les autoritats sanitàries de molt països amb diferents noms comercials i va ser molt ben rebuda.

Cap a finals dels anys 1960, estava comercialitzada per 14 empreses farmacèutiques en 46 països diferents. Va provocar milers de naixements de nadons afectats de focomèlia, anomalia congènita caracteritzada per la manca o excessiva curtesa de les extremitats. La talidomida afectava els fetus a través de l'administració a la mare o al pare, bé perquè la mare prengué el medicament directament com a sedant o calmant de nàusees, o potser també perquè fos el pare qui el prengué, ja que la talidomida afecta l'esperma.

Després que es constatessin els greus efectes sobre el fetus es va retirar de la venda a tots els països. Espanya va ser el país en el qual més tardanament

es va retirar la talidomida del mercat farmacèutic, dos anys després que a la resta dels països, concretament el 21 i 22 de gener de 1963.

El cas del Estats Units

Als Estats Units no es va arribar a comercialitzar la talidomida per una conjunció de fets fortuïts, en aquest cas afortunats.

Durant la fase experimental, l'any 1956, la companyia Distillers va contactar amb l'empresa americana Smith, Kline & French (SKF) perquè fes els estudis necessaris i posés a punt l'expedient amb la intenció que el seu producte fos aprovat als Estats Units. SKF va fer alguns estudis, però finalment va decidir no presentar la sol·licitud per a la seva aprovació davant l'organisme regulador per motius que no van quedar clars.

L'any 1958 a través de William S. Merrell, una companyia de Cincinnati, Distillers va fer un nou intent, l'empresa va fer els estudis necessaris, i va presentar davant la Food and Drug Administration (FDA) la sol·licitud de comercialització als Estats Units. Aparentment l'expedient no havia de presentar cap dificultat per a la seva aprovació, ja estava aprovat a un gran nombre de països i era àmpliament utilitzat. Per aquest motiu, l'avaluació dels estudis clínics que s'havien fet va ser assignada al setembre de 1960 a la doctora Frances Oldham Kelsey, que s'acabava d'incorporar al departament en un equip format, a més, per un farmacòleg i un químic.

Els protocols d'avaluació vigents en aquell moment especificaven que si no es presentava cap objecció, el medicament quedaria aprovat automàticament per comercialitzar-se en dos mesos.

La doctora Frances O.Kelsey, que com hem dit s'acabava d'incorporar a la FDA, contràriament al que podia semblar, tenia una formació científica molt sòlida tal com mostra el seu currículum.

Frances Kathleen Oldham Kelsey va néixer el 1914 a Cobble Hill, a l'illa de Vancouver (Canadà), va estudiar a la Universitat McGill i el 1935 es va doctorar en Farmacologia a la Universitat de Chicago. Es va incorporar a la facultat i es va casar amb

un altre membre del professorat, el doctor Fremont Ellis Kelsey. El 1950, es va doctorar en Medicina i va treballar com a associada editorial de l'*American Medical Association Journal* durant dos anys, i després es va traslladar amb el seu marit i les seves dues filles a Vermillion (Dakota del Sud), on entre 1954 i 1957 va ensenyar farmacologia a la Universitat. Va exercir com a metge a diverses comunitats petites de tot l'estat abans que el seu marit acceptés un lloc a Washington el 1960. A Washington, va ser contractada per la Food and Drug Administration per avaluar les sol·licituds de les empreses farmacèutiques per obtenir una llicència per comercialitzar nous medicaments. La primera avaluació que li van assignar, tal com hem dit, van ser els assaigs clínics de la sol·licitud de la talidomida. Frances O.Kelsey va retenir l'aprovació i va sol·licitar més evidències de la seva seguretat i informació sobre els seus efectes secundaris. Va exigir arguments que documentessin els resultats d'una investigació anglesa referent a cert efecte advers en el sistema nerviós i va insistir que la droga havia de ser completament revisada i provada. La seva experiència en investigacions anteriors en animals li havien demostrat que, al contrari del que es creia, els fàrmacs podien passar de la mare al fetus a través de la placenta fet que la va portar a demanar-li a l'empresa proves que el fàrmac no era perjudicial per al fetus. Merrel, com succeïa amb altres farmacèutiques de l'època, no havia provat el fàrmac en animals gestants. La doctora Kelsey, com que l'evidència presentada sobre la innocuïtat del medicament no era suficient ni adequada i, resistint tota mena de pressions tant de la companyia farmacèutica com d'altres autoritats de la FDA que no entenien el seu comportament i només amb el suport del seus companys i els altres dos membres de l'equip, el farmacòleg Oyam Jiro i el químic Lee Geismar, va retenir l'autorització del medicament malgrat les fortes crítiques que qüestionaven la seva professionalitat.

Els esdeveniments finals

A partir d'aquest moment, els esdeveniments es van precipitar per l'aparició el 1961 del primer senyal d'alerta sobre les malformacions que van

donar el pediatre alemany Dr. Widukind Lenz i l'obstetra australià William McBride. McBride intentava publicar a la revista *The Lancet* la seva teoria que la talidomida causava malformacions en nadons i esperava que el seu treball sortís publicat a mitjan l'any 1961, però els editors de la revista ho van rebutjar dient que "en aquest moment hi havia pressió per publicar treballs més interessants". Per sort, el 16 de novembre de 1961, Lenz va aconseguir publicar al diari *Welt am Sonntag* un article sota el títol "Malformacions causades per tablettes. Sospita alarmant d'un medicament globalment distribuït per metges" (Fig.2). Aquest fet va ser històric perquè va ser el detonant de la retirada del medicament del mercat. L'article de McBride que hem esmentat abans va ser publicat més tard a la revista *The Lancet* el 16 de desembre de 1961 només com a carta a l'editor.



Figura 2 - Article publicat per Lenz al *Welt am Sonntag*.

La talidomida no va ser aprovada als Estats Units perquè abans de la decisió final de la FDA Merrel va retirar la sol·licitud. Frances O.Kelsey, però, coneixia que s'havien distribuït legalment mostres als metges per part de la companyia Merrel a fi de proves i va dedicar llavors molts esforços a intentar recollir totes les unitats possibles. Les que ja no van poder ser recollides van ser les causants del pocs casos de focomèlia als Estats Units.

Com a resultat del seu bloqueig a l'aprovació nord-americana de la talidomida, Frances O.Kelsey finalment es va convertir en l'heroïna nacional que, amb la seva professionalitat, integritat i insistència, va evitar una tragèdia de grans proporcions i així li va reconèixer el Congrés dels Estats Units que la

guardonà; el 7 d'agost de 1962, John F. Kennedy li lliurà el President's Award for Distinguished Federal Civilian Service (Fig.3).



Figura 3 - Frances O.Kelsey rep el reconeixement del President J.F.Kennedy (Foto: FDA).

Després de rebre el premi, Frances O.Kelsey va continuar la seva feina a la FDA on va jugar un paper clau en la configuració i l'aplicació de les esmenes de 1962 i va ser responsable de dirigir la vigilància de les proves de drogues a la FDA.

Uns mesos més tard, el congrés dels Estats Units va aprovar reformes que incloïen l'establiment de límits estrictes per a la verificació i distribució dels fàrmacs, en les quals per primera vegada es reconeixia que l'efectivitat ha de ser requerida i establerta abans de la comercialització. Normalment anomenades Esmenes Kefauver-Harris, pels noms del senadors que les van presentar, un cop signades pel president Kennedy el 10 d'octubre de 1962 (Fig. 4), les esmenes establien un marc que obligava els fabricants de medicaments a demostrar científicament que un medicament no només era segur, sinó eficaç.

Conseqüències sobre la qualitat

Les esmenes Kefauver-Harris introduïen nous i importants requeriments sobre els medicaments:

- Autoritzaven a la FDA a exigir que els fabricants demostrassin l'eficàcia dels productes farmacèutics abans de sortir al mercat i, posteriorment, informessin dels efectes secundaris greus.
- Autoritzaven a la FDA a requerir que l'evidència de l'eficàcia es basés en estudis clínics adequats i ben controlats realitzats per experts qualificats. Els

subjectes de l'estudi haurien de donar el seu consentiment informat.

- Requerien l'aprovació de la FDA abans que el medicament es pogués comercialitzar als Estats Units i va donar a la FDA 180 dies per aprovar una nova sol·licitud de medicament.
- Ordenaven que la FDA realitzés una avaluació retrospectiva de l'eficàcia dels medicaments aprovats per seguretat, però no per efectivitat, entre 1938 i 1962.
- Permetien a la FDA establir bones pràctiques de fabricació per a la indústria i va exigir inspeccions periòdiques de les instal·lacions de producció.
- Transferien a la FDA el control de la publicitat de medicaments amb recepta, que hauria d'incloure informació precisa sobre els efectes secundaris.
- Ordenaven controlar la comercialització de medicaments genèrics per evitar que es distribuïssin com a medicaments cars sota nous noms comercials.



Figura 4 - Acte d'aprovació de les esmenes Kefauver-Harris. El president J. F. Kennedy lliura al senador Estes Kefauver la ploma utilitzada per signar. Entre els assistents hi ha Frances O.Kelsey, segona per l'esquerra. (Foto: FDA).

Després que la FDA aplicués aquestes esmenes, la Unió Europea (UE) va aplicar normatives similars i Espanya, encara que en aquell moment no formava part de la UE, també va publicar nova legislació referent a les exigències de qualitat dels medicaments.

La talidomida avui dia té una segona vida ja que s'utilitza com a medicament orfe per al tractament de cert tipus de càncer (mielomes). El principi actiu continua sent el racèmic i està totalment contraindicada en embarassades i en algunes patologies especials.

Conclusió

No queda definitivament establert si la tragèdia de la talidomida es podia haver evitat, però sí que és un clar exemple de com la ciència i les lleis que afecten la qualitat d'un medicament han avançat moltes vegades a costa de greus i dolorosos incidents i, també, a la presència d'investigadors molt preparats que amb els seus coneixements, la seva honestedat i dignitat com la Dra. Kelsey, han estat capaços de resistir les pressions i mantenir-se fermes en els seus convenciments.

Bibliografia

BUHIGAS CARDÓ, M.R. *Evolución de la calidad de los medicamentos fabricados industrialmente en España en base a las exigencias de la normativa del registro farmacéutico. Desde 1850 hasta la si-*

tuación actual. Tesi doctoral (inèdita). Barcelona: Universitat de Barcelona, 2012.

DALLY, A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *The Lancet*, 1998, Apr 18, 351 (9110): 1197-1199.

FINTEL, B.; SAMARAS, T.A.; CARIAS, E. The thalidomide tragedy: lessons for drug safety and regulation. *Helix Magazine* (Publication by Science in Society, a Northwestern University) Jul 28, 2009.

GONZÁLEZ INFANTE, E. *Desarrollo químico y galénico de la talidomida como medicamento huérfano.* Tesi doctoral (inèdita). Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2004.

JAMES, M. *Frances Kelsey.* Canada Heirloom Series. Heirloom Publishing Inc. [en línia]. 1986. Library and Archives Canada <https://epe.lac-bac.gc.ca/100/205/301/ic/cdc/heirloom_series/volume6/218-219.htm> [Consulta: 2/04/2020].

RANDALL, T. Thalidomide Has 37-Year History. *JAMA*, 1990, Mar 16, 263 (11): 1474.

SETTI, E. *La increíble historia de la talidomida* [en línia]. Bahía, California, 2019. <<https://eduardosetti.wordpress.com/2019/01/08/la-increible-historia-de-la-talidomida/>> [Consulta 28/04/2021].