

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMACIA



TREBALL DE FI DE GRAU

Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. Análisis desde la perspectiva legal y ética.

CATALINA ROMAGUERA BOSCH

LEGISLACIÓN Y DEONTOLOGÍA

**HISTORIA DE LA FARMACIA
FARMACOLOGÍA I TERAPÉUTICA
GESTIÓN FARMACÉUTICA,
FARMACIA CLÍNICA, ATENCIÓN FARMACÉUTICA I FARMACIA ASISTENCIAL
FARMACIA GALÉNICA.**



Aquesta obra està subjecta a una [licència Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ÍNDICE

I.	RESUMEN/ABSTRACT	3
II.	INTRODUCCIÓ	4
III.	OBJETIVOS	5
IV.	MATERIAL I METODOS	5
V.	RESULTADOS	8
V. 1	Antecedentes	8
V.2	La talidomida como medicamento huérfano	16
V.2.1	<u>Análisis de la reglamentación de medicamentos huérfanos en la Unión Europea</u>	16
V.2.2	<u>Indicaciones de la talidomida</u>	20
	A. Indicaciones designadas como huérfanas	22
	B. Indicaciones autorizadas	24
	C. Indicaciones en investigación	25
V.3	Acceso a la talidomida	28
V.3.1	<u>Acceso a la talidomida en España</u>	30
V.4	Análisis de publicaciones sobre la utilidad de la talidomida en centros sanitarios españoles	32
VI.	DISCUSIÓN	34
VII.	CONCLUSIÓN	35
VIII.	AGRADECIMIENTOS	36
IX.	BIBLIOGRAFÍA	37

I. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN. La talidomida se introdujo a finales de los años '50 como droga hipnótica, sedante y antiemética. Aunque estuvo poco tiempo en el mercado, ya que a principios de los 60 se descubrió que provocaba graves anomalías congénitas. Ya hace más de 50 años del descubrimiento del efecto teratogénico de la talidomida, pero todavía hoy preocupa a profesionales sanitarios. Sin embargo, la tragedia ocurrida conllevó a investigaciones sobre el medicamento, no sólo por las malformaciones que producía, sino también para averiguar su mecanismo de acción. Éste aún no se conoce detalladamente pero sí que se conocen los efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos, antitumorales y inmunomoduladores que han llevado al tratamiento con éxito de múltiples indicaciones : lupus eritematoso discoide, enfermedad de Behçet, úlceras aftosas en pacientes con SIDA, enfermedad crónica injerto contra huésped, mieloma múltiple y neoplasia de órganos sólidos. Las indicaciones a las que se destina son poco prevalentes, por lo tanto se le aplica la legislación sobre medicamentos huérfanos.

De los años cincuenta hasta la actualidad, los acontecimientos que implican a la talidomida han llevado a una regulación. El trágico acontecimiento que salpica a este fármaco hizo que se modificara la normativa que regula la autorización de medicamentos y se instaurase el concepto de farmacovigilancia.

De acuerdo con lo expuesto el objetivo del trabajo ha sido valorar la repercusión de la normativa sobre medicamentos huérfanos en la utilización de la talidomida y analizar el acceso de este medicamento en diferentes países teniendo en cuenta el problema que llevó a la controversia sobre la utilización o no de dicho medicamento por los efectos secundarios que ocasiona.

ABSTRACT. Thalidomide was used for the first time in the late 50's as a hypnotic, sedative, and antiemetic drug; nevertheless, this drug was available on the market for a short period, given that, at the beginning of the 60's it was discovered that it caused important congenital malformations. It has already been 50 years since the teratogenic effects of thalidomine were discovered, however its use is still of concern for health professionals. Still, this tragedy promoted research on this drug, not only because of its related malformations, but also to elucidate its mechanism of action. This is not known in detail yet, but the anti-inflammatory, anti-angiogenesis, and immune-modulation effects of thalidomide have permitted to treat successfully several diseases: discoid lupus erythematosus, Behçet disease, aphthous ulcers in AIDS patients, chronic graft versus host disease, multiple myeloma, and solid tumours. These diseases have a low prevalence, for this reason, the legislation for orphan drugs is applied for thalidomide use.

Since the 50's, the events that surrounded thalidomide led to a regulation of its use. The tragic event associated with this drug led to the modification of the law regulating the authorization of drugs, and the concept of pharmacovigilance.

According to the above-mentioned arguments, the objective of this study was to assess the impact of the orphan drug regulation laws in the use of thalidomide, as well as to analyse the use of this drug in different countries taking into account the controversy surrounding this drug associated with its side effects.

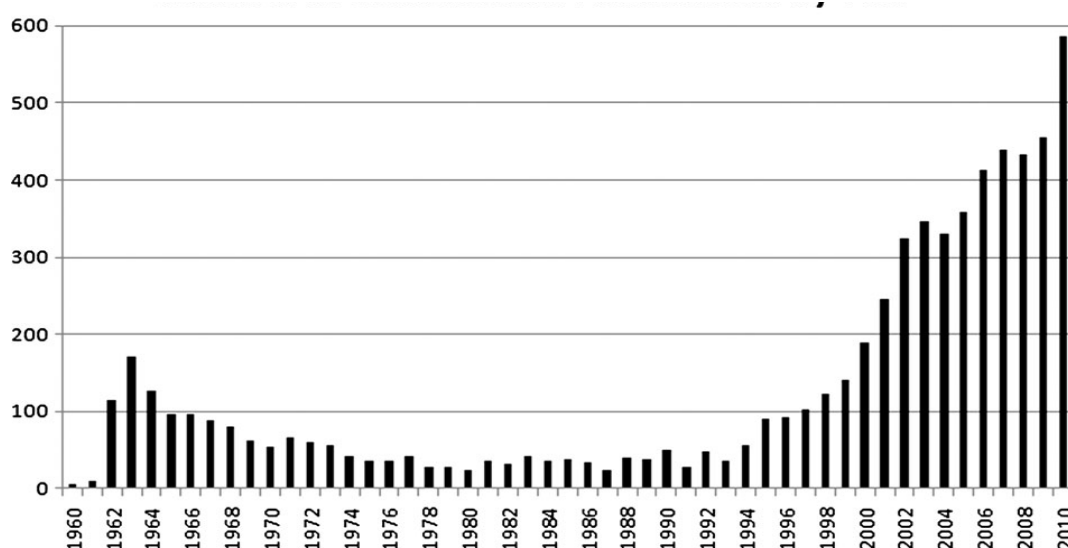
II. INTRODUCCIÓN

La Talidomida, químicamente, es *N*-(2,6-dioxo-3-piperidil)ftalimida, farmacológicamente, es un hipnótico no barbitúrico y históricamente, es el causante del famoso acontecimiento que lleva su nombre: “La catástrofe de la talidomida”¹.

Corrían los años 50 y el laboratorio Chemie-Grünenthal -Alemania- sacó al mercado un medicamento poseedor de propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antiangiogénicas. En concreto se comercializó el 1 de octubre de 1957 con el nombre de “Contergan” y llegó a ser el tercer fármaco más vendido a finales de los 50¹⁹. Era hipnótico, pero sin los riesgos de los barbitúricos y, además, un antiemético muy eficaz para las náuseas del embarazo, de hecho fue considerado de elección para las molestias iniciales de gestación. Sin embargo, este descubrimiento paso a ser, en menos de una década, de esperanzador a devastador provocando anomalías en las extremidades de los recién nacidos, cuando no la muerte de ellos. A principios de los 60 se inició su retirada del mercado y se publicaron investigaciones que avalaban el efecto teratogénico del fármaco.

No obstante, la talidomida se puede considerar uno de los medicamentos más importantes del siglo XX por haber movilizado la legislación sanitaria a nivel mundial. Es el punto de partida de la aplicación de los conceptos de seguridad y farmacovigilancia de los fármacos.

Kim et al. publicaron un trabajo en el que se muestran las publicaciones sobre la Talidomida en el período 1960 a 2010 referenciadas en la base de datos Pub Med, lo que supone una importante aportación porque muestra la evolución cuantitativa de dichas publicaciones, reflejadas en la **gráfica² N. 1.**



Gráfica 1: Número de Publicaciones sobre talidomida por año ².

En la gráfica se ve que las investigaciones fueron al alza en 1962, ya que los científicos trataban las causas de la embriopatía originada por la talidomida y aportaban múltiples teorías sobre el mecanismo de acción que pudiera explicar lo ocurrido.

Lo más destacado lo podemos observar medio siglo más tarde de la tragedia ya que la talidomida vuelve a estar a la orden del día. Y por muy sorprendente que pueda resultar, aunque siempre con alguna referencia, ya no por sus efectos adversos sino por sus indicaciones.

La realización de este proyecto se mueve entre la lectura de sus aspectos negativos y la eficacia de este medicamento esperanzador para múltiples patologías poco prevalentes, por lo que para muchas indicaciones se ha designado como medicamento huérfano, las más destacables son el mieloma múltiple y la lepra.

III. OBJETIVOS

1. Realizar una valoración de la evolución histórica del uso de la talidomida así como los aspectos legales y éticos en los que se ha visto involucrado este medicamento.
2. La situación actual del uso de la talidomida, tanto en España como en otros países.
3. Analizar su acceso en España.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

El planteamiento de este trabajo se consensó con la tutora. La metodología se basó en realizar una búsqueda bibliográfica en bases de datos, entrevistarse con diferentes profesionales especializados, obtener información de diversos hospitales, buscar legislación Europea y Americana sobre este medicamento; entre otras búsquedas alternativas que surgiesen mientras se llevara a cabo.

Las bases de datos, artículos científicos o metaanálisis consultados son :

- Biblioteca Cochrane Plus: conjunto de bases de datos bibliográficas, resúmenes y artículos sobre medicina basada en la evidencia.
- PubMed: base de datos de la *National Library of Medicine*
- BMJ Journals: información médica basada en la evidencia científica.
- Embase.com :información biomédica y farmacológica de Elsevier.
- UpToDate: guía práctica de referencia clínica, actualizada y basada en la evidencia científica.

Para acceder a bases de datos bibliográficas y revistas texto completo se ha utilizado:

- PubMed Plataforma a partir de la cual se tiene acceso a la bases de datos Medline, Cochrane (revisiones sistemáticas) y acceso a revistas a texto completo.
- EMBASE.com : acceso a Medline y Embase, Revisiones sistemáticas de Cochrane y revistas a texto completo.
- OVID-SP : acceso a Medline, Cochrane completo, libros, LWW Current Opinion Collection y revistas a texto completo.
- EBSCO-HOST Plataforma: Medline, IPA(International pharmaceutical Abstracts), Cochrane “básico” y revistas a texto completo.

Los grupos editoriales más frecuentes fueron Science Direct y Elsevier Doyma.

Como acceso a información elaborada se ha consultado UpToDate, Cochrane-Plus, Clinical Evidence BMJ.

Además a partir de Micromedex se ha consultado DrugDex+DrugReax, Reprorisk, Poisindex.

En cuanto a metabuscadores cabe destacar Scholar google, Pubgle o Drug infomation portal NLM USA.

Alquimia: Buscador especializado en la obtención de información independiente no publicada en revistas científicas orientado a la selección de medicamentos y su posicionamiento terapéutico.

ClinicalTrials.gov: es un servicio de el instituto nacional de salud de Estados Unidos en el que se recogen los ensayos clínicos que se están o se han llevado a cabo.

Para tener acceso a la mayoría de estas bases de datos se debe estar registrado. En este caso gracias al Hospital Universitario Son Espases se ha podido tener acceso. De estas bases de datos hemos obtenido tanto información actual para la realización de las nuevas indicaciones de la talidomida como publicaciones de los años 60 de la que hemos obtenido información sobre los antecedentes históricos.

También se han consultado las agencias reguladoras para consultar la información legal actual sobre medicamentos huérfanos:

FDA (U.S. Food and Drug Administration).

EMA (Agencia Europea del Medicamento)

AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

Además se han consultado otros sitios web como son AVITE, Orphanet, etc.

Por otra parte se ha hecho trabajo de campo consultando a diferentes profesionales de la salud.

El objetivo era hablar con farmacéuticos y médicos de los diferentes hospitales de las Islas Baleares y a ser posible también con profesionales de Cataluña. Realizamos un esquema con las diferentes preguntas que se querían realizar a estos profesionales:

Farmacéutico	Médico
▪ ¿Cuántos pacientes tratados con talidomida le constan actualmente? ▪ ¿Para qué indicaciones? ▪ ¿Qué proceso debe seguir cuándo le llega una solicitud de prescripción? ▪ ¿Ha estado formado para la ejecución de su papel? ▪ Opinión sobre la talidomida.	▪ ¿Cuántos pacientes tratados con la talidomida tiene actualmente? ▪ ¿Para qué indicaciones? ▪ ¿En qué se basa para iniciar un tratamiento con talidomida? ▪ ¿Qué controles previos realiza para prevenir los efectos adversos? ▪ Opinión.

Tabla 1: Esquema de cuestionario realizado para las entrevistas con los médicos o farmacéuticos especializados.

Estas preguntas reflejadas en la **Tabla 1** fueron las consensuadas en la entrevista inicial pero muchas se improvisaron en el momento de la entrevista y otras de ellas no se llegaron a realizar.

▪ Unificación de los diferentes ámbitos

Se puede decir que en este trabajo se aúnan diferentes ámbitos de los estudios de farmacia. El principal es la legislación puesto se habla de la regulación específica de este medicamento, la que le afecta indirectamente y la que se originó a partir de la famosa catástrofe, tanto en éste como en otros países. Además explicamos los acontecimientos que sucedieron a causa de la talidomida en los años cincuenta, hecho que supone una parte importante de la Historia de la Farmacia. No se puede hablar de un medicamento huérfano sin mencionar la prevalencia de sus indicaciones, por lo tanto también tenemos salud pública, aunque el plan del trabajo no lo contemplara. Es un fármaco pues abarca la farmacología el cual trata ciertas patologías por lo que también encontramos un poco de fisiopatología, entonces abarca Farmacología y terapéutica. Farmacia asistencial, clínica y atención farmacéutica lo vemos en el campo del hospital, de trato con los pacientes y en el tratamiento de las enfermedades. Y por último, la parte tecnológica del fármaco apenas se ha comentado aunque al explicar la forma farmacéutica y la mezcla racémica se hace referencia.

V. RESULTADOS

V.1 Antecedentes

La talidomida es un derivado sintético del ácido glutámico del grupo de los hipnóticos no barbitúricos. En el año 1953, el Dr. Wilhem Kunz sintetizó la molécula de la talidomida (Thalomid) para la compañía farmacéutica Ciba pero no fue hasta 1954 que el laboratorio Chemie-Grünenthal, en Alemania, lo lanzara al mercado para tratar la ansiedad, el insomnio y en especial para el tratamiento de las náuseas matutinas durante la gestación¹⁹. Se registró en 1957 en Alemania, por primera vez, y posteriormente en otros países europeos. También estuvo comercializado en Japón, Australia y Canadá. El fabricante confiaba tanto en la inocuidad de este medicamento que en su envase se podía leer: “Especialmente conveniente para el embarazo”.

Se vendió en 50 países con 80 nombres comerciales³, que se muestran en la tabla N. 2

Algosediv	Imidan	Poly-giron	Sedoval-K17
Asmadion	Imidene	Poligripan	Slip
Asmaval	Imidene hipnótico	Predni-sediv	Softenil
Bonbrin	Isomin	Profarmil	Softenon
Calmorex	Kevadon	Psycholiquid	Talarfan
Contergan	Lulamin	Psychotablets	Talimol
Coronarobetin	Neo Nibro	Quetimid	Tensival
Distaval	Neosydyn	Quietoplex	Thalin
Ectiluran	Neurosedyn	Sanodormin	Thalinette
Enterosediv	Nevrodyn	Sedalis	Theophilcholine
Gastrimide	Noctosediv	Sedimida	Ulcerfen
Glutanon	Noxodyn	Sedin	Valgis
Grippex	PeraconExpectorans	Sediserpil	Valgraine

Tabla 2. Nombres comerciales de la talidomida.

En la **tabla 3** se exponen parte los países en los que se vendieron las anteriores preparaciones y en qué fechas⁴.

Nombre del lugar	Fechas de disponibilidad
Alemania	1 de Octubre de 1957 hasta el 27 de Noviembre del 1961
Arabia Saudi	1959 – 1961
Argentina	Retirado del mercado en marzo de 1962
Australia	Disponible entre abril de 1958 y diciembre de 1961 ²²
Austri	1958 - Diciembre de 1961
Bélgica	1959 – 1962
Brasil	Disponible desde marzo de 1959 a Junio de 1962
Canadá	Desde abril de 1959 hasta el 1 de junio de 1961 estuvieron disponibles como muestras médicas, después, fueron aprobados y finalmente retirados del mercado el 2 de marzo de 1962
Dinamarca	Desde octubre de 1959 a diciembre de 1961
España	En España estuvo comercializado de 1960 hasta el 21 de enero de 1963 también vendido sin receta médica y distribuida por U.C.B PEVYA, S.A. y MEDINSA ²² .
Estados Unidos	Desde 1958 a diciembre de 1961 como muestras para la realización de un ensayo clínico
Finlandia	Septiembre de 1959 a diciembre de 1961
Gran Bretaña	Abril de 1958 al 2 de diciembre de 1961
Guinea	Retirados del mercado en 1961
Irán	1959 – 1966
Iraq	1960 – 1961
Irlanda	Mayo de 1959 - enero de 1962
Israel	En circulación por algunas semanas solamente
Italia	Todavía en venta diez meses después del retiro alemán
Japón	Enero 1958 a 1963
Jordania	1959 – 1961
Líbano	1959 – 1961
México	1959 – 1962
Mozambique	1960 – 1961
Noruega	Noviembre de 1959 a diciembre de 1961
Portugal	Agosto de 1960 - diciembre de 1961
Siria y Sudám	1959 – 1961
Suecia	Desde septiembre de 1958 al 12 de diciembre de 1961; fueron retirados por segunda vez el 14 de marzo de 1962. El primer retiro fue hecho de forma reservada y sin informar al público. ²²
Suiza	Septiembre de 1958 a diciembre de 1961
Taiwán	Septiembre de 1958 a 1962

Tabla 3: países en los que se comercializó la Talidomida

Aunque a muchos países no llegó -como Francia o Hungría- y de otros no se sabe con certeza, al observar la tabla anterior podemos llegar a la conclusión de que la veloz distribución hizo que la comercialización de la talidomida fuera a nivel mundial .

Esta catástrofe nunca ocurrió en Estados Unidos gracias al escepticismo de la Dra. Kesley, funcionaria de la FDA, que exigió pruebas más convincentes sobre seguridad referida a neuropatía periférica que ocasionaba en los tratados. En plena discusión de intereses surgieron los primeros indicios de embriopatía y por ello, nunca se llegó a comercializar ¹⁹ . Aunque Richardson- Merrell distribuyó 2.528.412 tabletas a 1.627 doctores americanos para ensayos clínicos que llegaron a 20.000 paciente ²².

A principio de los años 60 (en España en 1963), se retiró del mercado al advertir que producía importantes eventos adversos, una polineuropatía en los pacientes tratados de forma crónica y sobretodo graves malformaciones fetales. Anteriormente el obstetra australiano William McBride y el pediatra alemán Widukind Lenz sospechaban un vínculo entre los defectos de nacimiento y la droga cosa que fue demostrada por Lenz en 1961. El laboratorio nunca cerró sus puertas ya que se continuó comercializando para el tratamiento con eritema nodoso leproso ⁵.

No se conoce la cifra exacta de personas afectadas, pero se estima que hubo entre 10.000 y 20.000 víctimas de la talidomida.

Según la propia compañía alemana, realizaron experimentos con la talidomida en monas, conejas, ratas y perras embarazadas a los que se les suministró el medicamento durante varias semanas sin efecto adverso apreciado ⁶. Mucho más tarde se descubriría que los animales recibieron la talidomida en un periodo de tiempo y dosis equivocados. En resumidas cuentas, las pruebas se hicieron de forma incorrecta y los resultados se falsearon ¹⁹.

Se ha demostrado que existe un “periodo sensible” en el que la talidomida produce malformaciones que es entre los días 38 y 47 contando desde el primer día del último período de amenorrea. No se observaron personas afectadas en exposiciones posteriores a los días 48-49 de amenorrea ^{7,8}.

Este grave suceso llevó a investigadores de todo el mundo a analizar las posibles causas del mismo y se observó que la estructura química de la talidomida es una mezcla racémica, es decir, existen dos enantiómeros (imágenes especulares no superponibles caracterizado por tener un átomo de carbono asimétrico). La nomenclatura actual los define como R y S. La (S)-talidomida (izquierda) produce efector teratógenos y la (R)-talidomida (derecha) produce el efecto sedante buscado. La pareja de enantiómeros causa efectos diferentes, sin embargo, también se descubrió que en

condiciones fisiológicas el organismo transforma uno en otro, por lo que si se ingiere solo una S-talidomida o una R-talidomida, en el suero se observan ambos ⁹.

TALIDOMIDA

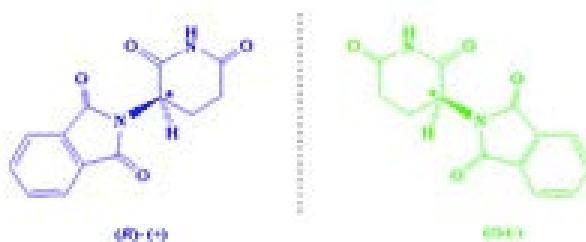


Ilustración 1: Enantiómeros Talidomida ¹⁰.

Como ya se ha mencionado, el efecto adverso por “excelencia” es el efecto teratógeno en humanos, que provoca muy frecuentemente defectos congénitos graves y con peligro para la vida (mortalidad fetal en un 40% de los casos). La focomelia fue la manifestación clínica más documentada y se manifestaba a primera vista con ausencia del parcial o total del brazo y presencia de manos en



Ilustración 2: Fotografía que muestra las malfomaciones ocasionadas por la talidomida. Publicada por Miguel Jara el 9 de diciembre del 2008 en www.migueljara.com

forma de aleta que surgían directamente des del hombro. Pero no es la única, ya que también aparecía, por ejemplo, aplasia radial o defectos en órganos internos como cardiopatías congénitas de diversos tipos, atresias y estenosis del tubo digestivo, microcefalia, anencefalia y malformaciones renales ^{11,12}.

Una de las preguntas más frecuentes que se hicieron los investigadores de los años sesenta es: ¿La talidomida es mutágena? En 1994 McBride¹³ denunció dos casos de malformaciones en niños cuyos padres habían sufrido la

teratogénia de la Talidomida. En respuesta a esta publicación, Stromland et al¹⁴ realizaron un estudio retrospectivo que comprendía a 64 hijos de padre/s con malformaciones causadas por la talidomida. El resultado fue que ninguno de los 64 niños padecieron las anomalías causadas por la talidomida. Así que se pudo concluir que la Talidomida es teratogénica pero no mutágena.

Aunque las malformaciones es el efecto adverso más polémico y documentado, la talidomida también ocasiona neuropatía periférica irreversible y tromboembolismo venoso, entre otros.

En la **tabla 2** se indican la frecuencia de los efectos adversos más comunes (> 20%):

Efecto adverso	<i>Frecuencia</i>	Efecto adverso	<i>Frecuencia</i>	Efecto adverso	<i>Frecuencia</i>
Edema	57%	Neuropatía sensitiva	54%	Neuropatía motora	22%
Trombosis/embolismo	23%,	Confusión	28%	Debilidad muscular	40%
Fatiga	79%	Ansiedad/agitación	9-26%	Descamación/Eritema	21%
Disnea	42%	Fiebre	19-23%	Piel seca	21%
Hipocalcemia	72%	Nausea	4-28%	Disminución del peso	22%
Estreñimiento	3-55%	Anorexia	3-28%	Aumento de peso	23%

Tabla 2: Efectos adversos más frecuentes de la talidomida.

Como podemos observar, la lista de los efectos secundarios más comunes es muy extensa por lo que el control al paciente debe ser estricto. Si el paciente experimenta cualquier episodio tromboembólico, se debe interrumpir el tratamiento e iniciar una terapia estándar de anticoagulación. Si se produce neuropatía periférica se debe ajustar la dosis según el grado de la neuropatía¹⁵.

A raíz de la tragedia descrita, el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas dirigido por Martínez-Frias, desarrolló el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)⁵. Se establecieron diferentes registros para cuantificar las frecuencias de las distintas malformaciones y realizar la vigilancia epidemiológica de las mismas. En el año 1976, ECEMC puso en marcha el primer registro de recién nacidos con malformaciones congénitas en España. Este registro se diseñó para indagar las causas, fueran del tipo que fueran las malformaciones, por lo que se le dio la estructura de casos y controles de base hospitalaria. Se constituyó una Red Temática de Investigación Multicéntrica, Multidisciplinar y Translacional. Además, en 1991 se puso en funcionamiento el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE). En el proyecto se compararon las malformaciones de pacientes afectados por la talidomida con las

malformaciones de no expuestos. Los resultados mostraron que el grupo de pacientes expuestos a talidomida tuvieron una frecuencia significativamente superior de malformaciones en las extremidades superiores. No obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en prevalencia de malformaciones de las extremidades inferiores.

La talidomida no es el único fármaco que ocasiona reacciones adversas graves en pediatría. Recordemos el brote de casos de Síndrome de Reye ¹⁶, a finales de los 80 o el elixir de sulfonamida que causó una epidemia de muertes en niños de Estados Unidos (1937) ¹⁷. Cincuenta y un años después del descubrimiento de los defectos de nacimiento que causa la talidomida y aun conociendo la existencia de otros medicamentos que también son teratógenos humanos, la talidomida sigue siendo el motivo de preocupación de profesionales de la salud y de la población en general.

Durante décadas España ha sido el único país que no ha reconocido ninguna víctima de la talidomida, hasta el año 2010. Los gobiernos posteriores a la Dictadura negaron la comercialización de ésta en nuestra geografía, pero tal y como afirma la Agencia¹⁸ estuvo en el mercado farmacéutico español del año 1960 al 1963. Según indica Pintado Vázquez, se podían adquirir 7 preparados que la contenían en cualquier farmacia sin necesidad de receta médica¹⁹. Estos preparados son: Imidan, Varial, Gluto Naftil, Softenon, Noctosediv, Entero-Sediv, Entero-Sediv-Suspensio³.

Como comenta José Riquelme -presidente de AVITE- en el año 2003 se creó AVITE (Asociación de Víctimas de talidomida de España y otras inhabilidades)³, pero fue el gobierno anterior (2008-2011) que reconoció legalmente como afectados a un reducido número de españoles mediante el Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la talidomida en España durante el periodo 1960-1963. Las indemnizaciones de las víctimas de nuestro país llegan 42 años después del juicio más polémico de la historia de Alemania, llamado *proceso Contergan* (que se resolvió con una indemnización de 110 millones de marcos para los afectados).

Después de múltiples denuncias de AVITE actualmente, los 184 socios de esta asociación, han recibido una indemnización que oscila entre los 30.000 y los 100.000 euros en función del grado de incapacidad física²⁰. José Marqués, vicepresidente de AVITE, explicó en una entrevista a un periódico nacional²¹ que la cifra de personas que podría beneficiarse del dinero oscila entre las 14-24 víctimas. El presidente de AVITE, en el libro “Hijos de la talidomida”³, denuncia que en los 60 no fue el fin de la talidomida. De hecho, facilita la [tabla 3](#) en la que muestra las ventas de talidomida entre 1985 y 1992, cuando ésta estaba prohibida por la OMS y además no estaba autorizada en casi ningún país.

Tabla 3: Producción total de talidomida vendida por Chemie-Grünenthal entre 1985 y 1992. (Fuente Chemie-Grünenthal/Thalidomida.org)

País	Número tabletas talidomida x país
Alemania	141.500
Austria	1.600
Bélgica	1.000
Bolivia	20.000
Bulgaria	4.900
Cabo Verde	10.000
Checoslovaquia	3.600
Chipre	20.000
Comores	10.000
Corea	130.000
Cuba	39.300
Dinamarca	29.600
EE.UU.	155.200
Etiopía	15.000
Finlandia	10.400
Grecia	65.000
Haití	5.000
Hong Kong	4.000
India	316.500
Israel	6.000
Italia	15.400
Liberia	25.000
Malasia	1.000
Malí	60.000
Marruecos	400.000
México	130.000
Nueva Zelanda	28.000
Países Bajos	11.500
Pakistán	10.000
Paraguay	30.000
Perú	200.000
Portugal	20.000
Singapur	60.000
Suecia	33.100
Suiza	46.900
Surinam	100.000
Traskei	5.000
Turquía	5.000
Total 38 países	2.169.500

Todo lo expuesto llevó a grandes cambios en los requisitos de comercialización de medicamentos, por lo que existe un antes y un después de esta catástrofe; se introdujeron normas legales para controlar mejor la seguridad de los mismos y la exigencia de que éstos fuesen sometidos a ensayos clínicos.

En efecto, en los últimos veinticinco años casi todos los países desarrollados han promulgado sus Leyes del medicamento. Puede hablarse de dos generaciones de Leyes del medicamento, una primera, hasta los años sesenta, exige seguridad, pero no reclama demostración de eficacia. Después de 1962, la catástrofe de la talidomida introduce un cambio fundamental y permite hablar de una segunda generación de leyes que exigen seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados. En los Estados Unidos en ese año se aprueban las enmiendas Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act. En 1964 también alteran su legislación Noruega y Suecia. Inglaterra aprueba su Ley en 1968. Suiza llega a la Convención Internacional en 1971. Alemania promulga su Ley en 1976. En 1983 lo hacen Austria, Bélgica y Grecia. Japón también ha introducido modificaciones legislativas en varias ocasiones desde 1961. Ahora, quizás, estemos ante una tercera generación de Leyes del medicamento ya que la preocupación se ha desplazado desde los requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones para su uso racional ²².



Ilustración 3: Cápsulas de Thalidomide Celgene. La Flecha. 24 Enero 2005.

En España se aprobó el 20 de diciembre de 1990 la ley del medicamento²³ ya que, por instancia de la OMS, todos los estados miembros debían establecer una política en relación con los medicamentos. Como explica la ley “La Comunidad Económica Europea, por su parte, ha desarrollado desde 1965 una intensa actividad de armonización del derecho por directivas y recomendaciones referentes a los medicamentos con medidas que suponen la cristalización de toda una tradición occidental en defensa del interés de los pacientes y de los consumidores”, prueba de ello son las numerosas Directivas que se establecieron a nivel Europeo. España fue uno de los últimos estados que promulgaron la ley, como se dice anteriormente. Esta ley está actualmente derogada por la ley 29/2006⁸⁷, de 26 julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

V.2 La talidomida como medicamento huérfano.

La talidomida, desde que fue retirada del mercado hasta que se autorizó, no permaneció en el olvido. En España, desde 1985 estuvo considerada como medicamento de Especial Control Médico²².

Estados Unidos fue el primer país en autorizarla (año 1998), para el tratamiento del ENL puesto que también fue pionero en la regulación de los medicamentos huérfanos, en 1983²⁴. Orphan Drug Act de EE.UU. indica que el medicamento huérfano está destinado a una enfermedad que afecta a menos de 200.000 americanos, o no tiene expectativa de cubrir el coste de la investigación. Después de Estados Unidos, Japón también normalizó la normativa para estos medicamentos y los consideraba si afectaban a menos de 50.000 japoneses.

La normativa específica de la Unión Europea se expone a continuación.

V.2.1. Análisis de la reglamentación de medicamentos huérfanos en la UE

El parlamento Europeo aprobó el 16 de diciembre de 1999 el Reglamento (CE) 141/2000 que fue publicado el 22 de Enero de 2000 en Diario Oficial de la Unión europea. Este reglamento instauro el procedimiento para la designación de un medicamento como huérfano y designa los incentivos para el desarrollo y puesta en el mercado de un medicamento huérfano.

El Reglamento (CE) 141/2000²⁵ indica que “algunas afecciones son tan poco frecuentes que los costes del desarrollo y la puesta en el mercado de un medicamento destinado a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar las afecciones mencionadas no se podrá amortizar con las ventas previstas del producto”. Un medicamento es declarado como huérfano cuando: Se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que pone en peligro la vida o comporta una incapacidad crónica y que no afecta a más de cinco personas por cada diez mil en una comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, a la prevención o al tratamiento en la comunidad de una afección que pone en peligro la vida o comporta una grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulta improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento genere beneficios suficiente para justificar la inversión necesaria; I que, en ambos casos, no exista ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, si existe, el medicamento debe aportar un beneficio considerable a quien padezca dicha afección. Se define como afección, cualquier desviación de la estructura o función normal del cuerpo, manifestada como un conjunto de características, signos o síntomas diferentes a la enfermedad o síndrome.

El 27 de abril del 2000, se aprobó otro Reglamento²⁶ que implantaba normas y definiciones esenciales para la correcta aplicación del Reglamento anterior. Posteriormente la comisión europea adoptó unas interpretaciones de ciertos puntos de la designación y de las provisiones exclusivas de mercado.

Los aspectos más destacables de este reglamento son:

1. Un medicamento puede estar autorizado como no huérfano para una indicación y como huérfano para otra. Aunque siempre deben ser autorizaciones diferentes e independientes.
2. La designación como medicamento huérfano no está armonizado entre la UE, Japón y Estados Unidos. Es decir, si un medicamento está autorizado en Japón y en Estados Unidos, no está reconocido en UE como huérfano sino se realiza la solicitud pertinente.
3. Los criterios para la designación de un medicamento huérfano son :
 - Prevalencia: 5/10.000 o si no se cumple la prevalencia, pero se demuestra que el beneficio no compensa la inversión.
 - Que no existe otro método alternativo. O que si existe una alternativa, la nueva es clínicamente superior.

Para la aplicación de estos criterios la Comisión aprobó el Reglamento (CE) 847/2000, de 27 de Abril²⁶ y la EMA ha elaborado una serie de documentos con el objetivo de orientar la demostración de la prevalencia de la enfermedad y los otros criterios ²².

Esta normativa ha permitido el conocimiento y divulgación de las enfermedades raras en la Unión Europea. Su impacto refleja en el documento publicado por EMA²⁷ en el que indica los resultados de estos diez años del Reglamento. Se observa que: Se han presentado 1.113 aplicaciones para designar como medicamentos huérfanos, de los que 760 han tenido un informe positivo para designar como un medicamento huérfano, se han retirado 269 y 16 han tenido un informe negativo del Comité. Finalmente se autorizaron 62 (Abril 2010) ¹⁹.

Los Pasos a seguir para autorizar un medicamento como huérfano son ²⁸:

Si un patrocinador conoce que en menos de dos meses quiere presentar la solicitud de una autorización, debe notificar a la Agencia Europea del Medicamento su intención enviando un e-mail a orphandrugs@ema.europa.eu . En este e-mail se debe especificar el nombre del producto, la indicación propuesta, el nombre y dirección del patrocinador y la fecha para la cual está planificada

la propuesta de la solicitud, según la directriz de la comisión (ENTR/6283/OO)²⁹. Además, el promotor también tiene que enviar la solicitud a la agencia mediante medios electrónicos (CD o DVD).

Antes de archivar la solicitud, la agencia planificará una reunión (en persona o por videoconferencia) dónde el patrocinador debe realizar la petición de la entrevista previa a la propuesta de solicitud dos meses antes de que se lleve a cabo. La realización de este trámite está libre de cargos. La Agencia fija cómo duración máxima de la evaluación 90 días; el tiempo ha mostrado que este procedimiento se ha realizado sin retrasos y con éxito.

Después la Agencia realiza la validación con el comité de medicamentos huérfanos (COMP) y si requieren más datos, el promotor tiene hasta 3 meses para enviarlos. Y una vez el proceso de validación se completa con éxito, se pasa a la fase de valoración. En éste la EMA, COMP y los expertos designados trabajan estrechamente.

Cabe destacar que las solicitudes para la designación de un medicamento huérfano están libres de cargos por lo que la Agencia aconseja a los patrocinadores seguir la solicitud paralelamente tanto en Estados Unidos (FDA) como en Japón (Ministry for Health Labour and Welfare (MHLW) y el Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), para beneficiar el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras.

La declaración de un medicamento como huérfano es un procedimiento independiente del procedimiento de autorización del medicamento para su comercialización, que se puede solicitar en cualquier fase del desarrollo del medicamento (en la fase preclínica o clínica), pero siempre antes de presentar la solicitud de autorización previa a la comercialización (art. 5 del Reglamento 141/2000), que siempre sigue el procedimiento de registro centralizado que resuelve la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La designación es por afección. En este sentido, en la guía que publica la EMA para la correcta aplicación de la norma, se diferencia entre los siguiente conceptos: afección, indicación huérfana y indicación terapéutica ³⁰.

La UE ofrece unos **incentivos** por el desarrollo de medicamentos que cubren a un pequeño número de pacientes. Esto se debe a que sin estos incentivos los beneficios son muy bajos, y por ello la industria farmacéutica ha tenido muy poco interés por estas enfermedades raras. Así que la Agencia opera con una política de tasas reducidas para la designación de un medicamento como huérfano. Los incentivos son los siguientes:

- Protocolo de ayuda. La agencia suministra un protocolo de ayuda (en forma de consejos científicos) destinado al desarrollo de un medicamento huérfano y para la autorización de éste.
- Acceder a un procedimiento centralizado de autorización y diez años de exclusividad de mercado una vez autorizado.
- La comisión europea ha preparado un inventario de incentivos a disposición de los medicamentos huérfanos de los diferentes estados miembros de la UE.

El uso de la talidomida, como indica la ficha técnica, también está normalizado. El tratamiento tiene que ser iniciado y controlado bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de agentes inmunomoduladores o quimioterapéuticos y que comprendan todos los riesgos de tratamiento con talidomida y los requisitos de supervisión. Siempre se prescribe y dispensa conforme al Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene. Además, debemos recalcar que la talidomida está contraindicada en mujeres en edad fértil y varones cuyas mujeres también estén en edad fértil, ya que también encontramos talidomida en semen. Se considera que una paciente o pareja de sexo femenino de un paciente varón tiene incapacidad de gestación, a menos que cumpla por lo menos uno de los siguiente criterios:

- Edad mayor o igual a 50 años y amenorrea natural durante más de 1 año.
- Insuficiencia ovárica prematura, confirmada por ginecólogo especialista.
- Salpingo-ooforectomía bilateral o histerectomía previas.
- Genotipo XY, síndrome de Turner o agenesia uterina.

Además debe hacerse un seguimiento estricto de los pacientes para verificar si presentan: episodios tromboembólicos, neuropatía periférica, erupción/reacciones cutáneas, bradicardia, síncope o somnolencia. Puede que se deba aumentar el intervalo posológico para reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, dependiendo del grado de toxicidad según la escala NCI-CTC¹⁵ (son criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia para su utilización en los ensayos clínicos). Debe administrarse trombopprofilaxis, como mínimo durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales.

La EMA²⁷ realiza un anexo con las condiciones o restricciones respecto al uso seguro y eficaz del medicamento a aplicar por los estados miembros. Estas condiciones son:

1. Cada estado miembro debe mantener informado a todos los médicos y farmacéuticos con intención de prescribir o dispensar ThalidomideCelgene; y al paciente y otro personal sanitario.
2. Deben garantizar que la duración máxima de tratamiento sea 4 semanas para mujeres con capacidad de gestación y 12 semanas para hombres y mujeres sin capacidad de gestación.
3. Deben aplicar un programa de prevención del embarazo dentro del territorio.
4. Se debe monitorizar su uso en las distintas indicaciones que figuran en la ficha técnica y se debe recopilar todos los datos del paciente.
5. Se deben disponer de formularios de notificación de embarazo inicial y del resultado de éste, sobre efectos adversos, adaptados según el tipo de paciente y situación.
6. Hacer valoración post- comercialización y del cumplimiento.

V.2.2. Indicaciones de la talidomida

En 1964 el Dr. Jacob Sheskin que atendía a un paciente que padecía un eritema nodoso en el seno de una lepra en fase terminal, le administró unos comprimidos de talidomida que quedaban en la farmacia del hospital, pensando que el efecto sedante del fármaco podría calmar el dolor de su paciente. El resultado que obtuvo fue altamente inesperado, ya que consistió en la regresión del proceso³¹. Este hallazgo dio lugar a investigar otras posibilidades terapéuticas del fármaco y, en 1993, en un estudio de 49 pacientes con reacción tipo II de la lepra, tratados con talidomida se observó una mejoría clínica sorprendente. Antes, en 1979, se empezó a utilizar para el tratamiento del síndrome de Behçet, con buenos resultados. A partir del año 1988 se usó para la enfermedad de injerto contra huésped y en determinados problemas asociados con el sida.

En 1994 se describieron por primera vez sus propiedades antiangiogénicas y se inicia la investigación sobre algunos tipos de cáncer, obteniéndose los primeros resultados favorables en el mieloma múltiple.

Para comprender sus indicaciones es importante explicar brevemente el mecanismo de acción de la talidomida. Posee efecto inmunomodulador, antiangiogénico y antiinflamatorio. Inhibe interferón gamma, citoquinas (IL-1b, IL-6, IL-12 y TNF- α) y la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos. El objetivo no es detallar el mecanismo sino explicar la razón por la que las indicaciones de la talidomida son de tan amplio espectro. Su utilidad en gran parte de las patologías se debe a la

inhibición del factor de necrosis tumoral (sus siglas en inglés TNF- α), que como observamos en la **ilustración 4** actúa en múltiples rangos de la actividad celular. Los niveles fisiológicos de TNF- α en el organismo son bajos pero aumenta considerablemente en infecciones y enfermedades inflamatorias crónicas como Lupus eritematoso discoide, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad injerto contra huésped o SIDA.

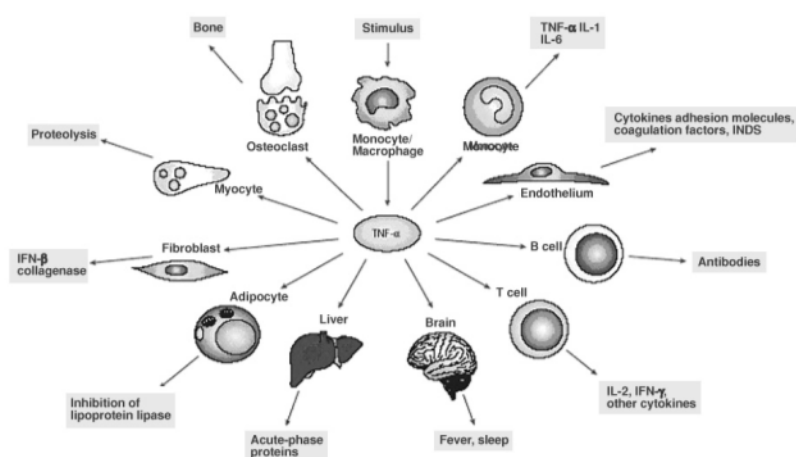


Ilustración 4: Efectos biológicos de TNF alfa⁵⁸.

A continuación realizamos una breve explicación de las indicaciones para las cuales se utiliza la talidomida. En la **tabla 4** se expone la agencia reguladora que ha designado y en cuales ha sido autorizado.

TALIDOMIDA		
	<u>DESIGNADO COMO MEDICAMENTO HUÉRFANO</u>	<u>AUTORIZADO</u>
EMA	Mieloma Múltiple	Mieloma Múltiple (des del 16 de abril del 2008)
FDA³²	ENL Enfermedad injerto contra huésped Enfermedad de Crohn Sida asociada al síndrome de caquechia por cáncer Mieloma Múltiple	Mieloma Múltiple (desde año 2006) Lepra (desde año 1998)

Tabla 4: Indicaciones designadas como medicamento huérfano y las autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento y la FDA.

En Europa también estuvo designado para el tratamiento del ENL y de la enfermedad injerto contra huésped en 2008 y 2010⁸³, pero estas designaciones estuvieron retiradas por los propios promotores. Tal como indica E. Bel²² los promotores pueden ser entidades públicas, frecuentemente universidades, las cuales no están autorizadas para comercializar el medicamento, a no ser que los servicios de desarrollo del medicamento adscritos en las mismas tuvieran la autorización como laboratorio farmacéutico.

En base a la tabla observamos que la FDA, conocida históricamente por ser una agencia estricta y vigilante en cuanto a la autorización de medicamentos, tiene autorizados y designados muchos más que la EMA. Esto se debe a que este medicamento se lleva estudiando en Estados Unidos desde hace mucho tiempo, y al no estar salpicados por la tragedia no existe el mismo recelo que en la Unión Europea.

Las indicaciones descritas en la **tabla 4** no son las únicas, actualmente está siendo investigado para otras muchas indicaciones que se analizarán en un apartado posterior.

Seguidamente se expone un comentario de las distintas indicaciones diferenciando entre las :

- A. Indicaciones designadas como huérfano .
- B. Indicaciones autorizadas.
- C. Indicaciones en fase de investigación.

A. Indicaciones designadas como huérfano

- Mieloma Múltiple
- Lepra
- Enfermedad de Crohn
- Enfermedad injerto contra huésped
- SIDA

Mieloma Múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por la presencia de una proteína monoclonal en suero u orina³³. Las complicaciones que potencialmente puede provocar son anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, infecciones y lesiones esqueléticas.

Cuando se sospecha de un mieloma múltiple el diagnóstico debe ser verificado cuidadosamente ya que no siempre un aumento de estas células puede ser atribuido a mieloma múltiple³⁴. Por ello, en general cuando se diagnostica el órgano diana ya está dañado. Una vez se ha realizado el diagnóstico se debe hacer la estratificación del riesgo y elegir las opciones iniciales de tratamiento más idóneas.

Los pacientes candidatos a un trasplante de células hematopoyéticas (HCT), la introducción de la quimioterapia se realiza dos o cuatro meses antes. En cambio, los que no son candidatos a HCT usan una terapia diferente: lenalidomida con dexametasona, pauta avalada por muchos ensayos clínicos^{35,36,37,38}, como primera opción ya que es efectiva y bien tolerada. CELGENE Corporation desarrolló este análogo a la talidomida, mucho más potente y con menos efectos secundarios. También se puede usar la talidomida, en combinación con dexametasona. Muchos ensayos clínicos avalan su eficacia con una tasa de respuesta de un 65 a un 75%^{39,40,41,42,43}.

Lepra

La lepra es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae* que afecta a los nervios periféricos de la piel. Es una patología que actualmente no es común y que es poco contagiosa, pero es necesario un seguimiento riguroso por parte de los profesionales sanitarios. En los últimos años, ha habido un aumento a causa de la migración. El tratamiento de la lepra consiste en una terapia múltiple que previene el desarrollo de resistencias. Se ha visto la eficacia de la talidomida para el tratamiento de la Reacción tipo dos o también llamado el eritema nodoso leproso. Provoca reacciones severas con neuritis y síntomas sistémicos que requieren tratamiento inmediato con corticosteroides. En la Unión Europea, aproximadamente, 750 habitantes están afectados por el eritema nodoso leproso⁴⁴.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad intestinal de causa desconocida aunque se cree que puede ser originada por agentes víricos y microorganismos como las *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Yersinia* o bien iniciado por un fallo en la actividad supresora de los linfocitos intraepiteliales o un fallo de la actividad estimuladora sobre los plasmocitos. La enfermedad de Crohn es un foco de interés para nuevos tratamientos. Desde que se aprobara el tratamiento con Infliximab en 1998, ha sido objeto de numerosos estudios. La talidomida disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias incluyendo alfa TNF y IL-12 con una respuesta clínica de un 70%, remitiendo en un 20% de pacientes^{45,46,47}.

Enfermedad injerto contra huésped (GVHD)

La enfermedad injerto contra huésped constituye la complicación más grave en los pacientes con trasplante de órganos que contienen células linfoides. El síndrome se integra por alteraciones en la piel, el hígado y el tubo digestivo. Las manifestaciones cutáneas son las más frecuentes y a través

de ellas se llega al diagnóstico, lo que compromete a los dermatólogos al manejo multidisciplinario que deben recibir estos pacientes^{48,65}.

SIDA

La talidomida puede resultar eficaz en la lucha contra el SIDA, ya que al inhibir la biosíntesis del TNF α se inhibe la citoquina que posiblemente sea la activadora de la replicación del virus de la inmunodeficiencia. Existen ensayos clínicos que estudian el uso de la talidomida para potenciar la respuesta inmune de los pacientes HIV positivos⁴⁹, tratar el Sarcoma de Kaposi⁵⁰, Síndrome de wasting (la pérdida involuntaria en más del 10% del peso corporal, junto con fiebre o diarrea)⁵¹ o las frecuentes aftas orales y esofágicas que padecen⁵².

B. Indicaciones autorizadas:

- Mieloma múltiple
- Lepra

La explicación general de estas dos patologías la encontramos en el *apartado A: indicaciones designadas como huérfano*. En este explicaremos curiosidades de la autorización de estas indicaciones.

Mieloma múltiple

Es la única indicación autorizada en Europa y la forma farmacéutica que se utiliza en nuestro país es Thalidomide Celgene 50 mg cápsulas duras. Se indica en combinación con melfalán y prednisona en el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad mayor o igual a 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a dosis altas. La posología recomendada para adultos es dosis oral recomendada de 200 mg al día. Se debe administrar un número máximo de 12 ciclos de 6 semanas.

Por otra parte, el NICE (Nacional Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda talidomida combinada con un agente alquilante y un corticosteroide como primera línea del mieloma múltiple cuando no son candidatos a HCT (Trasplante de células hematopoyéticas). Y si tampoco es apropiado HCT pero es una persona que no tolera la talidomida se usa el Bortezomid. La FDA lo aprueba para el tratamiento del Mieloma Múltiple en combinación con Dexametasona en pacientes “naive” (pacientes sin tratamiento previo) y la EMA para el tratamiento de pacientes

con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis¹⁵.

Existe un documento del 8 de Junio del 2004 escrito por “European Organisation for Rare Diseases” en el que la asociación de pacientes con mieloma múltiple denuncian la retirada de la solicitud de autorización para el tratamiento del mieloma múltiple por parte de Pharmion Corporation el 19 de mayo del 2004. Este hecho, junto a la retirada de la designación para el tratamiento de la lepra y de la enfermedad injerto contra huésped, evidencia el miedo y escepticismo europeo hacia este medicamento.

La lepra

La talidomida resulta muy eficaz pero los problemas de teratogenia, los graves efectos adversos y el restringido programa de distribución hacen que la prescripción sea escasa⁵³. Esta indicación no está autorizada por la EMA, en cambio sí por la FDA.

El 16 de julio de 1998, la FDA aprobó el uso de la talidomida para el tratamiento de las lesiones asociadas a eritema nodoso Leproso (ENL). De hecho, existe una carta del 16 de Julio de 1998⁵⁴, del centro de evaluación y investigación de medicamentos a Steve Thomas (CelgeneCorporation) informando de la aprobación de la comercialización de Talidomida cápsulas en Estados Unidos para una nueva indicación (NDA, new drug application, 20- 785). Esta NDA consiste en el uso de la Talidomida para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del eritema nodosum leprosum (ENL).

Como se ha indicado en la **tabla 4**, en Europa no está ni autorizado ni designado como medicamento huérfano en el tratamiento de la lepra. Esta indicación está documentada y la eficacia de la talidomida es de sobras conocida.

C. Indicaciones en fase de investigación :

La talidomida ha sido redescubierta en la actualidad como fármaco muy importante para patologías con componente inmunológico/inflamatorio y es objeto de numerosas investigaciones. Estas indicaciones son:

Síndrome de Behcet. Es un desorden multisistemático caracterizado por úlceras orales recurrentes y numerosas manifestaciones sistémicas. Estas incluyen úlceras genitales, problemas oculares, lesiones dérmicas, trastornos neurológicos, problemas vasculares y artritis. Diferentes estudios^{55,56,57} muestran que es eficaz pero se considera que el impacto es modesto.

*Prúrigo nodular de Hyde*⁵⁸. Es una dermatosis crónica que cursa con lesiones papulares y nodulares muy pruriginosas.

Prúrigo actínico^{90,57}. Es una fotodermatosis idiopática poco frecuente, que afecta habitualmente a mestizos de diversos países americanos.

Pioderma gangrenoso^{85,57}. Es una enfermedad cutánea inflamatoria, rara, crónica, de patogenia desconocida y pertenece al espectro de las dermatosis neutrofílicas.

Sarcoidosis: También llamada linfogranulomatosis benigna o enfermedad de Besnier, Boeck y Schaumann está considerada como una alteración granulomatosa multiorgánica, de causa desconocida, en el que se produce un incremento en los procesos inmunes celulares de los órganos afectados, que suele evolucionar hacia una resolución espontánea, o bien en la mayoría de los casos suele responder favorablemente al tratamiento esteroideo⁵⁹.

Vasculitis compleja inmune y la angiogénesis: La *vasculitis* se define como un proceso clínico y patológico causado por inflamación de los vasos sanguíneos, lo que determina obstrucción y posteriormente isquemia del territorio al cual están irrigando. Y la *angiogénesis* consiste en la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes que favorecen el desarrollo de los tumores, como sucede en algunas patologías como por ejemplo el cáncer. De hecho estas malformaciones vasculares a nivel gastrointestinal ocasionan graves hemorragias para las que se ha visto que la talidomida puede ser eficaz^{60, 61}.

Lupus eritematoso^{62,63}. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria, lo que significa que el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error al tejido sano. Esto lleva a que se presente inflamación prolongada (crónica).

Artritis reumatoide^{iError! Marcador no definido.}. Es una enfermedad crónica que lleva a la inflamación de las articulaciones y tejidos circundantes.

Miastenia gravis : Es una enfermedad que se caracteriza por la excesiva fatiga de los músculos voluntarios e involuntarios debido a un desorden en la unión neuromuscular⁸⁵.

Úlceras aftosas, del aparato digestivo^{64,65} y urogenitales sobretudo en pacientes VIH positivos^{66,67}.

Artritis idiopática juvenil: se describe en pacientes de más o menos 16 años con síntomas de fiebre, artritis y sarpullidos. Se ha observado que la talidomida puede ser una terapia muy efectiva para algunos chicos que han fallado a otras⁶⁸.

La *Esclerosis Lateral Amiotrófica* (ALS) es una enfermedad neurológica grave que afecta a la capacidad para movernos. También se le llama enfermedad de Lou Gehrig⁶⁹.

La *colangitis esclerosante primaria* (PSC) es una enfermedad colestática crónica del hígado que se caracteriza por la inflamación y fibrosis del árbol biliar. La edad media al diagnóstico es de unos 40 años, la frecuencia de afectados es el doble en los hombres que en las mujeres⁸³.

Feocromocitoma y otros tipos de cáncer avanzados^{70,71}. A parte de los mencionados, cabe destacar que la mayoría de estudios actuales prueban el uso de talidomida para tratar procesos cancerosos. Por ejemplo, como tratamiento para el *cáncer de esófago*⁷², *tumores neuroendocrinos*⁷³, *carcinoma colorectal metastásico*⁷⁴, *melanoma*⁷⁵ o *cáncer renal*⁷⁶.

Cáncer de próstata: talidomida ha mostrado una actividad en el cáncer de próstata avanzado tanto en monoterapia^{77,78} como en combinación con docetaxel.

Carcinoma de tiroides: Se han observado que los efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores de la Talidomida podría ser útil para el tratamiento del carcinoma de tiroides. A pesar de esto, los resultados obtenidos no se consideran suficientemente relevantes para considerarlos tratamientos de primera línea⁷⁹.

Anorexia y Caquexia asociada al cáncer y a VIH; y como tratamiento paliativo en pacientes con enfermedades terminales⁵⁸.

También se han encontrado referencias que prueban su utilidad en: *Leishmaniosis cutánea*⁸⁵, *Histiocistosis*⁸⁵, *Tuberculosis*⁸⁵, *Microsporidiasis*⁸⁵, *Leucodistrofias*⁸⁵, *Enfermedad de Weber-Christian (paniculitis)*⁸⁵, *Enfermedad de Jessner Kanof*, *Histiocistosis*⁸⁵ o *Pancreatitis crónica*.

Además hay ensayos clínicos **abiertos** para probar su eficacia en el tratamiento de la *epilepsia*⁸⁰ y *parkinson*⁸¹. Con esto se demuestra que es un fármaco que abarca el tratamiento de múltiples indicaciones, que se estudia y que puede ayudar a muchos pacientes.

En **niños** es eficaz en el tratamiento de GVHD, enfermedad de Crohn y pioderma gangrenoso⁸².

La mayoría de estas enfermedades son poco prevalentes y por eso son consideradas Enfermedades Raras⁵. Al denominarlas así es importante conocer su **prevalencia** en la Unión Europea^{83,84} que está descrita en la Tabla:

Nombre de enfermedad	Prevalencia estima/100.000
Lupus eritematoso cutáneo	50
Mieloma múltiple	17.5
Enfermedad de behçet	3.4
Síndrome injerto contra huésped	2.76
Sarcoma de kaposi	1.7
Sarcoidosis	15
Vasculitis	6.3
Artritis juvenil idiopática	5
Tuberculosis	20
Feocromocitoma	10
Pénfigo vulgar	3.8
Lepra	0,15
Colangitis esclerosante primaria	8,5 a 13,6
Esclerosis lateral amiotrófica	5

Tabla 5: Prevalencia estimada de diversas de las indicaciones.

Debemos tener en cuenta de que al proponer la evaluación de medicamentos huérfanos, uno de los puntos en los que más inciden es en verificar la prevalencia⁸⁵.

V.3 Acceso a la talidomida.

A continuación se expone brevemente la situación actual de la talidomida en diferentes países y continentes.

En el caso de la Unión Europea, cabe destacar que los medicamentos huérfanos deben seguir para su comercialización un procedimiento de registro centralizado. Después el titular de su autorización lo presenta a los estados miembros que considere para su comercialización, esto hace que un medicamento autorizado por EMA no este comercializado en todos los estados²⁴.

Alemania, Francia y Reino Unido

Según informa la BGA (Bundesgesundheitsamt) la Talidomida se encuentra comercializada para el tratamiento de reacciones causadas por la lepra y sólo para uso hospitalario.

La talidomida también está autorizada en Francia y Reino Unido.

En el país galo se acepta en dos indicaciones: lupus eritematoso crónico y lepra, aunque también es igualmente utilizada en otras indicaciones parece ser como ensayo clínico abierto. Está disponible bajo prescripción controlada, necesitando el permiso del Ministerio de Sanidad. En Francia también se debe firmar un consentimiento por parte del paciente, pero este tiene la obligación de interrumpir el embarazo si fracasa en la contracepción.

Italia

En Italia ThalidomideCelgene™ se encuentra en el registro de la Farmacia Oncológica bajo monitorización y control de la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Turquía

En Turquía está autorizada de comercialización pero sin designación huérfana.

Estados Unidos

En Estados Unidos está aprobado para el tratamiento del Mieloma Múltiple (26 de mayo de 2006) en combinación con Dexametasona en pacientes naïve y; tratamiento y mantenimiento Eritema Nodoso Leproso (16 de julio de 1998) moderado a severo. Si este último va acompañado con neuritis se debe usar una administración concomitante a corticosteroides. Esta autorización va acompañada de restricciones en la regulación de su distribución para que el uso de la talidomida se haga de forma segura. Estas restricciones están reflejadas en “System for Thalidomide Education and Prescribing Safety (S.T.E.P.S.).” Solo los prescriptores o farmacéuticos registrados en este programa podrán prescribir o dispensar a los pacientes que estén registrados y que cumplan las condiciones de este programa. También explica que debe incluir un consentimiento informado del paciente y se debe informar de todas las posibles exposiciones a la talidomida en Estados Unidos. Tanto hombres como mujeres deben someterse a medidas anticonceptivas obligatorias.

Brasil

En Brasil las indicaciones aprobadas para el uso de la Talidomida son:

- sedante, analgésico y antiemético en el dolor neoplásico.
- lepra. De hecho, tiene la segunda tasa más alta de prevalencia de la lepra en el mundo y la talidomida ha sido utilizado por los médicos brasileños como la droga de elección para el tratamiento de ENL grave desde 1965.

V.3.1. Acceso de la talidomida en España

La talidomida está considerado como un medicamento extranjero y como un principio activo de especial control médico⁸⁶.

Es un medicamento extranjero ya que no está comercializado en España y se importa de otro país. La talidomida se viene utilizando en España desde aproximadamente 1987-88 como medicamento extranjero. Hasta el año 1999 se importaba de Brasil por el Ministerio de Sanidad a través del Departamento de Medicamentos Extranjeros y a partir de entonces viene directamente de Alemania. Los motivos más frecuentes para importar medicamentos extranjeros son:

- Medicamentos de los que se dispone evidencias clase A de su utilización pero que aún no están comercializados en España y que podemos considerar “extranjeros temporales”.
- Medicamentos con utilidad eventual en determinados procesos de baja prevalencia o en tipologías de pacientes muy específicas y que no están comercializados en España, que probablemente se mantendrán mucho tiempo como extranjeros. En este grupo encontramos medicamentos que se utilizan para enfermedades poco frecuentes como es el caso de la talidomida.

Como recoge el artículo 37 de la Ley de Garantías⁸⁷ “Corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo autorizar la importación de medicamentos legalmente comercializados en algún país extranjero y no autorizados en España”. Esta importación se autorizará cuando resulte imprescindible para el tratamiento o diagnóstico de patologías concretas. Por lo tanto, si se quiere obtener un medicamento extranjero sólo puede realizar la solicitud o la consejería de salud de las distintas comunidades autónomas o el servicio de farmacia de hospital. Se exige siempre la cumplimentación de los informes denominados A-2 y A-3 donde se especifica claramente los datos del enfermo, juicio clínico, la necesidad del tratamiento, si han fracasado los tratamientos alternativos y otros requisitos específicos.

Los medicamentos sometidos a Especial Control Médico (ECM) son aquellas que pueden producir efectos adversos graves. Estas tienen eficacia clínica probada y sin alternativa terapéutica en las situaciones utilizadas además de tener un riesgo grave pero prevenible. La prescripción de ésta se debe realizar por un médico especialista y es obligatorio notificar cualquier efecto adverso que se pueda detectar. La talidomida es uno de los principios activos que se numeran como de ECM (Derivados de la vitamina A, Ácido acetohidroxámico, talidomida, Clozapina). Tiene un modelo específico de consentimiento informado, así como una confirmación por parte del médico al

paciente, que deberá adjuntarse al A-2,A-3 en el que se debe referir los resultados del examen neurológico, hematológico y test de embarazo. Su especial control se debe a su poder teratógico así como a la posibilidad de producir neuropatía periférica y trombosis venosa profunda⁸⁸.

Por lo tanto, hay que tener en cuenta la Ley 29/2006⁸⁷, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios y su desarrollo en el Real Decreto 1015/2009⁸⁹ de 19 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Este Real Decreto hace referencia al apartado 3 y 4 del artículo 24 de la Ley de garantías y uso racional de medicamentos. En el apartado número 3 se posibilita el uso de medicamento no autorizados a pacientes no incluidos en ensayo clínicos; este acceso a medicamentos en investigación se conoce como uso compasivo. Por otra parte, en el apartado 4 se establece la posibilidad de autorizar la importación de medicamentos no autorizados destinados a su uso en España, siempre que estén legalmente autorizados en los países de origen y que no exista alternativa autorizada en nuestro país.

Como se ha explicado, es obligación del medico responsable del tratamiento y de la dirección del centro hospitalario obtener el consentimiento informado del paciente por escrito o, en su caso, el de su representante, antes de la administración de tratamiento conforme a lo establecido en la Ley. Además deben justificar el uso en la historia clínica y respetar las restricciones ligadas a la prescripción y dispensación.

“ D declaro que D..... como médico especialista enen presencia del testigo D/ Dª con DNI me comunica la posibilidad de recibir medicación con talidomida. Se me informa del tipo de medicación que es y especialmente de los riesgos que comportaría este medicamento en caso de embarazo, constituyendo graves malformaciones en el feto que abarcarían desde las extremidades a la cabeza.

Por lo tanto, en España se puede prescribir talidomida para mieloma múltiple solicitándolo como medicamento extranjero ya que no está autorizada su comercialización y para las otras indicaciones como medicamento extranjero pero para uso compasivo, como explica el RD 1015/2009. En este último caso no requiere autorización de la AEMPS pero si se deben tener en cuenta los protocolos de uso que establece. Todo tratamiento con talidomida está totalmente contraindicado en mujeres embarazadas y debe ir acompañado por el Programa de Prevención de Embarazo de ThalidomideCelgene tal como se ha indicado anteriormente.

V.4 Análisis de publicaciones sobre la utilidad de la talidomida en centros sanitarios de España.

El objetivo de este apartado es explicar diferentes situaciones que se han encontrado al realizar este trabajo sobre el uso actual de la talidomida en España.

Uno de ellos fue el estudio objetivo que se presentó en el congreso nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) del 2008. Trataba de analizar la utilización de talidomida en cuanto a sus indicaciones, su efectividad y el nivel de tolerancia en el Hospital San Pedro (Rioja) en el periodo de 2005 a 2008. Únicamente recibieron la medicación 7 pacientes para el tratamiento del Mieloma Múltiple y se observó respuesta total o parcial en 4. Por lo tanto ya vemos que su uso es real aunque poco frecuente

Se ha contactado con Farmacéuticos y Médicos del Hospital Universitario Son Espases -Palma de Mallorca- que han dispensado y prescrito talidomida. Actualmente en el servicio de oncología hay ocho pacientes : 6 pacientes con mieloma múltiple, uno con feocromocitoma y otro con neoplasia del SNC tratados con talidomida. Por otra parte, en los últimos años ha habido únicamente tres pacientes tratados por Lupus eritematoso discoide incontrolado, y resistente a otros tratamientos como corticoides y antipalúdicos, cloroquina e hidroclorequina, y otro más en tratamiento por Lepra. La Dra. Ana M^a Bauzá, dermatóloga del Hospital Universitario Son Espases, nos detalla curiosidades sobre los pacientes para mostrarnos la gravedad de sus patologías ya que padecían complicaciones como botón de oriente, lesiones nodulares y déficit de visión, otra con paniculitis lúpica facial y otro con lepra multibacilar. En todos los casos se piden las pruebas pertinentes al servicio de neurología para evitar posibles complicaciones en el tratamiento.

La última dispensación como uso compasivo que se realizó en el Hospital Son Espases fue en 2010 y actualmente ningún paciente está tratado con el fármaco estudiado, esto se debe a que hubo algún indicio de neuropatía; también se vio que al disminuir la dosis aumentaron los brotes y en otro por ausencia de respuesta. También explica que en estos momentos no lo prescribe porque el procedimiento es muy complicado y largo, los riesgos a neuropatía irreversible y trombosis son altos, y que los pacientes al abandonar el tratamiento la enfermedad sufren recividas, a veces más severas. A pesar de esto, considera que está en el segundo escalón terapéutico después del metotrexato ya que no es inmunosupresor y su eficacia es alta.

También se ha podido contactar con los servicios de farmacia de otros hospitales de Mallorca como son el Hospital Son Llàtzer, Hospital Comarcal d'Inca y el Hospital de Manacor. En los dos últimos nunca se ha llevado a cabo una dispensación de talidomida, de hecho el servicio de farmacia del Hospital Comarcal d'Inca explica que para el tratamiento del mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos usan lenalomida, análogo de la talidomida.

En el Hospital Son Llàtzer, en cambio, sí que ha habido tratamientos con talidomida: nueve pacientes con Mieloma Múltiple (uno en 2003, dos en 2004, otro en 2011 y cinco en 2012) y una mujer con angiodisplasia gastrointestinal hemorrágica.

La Dra. Elena Gonzalez realizó una Tesis Doctoral muy interesante sobre el tema tratado ⁹⁰. En esta se muestran los resultados de las encuestas hospitalarias sobre el uso de la talidomida. Estas indican que la mayor aplicación y los resultados óptimos se obtienen en la lepra y en las aftas orales. En base a los datos recibidos de los hospitales encuestados, se puede señalar que en España, se utilizaba la talidomida con resultados óptimos y buenos en las siguientes indicaciones farmacológicas, que ordenadas de mayor a menor son: las aftas orales, la lepra, el prúrigo nodular, el lupus eritematoso, el SIDA, el síndrome de Behcet y la enfermedad injerto contra huésped. Con los datos obtenidos de los centros encuestados dibujaron un mapa territorial (**ilustración 5**) señalando las provincias donde más se emplea talidomida, destacando las CC.AA. de Madrid y Cataluña.



Ilustración 5: Mapa territorial en el que se señala el uso de la Talidomida ⁶⁷.

V.1 DISCUSIÓN

La utilización de la talidomida no únicamente ha sido un problema sanitario sino también un problema ético. Como ya se ha mencionado varias veces a lo largo del trabajo, lo ocurrido a mitad del siglo XX fue una tragedia, consecuencia de una negligencia farmacéutica. Sucesos como este ponen en entredicho la ética de la industria farmacéutica ya que lleva a pensar que eran capaces de obtener su beneficio a cualquier precio. Los principios de la bioética, que son la autonomía, beneficencia, no maleficencia y la justicia, no se contemplaron a finales de los años 60.

Miles de personas fueron y siguen siendo víctimas de un “error”, las cuales han sufrido las consecuencias de éste en solitario, sin el apoyo institucional. Las malformaciones que padecieron, unas más graves que otras, siempre fueron una minusvalía que les impidió llevar una vida “normal”.

No obstante, la talidomida es un medicamento, tiene propiedades para el tratamiento o prevención de muchas enfermedades. Éstas son enfermedades raras que ahora disponen de un tratamiento. Muchos investigadores lo están estudiando y se está viendo que la relación beneficio/riesgo es favorable y que su valoración terapéutica es positiva. A pesar de ello, existe una reticencia por parte de las administraciones a reconocer y autorizar estos hechos probados. Esta reticencia podrían ser por miedo a que se repita la tragedia o por respeto a las víctimas. De hecho, en 2003, un funcionario de la OMS⁹¹ publicó un trabajo en el que declaraba que “no hay lugar para la talidomida”, sobre todo para el tratamiento de la reacción leprótica tipo 2. Además su uso es escueto por la dificultad de realizar ensayos clínicos y por los complejos trámites administrativos.

Se debe destacar que buscando en bases de datos, se ha encontrado una cantidad ingente de información y una de los puntos más complicados ha sido la selección puesto que tanto por su pasado como por su futuro es un medicamento muy estudiado. Como indica el Instituto Catalán de Farmacología la epidemia de la talidomida es una de las primeras comparaciones entre casos y controles de la historia de la farmacovigilancia, y tal vez de las más documentadas.

El acceso en España es como medicamento extranjero para el mieloma múltiple y , además, como uso compasivo para el resto de indicaciones. En todos los casos es de Especial Control Médico. Esto hace que los médicos, por los nombrados anteriormente “complejos trámites administrativos”, opten primero por otras alternativas antes de decantarse por la talidomida para el tratamiento de las indicaciones diferentes al mieloma múltiples. Además como desventajas también resalta la neuropatía irreversible y que cuando se cesa el tratamiento, la patología vuelve con la misma o mayor gravedad.

En cuanto a las entrevistas con diferentes profesionales a mi parecer no ha sido del todo satisfactorias ya que hubiera preferido que la comunicación hubiera sido más fácil y recíproca. Se ha intentado hablar con el Hospital Bellvitge, ha habido cierta comunicación pero, finalmente, por falta de tiempo no se ha podido realizar. También hubiera sido interesante la comunicación con el

Hospital Vall d'Hebrón y el Hospital Clínic, ya que se ha averiguado que en el primero la prescripción es muy alta a diferencia que en el Hospital Clínic que es baja. Como ya he mencionado, no se ha podido hacer porque un tema con tal controversia necesita tiempo y diálogo. Para futuras investigaciones al respecto sería interesante realizar un recuento a nivel nacional, como hizo la Dra. González Infante en 2004.

Pues, como he expuesto, el “miedo” a este medicamento por su efecto teratónico es evidente y actualmente se ha encontrado una segunda generación de análogos de la talidomida, en la que encontramos la lenalomida. Se puede considerar un medicamento nuevo ya que apareció en 2004. Ensayos clínicos fase II y fase III avalan su eficacia en el tratamiento del mieloma múltiple y otros episodios cancerosos. Puesto que la estructura química es semejante, la AEMPS no descarta su posible efecto teratígeno.

Después de la elaboración de este trabajo, la asociación de la talidomida con la contradicción es inevitable. Se aúnan en un fármaco un pasado oscuro y un futuro claro, dolor de unas víctimas y curación de otras, pero esta vez víctimas de enfermedades raras, el silencio de la industria frente al interés actual y el recelo de gobiernos que previamente hicieron “oídos sordos”.

VII. CONCLUSIÓN

De todo lo expuesto puedo concluir que:

1. El reconocimiento que han tenido las víctimas, tanto los niños como sus familias, por el sufrimiento que les ha ocasionado es insuficiente. Los beneficios de los medicamentos no sólo se expresan en términos de vidas salvadas y sufrimientos evitados, ni por aspectos económicos sino también se debe tener en cuenta los riesgos que ocasionan. En este caso los beneficios para el tratamiento de las iniciales náuseas de la gestación son nulos puesto a las atroces consecuencias.
2. El polémico efecto teratígeno hizo que se estudiara el mecanismo, cosa que ha hecho que todavía se siga investigando por el mecanismo de acción descubierto. Cada una de las investigaciones refleja el descubrimiento de esperanzas para los numerosos pacientes con enfermedades raras.
3. La talidomida se usa en terapéutica aplicando un protocolo estricto para las indicaciones admitidas y también para las consideradas como “uso compasivo”. Las principales

indicaciones para las que se usa , a parte de la única autorizada que es el Mieloma Múltiple, son de tipo dermatológico como la lepra, síndrome de Behcet y prurigo; de tipo infeccioso, como el SIDA, tuberculosis y úlceras; de tipo hematológico como enfermedad injerto contra huésped; de tipo oncológico y otras enfermedades huérfanas.

4. A pesar de que han pasado 50 años desde la tragedia, el impacto de la talidomida todavía perdura. Los profesionales sanitarios reconocen su beneficio pero no dan el paso definitivo para su utilización normalizada, se observa cierto recelo al hablar de este medicamento y asusta mencionar los efectos adversos. Este medicamento tiene un estigma por su pasado difícil de olvidar.
5. Uno de los puntos sanitarios más importantes de la Regulación Europea es la que concierne a los medicamentos huérfanos. Ya que promueve el desarrollo de productos para severas enfermedades minoritarias, que sin los incentivos que ofrece la Unión Europea, su beneficio no justificaría la investigación.
6. Y por último, la posible conclusión “positiva” respecto a la “catástrofe de la talidomida” es la posterior concienciación de la sociedad en cuanto a seguridad y uso racional del medicamento; ha hecho que esté estrictamente regulado y que se creen normativas al respecto a nivel mundial.

VIII. AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a la Dra. Elvira Bel, mi tutora, por toda la ayuda y apoyo que me ha dado durante la realización de proyecto. A Clara Martorell, tutora de prácticas tuteladas, que me facilitó el contacto con los otros hospitales de Mallorca. También a Antonio Palomero, farmacéutico del Hospital Universitario Son Espases y encargado de los medicamentos extranjeros y uso compasivo, por todos los conocimientos e información que me ha facilitado. Ana M^a Bauzá, dermatóloga, por reunirse conmigo en su consulta y explicarme los casos que ella ha tratado. A José Riquelme y Rafael Basterrechea Estella, AVITE, por ayudarme a recopilar información y por la lucha incesante por todas las víctimas que llevan realizando desde 2003. A Ángela Domínguez, departamento de salud pública, por facilitarme buscadores epidemiológicos de enfermedades raras.

A todos los servicios de farmacia del Hospital de Son Llàtzer, Comarcal d’Inca y de Manacor por atenderme y facilitarme la información. Por último, a mi familia y en especial, a mi hermana Dora.

IX. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Pintado S. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. *Jano: medicina y humanidades*. 2009; 1726: 34.s
- ² Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological Sciences*. 2011; 122(1):1-6.
- ³ AVITE: Asociación de Víctimas de la Talidomida en España y otras inhabilidades. (Consultado el 5 y 20 de abril). Disponible en: <http://www.avite.org/>.
- ⁴ Gamero C. Píldoras en su laberinto. *Diario OJO*. Lima. 2002; 40. Disponible en: [http://www2.uah.es/vivatacademia/anteriores/n40/ambiente.htm#21.%20AP%C9NDICE:%20Lo%20que%20dice%20el%20fabricante%20\(Chemie-Gr%C9nenthal\)](http://www2.uah.es/vivatacademia/anteriores/n40/ambiente.htm#21.%20AP%C9NDICE:%20Lo%20que%20dice%20el%20fabricante%20(Chemie-Gr%C9nenthal)).
- ⁵ Martínez-Frías ML. The thalidomide experience: review of its effects 50 years later. *MedClin (Barc)*. 2012 Jun 2;139(1):25-32
- ⁶ The History of Thalidomide: Suffer the children. Londres; Sunday Times: 1979.
- ⁷ Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 1962; 87:1232.
- ⁸ Lenz W. A personal perspective on the thalidomide tragedy. *Teratology*. 1992; 46:417.
- ⁹ Eriksson T, Björkman S, Roth B, Fyge Å, Höglun, P. Enantiomers of thalidomide: blood distribution and the influence of serum albumin on chiral inversion and hydrolysis. *Chirality*. 1998; 10: 223–228.
- ¹⁰ Catálisis enantioselectiva. Instituto de ciencia de materiales de Aragón, Universidad de Zaragoza. (Consultado 5 de abril). Disponible en: <http://www.unizar.es/icma/divulgacion/catalizadores.html>.
- ¹¹ Chávez JA, Quiñones J, Bernárdez Os. Talidomida, contextos históricos y éticos. *Rev Hum Med* . 2009 ; 9(3): . (Consultado 3 de mayo 2012). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202009000300007&lng=es.
- ¹² McCredie J. History, heresy and radiology in scientific discovery. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53(5): 433-41.
- ¹³ McBride WG. Thalidomide may be a mutagen. *BMJ*. 1994; 308:1635-6.
- ¹⁴ Stromland K, Philipson E, Gronlund MA. Offspring of male and female parents with thalidomide embryopathy: birth defects and functional anomalies. *Teratology*. 2002; 66:115-21.
- ¹⁵ Ficha Técnica Thalidomida Celgene. (Consultado 30 de marzo). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
- ¹⁶ Baldellou A. Síndrome de Reye: Cuarenta años después. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59:319-22.
- ¹⁷ Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento, 2a ed Barcelona: Masson-Salvat, 1993
- ¹⁸ Agencia Española del Medicamento. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

-
- ¹⁹ Santiago Pintado Vázquez. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. 2011. Hospital San Agustín. Avilés. Principado de Asturias. España.
- ²⁰ Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto, BOE del 6, por el que se regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas por la talidomida en España durante el período 1969-1965.
- ²¹ Valeri M. “El Gobierno prepara indemnizaciones para los afectados de la talidomida”. 22 de marzo del 2010, Madrid. (consultado el 15 marzo 2012). Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundo/2010/03/22/espana/1269263351.html>
- ²² Bel E. Medicaments orfes i malalties poc freqüents. Del desconeixement al protagonisme o del coneixement a l’eradicació. Discurs sessió inaugural de l’any 2012. Reial academia de farmacia de Catalunya.
- ²³ Ley 25/1990, de 20 de diciembre 1990, BOE del 22, del medicamento.
- ²⁴ Orphan Drug Act: Public Law 97-414, de 4 de enero de 1983. Disponible en: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf> . (Consultado 4 de junio 2012)
- ²⁵ Reglamento (CE) núm. 141/2000 del parlamento europeo y del consejo, de 16 de diciembre de 1999, DOL 18 de 22 de enero del 2000.
- ²⁶ Reglamento (CE) núm. 847/2000 de la comisión, de 27 de abril del 2000, que establece las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y define “medicamento similar” y superioridad clínica. DOL 103 de 28 de abril.
- ²⁷ Agencia Europea del Medicamento. (Consultado en mayo y junio 2012). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- ²⁸ General information for sponsors of orphan medicinal products. (20 January 2009).DOC: EMA/710917/2009/Rev 5
- ²⁹ Procedure for orphan medicinal product designation – general principles. (20 January 2009). Doc: EMA/710915/2009, Rev 5.
- ³⁰ Guideline on the format and content of applications for designations as orphan medicinal products and the transfer of designations from one Sponsor to another. FDA. 22 July 2004. Rev 3,9 July 2007.
- ³¹ Sheskin. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. Clin Pharmacol Therap. 1965;6:303-306.
- ³² FDA Application. (Consultado en marzo 2012). Disponible en: www.fda.gov
- ³³ KhosraviShahi Pa, Díaz VM, Sabin P, Encinas Sara, Arranz JA; Carrión JR, Pérez Manga, Gumersindo. Efectividad de la talidomida y la dexametasona en el tratamiento del mieloma múltiple resistente al tratamiento: estudio retrospectivo de 36 casos consecutivos. Med. clín (Ed. impr.).2007;128(4):121-124.
- ³⁴ S VicentRajkumar, MD; Robert A kyle, MD; Rebecca F Connor, MD. Initial chemotherapy for symptomatic multiple mieloma in patients who are candidates for transplantation. 2012. UpToDate.

(Consultado el 20 abril). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/initial-chemotherapy-for-symptomatic-multiple-myeloma-in-patients-who-are-candidates-for-transplantation>

³⁵ Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naïve symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111:1101.

³⁶ Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010; 115:1343.

³⁷ Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11:29.

³⁸ Johnston RE, Abdalla SH. Thalidomide in low doses is effective for the treatment of resistant or relapsed multiple myeloma and for plasma cell leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:351–4.

³⁹ Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:431.

⁴⁰ Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, et al. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009; 27:5001.

⁴¹ Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005; 106:35.

⁴² García E, Azanza JR, Lecumberri R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:626–35.

⁴³ Thalidomide Plus Dexamethasone as Maintenance Therapy After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma: a Multicenter Phase 3 Randomized Trial. Enero 2011. Disponible en www.Clinicaltrials.gov. (Consultado 20 de junio 2012).

⁴⁴ Public summary of opinión on orphan designation thalidomide for the treatment of erythema nodosum lepra or type II lepra reactions. 15 November 2010. EMA/COMP/1287/03. Committee for Orphan Medicinal Products.

⁴⁵ Korzenik, Joshua; Rutgeerts, Paul; Grover, Shilpa. Investigational therapies in the medical management of Crohn's disease. 2012. UpToDate. (Consultado el 20 de abril de 2012). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/investigational-therapies-in-the-medical-management-of-crohns-disease>

- ⁴⁶ Vasiliauskas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999; 117:1278.
- ⁴⁷ Zheng CF, Xu JH, Huang Y, Leung YK. Treatment of pediatric refractory Crohn's disease with thalidomide. *World J Gastroenterol*. 2011;17:1286–91.
- ⁴⁸ Rodríguez García,H; Velásquez González,E; Magaña Ramírez,M.C.; Juárez Navarrete,L. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Mex*. 2006;50:174-84
- ⁴⁹ Further Evaluation of Thalidomide's Ability to Potentiate the Immune Response to HIV-Infected Patients. June 2005. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en: [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov).
- ⁵⁰ A phase II study of oral thalidomide for patients with HIV infection and kaposi's sarcoma. December 2008. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en: [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov).
- ⁵¹ A Phase II, Parallel Group, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Thalidomide in Reducing Weight Loss in Adults With HIV Wasting Syndrome. June 2005. Disponible en: [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov).
- ⁵² Thalidomide for Treatment of Oral and Esophageal Aphthous Ulcers and HIV Viremia in Patients With HIV Infection. March 2012. Disponible en: [www. Clinicaltrials.gov](http://www.Clinicaltrials.gov).
- ⁵³ Iyer C, Languillon J, Ramanujam K, Tarabani-Castellani G, Teren- cio de las Aguas J et al. Who co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute leprosy reactions in male lepromatous patients. *Bull Org mond*. 1971; 45: 719-732.
- ⁵⁴ Thomas S. Celgene Corporatio. Letter. 16 july 1998. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/1998/20785ltr.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=16%20JULY%201998%20CELGENE&utm_content=1
- ⁵⁵ . L Smith, Ellison; Yazici, Yusuf; H Stone, John. Treatment of Behçet's disease. 2012. UptoDate. (Consultado el 20 de abril de 2012). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-behcets-disease?source=search_result&search=Treatment+of+Behçet's+disease&selectedTitle=1%7E36
- ⁵⁶ Hamuryudan V, Cem M, Saip S, Özyazgan Y, Siva A et al. Thalido- mide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet,s Syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-450.
- ⁵⁷ Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 878-881.
- ⁵⁸ Pendino,P; Agüero,C; Kriunis,I.Talidomida y análogos de talidomida Thalidomide and analogous. *Archivos de alergia e inmunología clínica* 2005;36(2):41-51
- ⁵⁹ Randomized Controlled Trial of Thalidomide vs Placebo in Skin Sarcoidosis. 2011. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en: www.ClinicalTrial.gov
- ⁶⁰ Long-term Effects of Thalidomide for Recurrent Gastrointestinal Bleeding Due to Vascular Malformation: An Open-label, Randomized, Parallel Controlled Study. 2010. (Consultado el 30 de

mayo de 2012). Disponible en: www.ClinicalTrials.gov.

⁶¹ Vega J, Goecke H, Rodríguez A, Vergara T. Uso de talidomida en sangrado recurrente por angiodisplasias gastrointestinales. Caso clínico. Rev Med Chile. 2011; 139: 909-91

⁶² M, Plewig G et al. Clinical and immunologic parameters during thalidomide treatment of lupus erythematosus. Int J Dermatol. 2000; 39(5): 383-388.

⁶³ Knop J, Happle R et al. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with thalidomide. Arch Dermatol Res. 1981; 271: 165.

⁶⁴ Van der Brock H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide. Arch Dermatol. 1980; 116: 571-572.

⁶⁵ Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac Med UNAM. 2001; 44(5).

⁶⁶ Youle M, Clarbour J, Farthing C et al. Treatment of resistant aphthous ulceration with thalidomide in patients positive for HIV antibody. Br Med J. 1989; 289: 432.

⁶⁷ Scott M, Peter J, Robert J, McGarr J et al. Use of thalidomide in treatment and maintenance of idiopathic Esophageal ulcers in HIV+ individuals. Digestive Disease and Sciences. 1995; 40(5): 1147-1148.

⁶⁸ Lehman T, Sundel R. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UptoDate. (Consultado el 20 de abril de 2012). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/systemic-onset-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment?source=search_result&search=Systemic+onset+juvenile+idiopathic+arthritis%3ATreatment&selectedTitle=2%7E43

⁶⁹ Randomized, Open, Parallel Group Study for the Evaluation of an Oral Dose of 100 mg Thalidomide and Subsequent Dose Escalation of 400 mg Thalidomide in Combination With Riluzole in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) January 2008. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁰ Petralia G, Fazio N, Bonello L, D'Andrea G, Radice D, Bellomi M. Perfusion computed tomography in patients with hepatocellular carcinoma treated with thalidomide: initial experience. J Comput Assist Tomogr. 2011;35: 195–201.

⁷¹ Phase I Pharmacokinetic Trial of Thalidomide and Docetaxel: A Regimen Based on Anti-Angiogenic Therapeutic Principles. June 2010. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷² A Phase II Clinical Trial on VEGF Expression Interfered by Thalidomide Combined With Concurrent Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. March 2012. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷³ A Phase II Study of Thalidomide in Combination With Temodar in Patients With Metastatic Neuroendocrine Tumors. April 2009. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en

www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁴ A Phase II Trial of Capecitabine and Thalidomide in Previously Treated Metastatic Colorectal Carcinoma. December 2007. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁵ A Phase I-II Study of Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine (TTL) in Patients With Metastatic Melanoma in the Brain. March 2012. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁶ A Phase I/II Trial of Combination Therapy With 5-Fluorouracil, Interferon- α Interleukin-2, and Thalidomide for Metastatic, Advanced or Recurrent Renal Cell Carcinoma. September 2011. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁷ Walczak J, Pili R, Antonarakis E. Nover and emerging treatment techniques in advanced prostate cancer. 2011. UptoDate. (Consultado el 20 de abril de 201). Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/search?search=Nover+and+emerging+treatment+techniques+in+advanced+prostate+cancer&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=

⁷⁸ Phase II Study of Patients With Hormone-Naïve Prostate Cancer With a Rising Prostate Specific Antigen: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF), Thalidomide Plus Docetaxel. 2008. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁷⁹ Sherman S, Ross D, Mulder J. Chemotherapy for differentiated thyroid cancer. 2011. (Consultado el 20 de abril 2012). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-differentiated-thyroid-cancer>

⁸⁰ Treatment of Refractory Epilepsy With Thalidomide: an Open Trial. (Consultado el 30 de mayo de 2012). Disponible en www.ClinicalTrials.gov.

⁸¹ Crystal S, Leonidas J, Jakubowski A, Di Rocco A. Thalidomide induced acute worsening of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009; 24(12); 1863:1864.

⁸² Shanbhag PS, Viswanath V, Torsekar RG. Thalidomide: Current status. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:75-80.

⁸³ Orphanet: Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>

⁸⁴ Rodríguez E, Díaz O, Hernández G. Vigilancia Lepra. Situación en el mundo y en España. 2011. *Boletín epidemiológico semanal* 30/01 al 12/02 del 2012.

⁸⁵ Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation. Comité de medicamentos huérfanos (COMP)(EMA) COMP/436/01, 26 de marzo de 2002.

⁸⁶ Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, BOE 5 de octubre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al

artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

⁸⁷ Ley 29/2006, de 26 de julio, BOE del 27, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

⁸⁸ B.Santos, I.Pére. Dispensación de medicamentos de especial control. SEFH.

⁸⁹ Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, BOE el 20, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

⁹⁰ Gonzalez E. Tesis Doctoral: Desarrollo químico y galénico de la Talidomida como medicamento huérfano. 2004. Universidad Complutense de Madrid.

⁹¹ Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/es/>