

CONSIDERACIONES GENERALES VICTIMAS TALIDOMIDA.

- 1 La ausencia de documentación médica que avale que la prescripción médica fue efectivamente realizada , **no se considera relevante**. Teniendo en cuenta, no solo la dificultad en mantener la receta durante el tiempo transcurrido, si no tambien porque **los fármacos conteniendo Talidomida eran de libre dispensación** por las Oficinas de Farmacia, **en España**, al suponerse carentes de efectos adversos ni secundarios. Tampoco se consideró indispensable esta requerimiento de presentación de receta médica, en las primeras investigaciones epidemiológicas efectuadas en Alemania 1961-62, que permitieron la identificación de talidomida como fármaco teratógeno, bastando el reconocimiento oral de los familiares del afectado, **junto con la identificación de las lesiones del neonato para considerarlo afectado por talidomida** La guía de diagnóstico de Newman a que hace referencia el Instituto de Salud Carlos III , tampoco considera necesario el tramite de presentacion de la receta, para considerar un diagnóstico de presunción. En el mismo sentido es de señalar que la prescripción de un determinado fármaco no es nunca de obligado cumplimiento, y en la práctica no presupone que el paciente lo haya consumido. **Es por esto que la declaración** testimonial, afirmando su consumo sera siempre primordial, **y de mucho más valor que la simple posesión de una receta médica.**

- 2- Existe una gran variabilidad en la distribución y tipo de lesiones connatales por este fármaco teratógeno, por lo que la mayor o menor frecuencia de una determinada afectación , **no puede descartar que las lesiones de un afectado puedan ser debidas al efecto teratógenode la talidomida.** Mucho más cuando se ignora cual es su mecanismo teratogénico , y en que forma actua sobre una u otra localización. **Sin que tampoco se hayan descrito hasta el momento otros fármacos teratógenos con afectación focomelica.**

- 3- El estudio de los síndromes congénitos conocidos, que cursan con malformaciones , permite considerar que las malformaciones connatales que padece el informado, unicamente pueden haber sido inducidas por talidomida, fármaco consumido por su madre, durante su gestación. Estas malformaciones, debidas a embriopatía Talidomídica, aún siendo inespecíficas, no pueden englobarse dentro de ningun otro cuadro sindrómico conocido, de los que pueden cursar con malformación congenitas de las extremidades.
Ni pueden ser debidas a ningún otro farmaco teratógeno conocido.

4. **CONSIDERACIONES HISTÓRICAS.** La Talidomida (alfa-N-phthalimido- glutarimida fue sintetizada por el **Dr W.Kunz de CIBA en 1953** y cedida al **laboratorio alemán** Chemie Grünental (Pharma) en 1954. **Introducida en el mercado europeo en 1956.** por su acción sedante, hipnótica-no-barbitúrica y antiemética. En España se vendía sin receta médica. En 1959 estaba ya distribuida y comercializada en 48 países de Europa además de en África, Japón Australia, Canadá y Brasil, con 70 nombres comerciales diferentes. A finales de la década de los 50 llegó a ser el tercer fármaco más vendido del mundo. La FDA en EE.UU NO autorizó su venta al detectarse déficits en su fase experimental.

En **noviembre de 1961 el médico pediatra de Hamburgo Dr. Lenz , comunicó y publicó la observación de 14 casos de dismelia** (malformaciones en extremidades) en hijos de mujeres que durante su embarazo habían consumido talidomida. Contabilizó unos **900 casos con exposición clara** a Talidomida, que fueron incluidos en el **Registro de Compensación Económica** instituido por Alemania. Finalmente en Europa se calculó una mortalidad infantil perinatal, antes del primer año de un 40%..(80 % en Japón) **La Talidomida** (nombre comercial Contergan en Alemania) **fue retirado del mercado en Alemania el 29-11-1961**, en Inglaterra en diciembre de 1961, (En Argentina y en Canadá se retiró en marzo 1962) **en enero 1963 se retiraron algunas especialidades en España. Comercializándose otras hasta 1969.**

El tratamiento con talidomida se considera responsable de **malformaciones en casi 10.000 niños.**,1500 á 3000 en España(**Doc.20**) Actualmente se calcula que viven menos de 5000. en todo el mundo.(www.avite.org.)

5.- Su **MECANISMO DE ACCIÓN** no es bien conocido: inmunomodulador con resultados Inconstantes, inhibidor de la quimiotaxis de los neutrófilos, Interfiere procesos de angiogénesis. Administrada crónicamente produce degeneración axónica neuropatías y periféricas. (primer efecto adverso descrito, que impidió su aprobación y comercialización legal en EEUA). En la mujer gestante **basta la ingesta de una sola dosis** , para que si su embarazo es de 34 a 50 días (21 á 36 días de gestación), **se originen graves anomalías en el feto.** El tipo de malformaciones depende de la etapa del embarazo.(Doc.26).Siendo **la más característica la focomelia con ausencia hipoplasia del pulgar,** significativamente más frecuente que en casos de niños afectados por otros agentes teratógenos.

Las **MALFORMACIONES** por talidomida: hipoplasia de las extremidades, macromelia, focomelia, amelia, **son mas frecuentes** en extremidades superiores y pueden asociarse con otras malformaciones, como defectos cardíacos, atresias y estenosis del tracto gastrointestinal, anomalías de las vías genitourinarias, malformaciones del oído. La **mortalidad perinatal es del 33%.**

6. **EPIDEMIOLOGIA:** Dada la insuficiencia de conocimientos científicos actuales , en relación al mecanismo de acción de talidomida o características analíticas identificables que pudieran atribuirse específicamente a su acción teratogénica. Y debido a la inespecificidad de las lesiones congénitas que pueden producir diferentes agentes teratogénicos. Para determinar el agente causal de una determinada malformación congénita, además de los factores relativos a su expresividad clínica (sintomatología). Es importante considerar también **FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS asociados a una determinada y elevada prevalencia. (presentación) de teratogenia en un tiempo concreto.**

De este modo, al considerar un acúmulo de sucesos patológicos frecuentes en un mismo tiempo y lugar. Es correcto con un porcentaje de fiabilidad alto (dependiente del tamaño de la muestra estudiada), atribuir , otro simultáneo y con características clínicas y epidemiológicas identificables con los anteriores, a la misma entidad causal, que sería el nexo de unión e identificación de todos ellos.

- 7- **Teniendo en cuenta la exposición , y contacto previo del enfermo en su etapa prenatal ,con un agente teratogénico de alta prevalencia en los años de su nacimiento y muy alta teratogenicidad. Atribuir el efecto teratogénico a diferente causa, es una posibilidad remota.**

Más teniendo en cuenta que el contacto mínimo y ocasional de la mujer embarazada, con talidomida ya es teratogénico. Por lo que **otros agentes teratogénicos que pudieran hipotéticamente concurrir simultáneamente con talidomida podrían aumentar sus efectos teratogénicos , pero no sustituirlos.**

Bibliografía Informes Medicoforenses víctimas de Talidomida.

- 1 Copia de BOE Nº 397 de 22-12-2009, en que se Publica Disposición General del Ministerio de Trabajo e Inmigración, que enumera en su artículo 2, la Lista de Discapacidades que pueden dar lugar a la reducción de la edad de jubilación. Considerando entre ellas las anomalias genéticas y dentro de estas las Anomalias congénitas secundarias a Talidomida.
- 2- R.D.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 1960-1965.(BOE:6-08-2010).
- 3 Informe del **Centro de Investigación de Anomalías Congénitas del Instituto de Salud Carlos III de Madrid**, de abril 2007, en referencia a Las guías establecidas para la evaluación clínica de personas que nacen con malformaciones similares a las producidas por Talidomida.
- 4 **Reconocimiento de malformaciones asociadas con talidomida. RW Smithells Newman.**-J.Med. Genet 199229: 716-23.-Association Canadiense des victimes de la Thalidomide.
5. Certificado del Ministerio de Sanidad, Dcción Gral de Farmacia y Medicamentos de 6-05-1980 que informa del listado de Especialidades registradas en España que contenían Talidomida y fechas en que fueron retiradas.
- 6 Copia del Certificado de la Orden Urgente del Director General de Sanidad e Inspección General de Farmacia, a los Jefes provinciales de Sanidad de todas las provincias españolas, de fecha 18-05-1962, Ordenando la Suspensión de la distribución y venta de las especialidades: **Distaval, Contergan, Karadan, Softenon, Imidan, Glutonafitl.**
- 7 Prospecto de la especialidad IMIDAN de Laboratorio PEVYA de 1960, fármaco autorizado en España el 24-11-59 con Nº de Rtro Sanitario 32936 y anulado en España el 21-01-1963.;
8. Advertencias y Información al consumidor de la especialidad Thalomid- American Society of Health-System Pharmacists.-2012.
9. Diagnóstico Diferencial afectación por talidomida. I síndromes congénitos que pueden cursar con afectación de extremidades.(Internet: OMIM-2013)
- 10 Síndrome de Apert -Medline Pus.-Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU (Internet)
- 11 Síndrome del nevo de células basales- Medline Pus.-Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU(Internet)
- 12- Informe Síndrome de Roberts (Google-www.Orphanet-marzo 2013)
- 13- Farmacología Rang. Ed. Elsevier . Madrid 2004.-(Extracto-pág.732 a 734.)
- 14 El tratamiento precoz de las dismelias de las extremidades.-W.Maier. Deutsche Medizinische Wochenschrift- 1963; 88(2):69-74.
- 15- Talidomida: una historia inacabada. E.Papaseit, O.García-Algáry M.Farré. Asociación española de Pediatría.Elsevier España SL. 16- 01-2013 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.11.022>)
- 16- Historia de la Talidomida. por el prof. Dr.W.Lenz - www.thalidomidesociety.co.uk.

- 17- Informe **Martinez-Frías ML**. Talidomida: 50 años después. Med.Clin. (Barc). 2011. doi:101016 / j.medcli.2011.10.011-
- 18 R.D. 1971/1999 de 23 de diciembre , de procedimiento para el reconocimiento declaración y calificación del grado de discapacidad. (BOE : 26-01-2000)
- 19- La catástrofe de la Talidomida en el cincuentenario de su comercialización. **S.Pintado**. Jano 20-febrero -2009.
- 20- Informe Talidomida, contextos históricos y éticos. J.Chavez.2009 <http://cielo.sld.cu/sci>
- 21- La Embriopatía por Talidomida –**W.Lenz y K.Knapp**. Deutsche Medizinische Wochenschrift.-Stuttgart, 15 de julio 1962., N° 24, págs. 1232-1242.
- 22 Focomelia. Irene Delgado/ Marian Ros-Instituto de Biomedicina y Biotecnología Universidad de Cantabria-. Investigacion y Ciencia- Enero 2010
23. . Manual Merck .Ed.Harcourt.S.A. 10ª edición.1999.-(pág.2023,2032).
- 24 Farmacología Humana Jesus Flórez.Ed.Masson 4ª Edición.2004 (pág.115 á 123 y 426-427).
- 25- Tratado de Pediatría- G.Fanconi,A.Wallgren-Tomo 1, 9ed. Ediciones Morata.-1972.
26. Histología y Embriología del ser humano.Bases celulares y moleculares. R.Eynard.. 4ª Ed. Panamericana. 2008.
- 27- Manual SECOT de Cirugía Ortopédica y Traumatología/E.Cáceres Palou (et al Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología-Madrid.Médica Panamericana.(2003).- (pág: 451-457 y 599 a 606).
28. Netter ,Ortopedia.Elsevier Masson-2007.Cap1. Embriología y formación del hueso
- 29- Medicina Legal y Toxicología. Gisbert Calabuig..Ed.Masson.6.Ed.-2004.
- 30 Alegaciones y Reparos al R.D.**J.Riquelme-AVITE**-2-09-2010.