

Talidomida

Repercusiones médico – legales



Trabajo Final de Grado de Medicina. Promoción 2009/2015

Departamento de Anatomía Patológica, Medicina legal y Forense y Toxicología.

Facultad de Medicina de Zaragoza.

Alumna: Pilar Amador Bayo

Tutoras: María Teresa Criado del Río y Ana María Remacha Andrés



INDICE

1. Resumen.....	P. 3
2. Introducción.....	P. 4
2.1.Historia de la talidomida.....	P. 4
2.2.Uso de la talidomida en la actualidad.....	P. 9
3. Ensayos clínicos.....	P. 13
3.1.Introducción.....	P. 13
3.2.Emplazamiento.....	P. 14
3.3.Farmacovigilancia.....	P. 16
3.4.Repercusión de la talidomida.....	P. 18
4. Responsabilidad Administrativa.....	P. 19
4.1.Introducción.....	P. 19
4.2.Real Decreto 1006/2010.....	P. 20
5. Responsabilidad Civil.....	P. 23
5.1.Introducción.....	P. 23
5.2.Análisis de la sentencia de la Audiencia Provincial.....	P. 25
5.3.Situación en Alemania.....	P. 28
6. Conclusiones.....	P. 29
7. Bibliografía.....	P. 32



1. RESUMEN

RESUMEN

La historia de la Talidomida a pesar de los años que han transcurrido desde el conocimiento de sus primeros efectos nocivos para la salud, sigue siendo de actualidad a nivel mundial. Es un hito de referencia ético, legal y social para la salvaguarda del derecho a la protección de la salud de las personas en relación la experimentación con medicamentos en seres humanos. La tragedia acaecida hace ya más de medio siglo, sigue aún salpicando la prensa con cierta asiduidad, demostrando que el conflicto no está resuelto. España es uno de los países en donde continúa sin resolverse el problema que sufrieron las víctimas de la Talidomida. Por esta razón este trabajo tiene por objeto analizar las repercusiones médico legales de la Talidomida en España, desde diferentes puntos de vista: la normativa española en ensayos clínicos, el análisis de la responsabilidades legales a las que ha dado lugar o no y la situación actual de las víctimas, las cuales, aunque han podido recibir alguna ayuda estatal, siguen sin ser indemnizadas. Para alcanzar estos objetivos hemos realizado una exposición de los aspectos básicos y fundamentales conocidos hasta la fecha, para proceder después a documentarnos sobre los aspectos que comprenden los objetivos antes expuestos. Nuestra finalidad es dar a conocer desde un punto de vista médico legal la trayectoria de las víctimas de la Talidomida en España, porque no hemos encontrado ningún artículo en las bases de datos científicas de origen español que aborde este tema en el ámbito de la medicina legal y forense.

PALABRAS CLAVE: *Talidomida, Ensayos Clínicos, experimentación con medicamentos en seres humanos, Responsabilidad, víctimas en España.*

ABSTRACT

Thalidomide history is, despite the years that have passed since his first knowledge of adverse health effects, still a current topic worldwide. It is a landmark of reference ethical, legal and social to safeguard the right to health protection of individuals with regard experimenting with drugs in humans. The tragedy happened more than half of a century, is still peppering the press with some regularity, showing that the conflict is not resolved. Spain is one of the countries where the problem suffered by victims of thalidomide persists. For this reason this work wants to analyze the legal and medical repercussions of Thalidomide in Spain, from these different points of view: the Spanish regulations in clinical trials, analysis of the legal liability that has resulted or not and the current situation of the victims who, although they have been able to receive any state aid, have not been yet compensated. To achieve these objectives we have made a statement of the basic and fundamental aspects known to everybody, to proceed then to document ourselves on the issues comprising the above exposed objectives. Our ultimate objective is to introduce from a forensic point of view the history of Thalidomide victims in Spain, because we have not found any article in the scientific Spanish databases searched in the area of legal and forensic medicine which treated this topic before.

KEYWORDS: *Thalidomide, clinical trials, experimenting with drugs in humans, responsibility, Spanish victims.*



2. INTRODUCCIÓN

2.1 Historia de la talidomida

Mucho se ha escrito y hablado acerca de la Talidomida un fármaco que marcó un antes y un después no sólo en la industria farmacéutica sino también en la propia historia de la medicina. Pocos fármacos han logrado tan triste notoriedad.

En 1954, Chemie Grünenthal, un laboratorio farmacéutico alemán, identificó una molécula, derivada del ácido flutámico a la cual denominó alfa-phtalyglutamic-acid-imida o *N*- (2,6-dioxo-3-piperidil (ftalimida), era un hipnótico no barbitúrico con propiedades tranquilizantes y antiinflamatorias (1). Grünenthal, en los ensayos clínicos, no llevó a cabo análisis bioquímicos que le permitieran conocer la una explicación científica de la eficacia de la talidomida, ni de las diferencias de los efectos observados entre los animales y los seres humanos, ni se realizó ningún tipo de investigación con mujeres embarazadas. Patentado el descubrimiento, comenzó a distribuir muestras gratuitas entre la clase médica y, el 1 de octubre de 1957, lo comercializó como medicamento sin receta ("Contergan"), en Alemania Occidental. En un principio su indicación fue el tratamiento de la ansiedad, el insomnio y las cefaleas, tal y como había demostrado los estudios realizados sobre la acción del fármaco. Pero posteriormente, viendo durante la práctica clínica, su gran poder antiemético fue también considerado de elección para las molestias iniciales de la gestación (2).

Grünenthal extendió su comercialización a otros países. En unos, como Reino Unido, dio la licencia a una serie de compañías independientes para producir y comercializar sus propios productos con talidomida, de forma que fueron las únicas que distribuyeron y comercializaron productos con talidomida, con sus nombres propios, de forma completamente independiente de Grünenthal; en otros países, la comercialización se hizo de forma directa ó a través de distribuidores, mediante acuerdo contractual.

El caso de España es singular pues se utilizaron ambos procedimientos. En nuestro país desde el año 1957 hasta el año 1965 estuvo distribuyéndose y comercializándose a través de tres laboratorios y seis nombres comerciales diferentes, uno como representante de Grünenthal -MEDINSA- (a través de las especialidades Softenón, Noctosediv, Enterosedic comprimidos y Enterosediv suspensivo), otro hoy desaparecido -Nessa- (Gluto Naftil) y Laboratorios Peyva (Imidan y Varial comprimidos), cuyo propietario y mentor falleció hace más de 30 años. En todo



el mundo se retiró en noviembre de 1961 pero en España no se hizo hasta el año 1965 y en ese periodo continuó siendo indicado a mujeres embarazadas, originando los daños que todos conocemos (3).

La tragedia teratogénica que produjo la talidomida fue la que propicio una profunda reforma en el seno de la legislación. Se regularon los requisitos y la normativa sobre la experimentación teratogénica de los medicamentos, como veremos más adelante.

En la década de los cincuenta, debemos recordar que tanto los conocimientos científicos como la normativa vigente sobre el desarrollo y producción de medicamentos distaban mucho de los de la actualidad. Científicamente, en cuanto a los efectos teratógenos, no se disponía del conocimiento suficiente ni de los medios actuales. Los instrumentos clínicos y la metodología de ensayo que se utilizaban para detectar posibles casos de teratogenicidad se encontraban en fase experimental y en proceso de desarrollo. En el derecho no existía ninguna norma sobre los medicamentos que regulara su desarrollo y aprobación en Alemania Occidental. Por su parte Grünenthal GmbH llevó a cabo, previa comercialización del producto, ensayos preclínicos y clínicos durante un periodo de cuatro años. Entre 1957 y 1961 se publicaron cinco trabajos en animales de laboratorio, dos de ellos llevados a cabo en la empresa matriz, otros dos en los laboratorios de sus licenciatarias y el quinto en la Universidad de Milán. En tales estudios se utilizaron numerosos y variados ensayos farmacológicos, tanto "in vitro" como "in vivo", así como diferentes especies animales, incluso monos. Es más, en algunos casos, los experimentos y los aparatos empleados fueron exclusivamente diseñados para el estudio de este fármaco. Excepto los ensayos de toxicidad, la mayoría de pruebas fueron dirigidas a evaluar el efecto hipnótico o sedante del producto. En ningún caso se previeron experimentos destinados a determinar su eventual acción antiemética o antinauseosa. En cuanto a los ensayos de toxicidad, se dirigieron esencialmente al cálculo de la DL50 aguda, por distintas vías, en roedores. No hay publicaciones que refieran datos de embriotoxicidad, aunque hay que reconocer que éstos no eran habituales en la literatura de la época (3). Si bien es verdad que queda demostrado que los estudios realizados fueron deficientes, debemos recordar que la experimentación animal, a diferencia de lo que ocurre en la actualidad, era el único medio disponible en la época para testar un fármaco en fase de desarrollo y los resultados obtenidos no pueden ser simplemente extrapolados al ser humano. Ni siquiera en la actualidad es posible detectar, con absoluta certeza, los efectos teratogénico de nuevas sustancias en el hombre a través de la experimentación animal (3) (4). No obstante, la existencia de un vacío legal en lo referente a los requisitos y normativa en la experimentación farmacológica , así como la falta de conocimiento médico y científico en aquella época, no pueden servir de excusa pues de hecho la tragedia a pesar de todo lo



expuesto podría haberse evitado. Esto queda de manifiesto si tomamos como ejemplo el caso de EE.UU. Así, el 10 de noviembre de 1960, la FDA estadounidense por medio de su funcionaria la Dra. Frances Oldham Kelsey, denegó la autorización para comercializar la talidomida al laboratorio Richardson-Merrell, filial de Vick Chemical Co., por considerar que la documentación aportada era incompleta y no ofrecía una explicación científicamente razonable de la eficacia del medicamento (5).

Al principio, y de acuerdo con la regulación alemana sobre los fármacos, Contergan estaba a la venta en farmacias sin necesidad de receta médica. Sin embargo, tras la aparición de los primeros casos de polineuropatía asociada con el uso de la talidomida, en mayo de 1961, Grünenthal solicitó que sólo se pudiera vender con receta médica. Por el contrario, en España en el prospecto de uno de los medicamentos distribuidos por la entonces Medinsa, el Softenon, se indicaba, que era "de acción segura, insípido e inocuo", sin previsión alguna de contraindicación. Esto provocaba unas expectativas de seguridad y de atoxicidad, que no se correspondían con el producto, generando una situación de riesgo permanente vinculada a la falta de diligencia de los laboratorios. Por su parte Medinsa era responsable de asegurarse de la fiabilidad del prospecto de un medicamento que distribuía y para cuya adquisición se ignora si era precisa receta médica porque este punto no ha sido suficientemente aclarado, tal y como se recoge en la sentencia del JPI nº90 Madrid de 19/11/2013 en el apartado de Fundamentos del derecho apartado quinto (de la responsabilidad de la demandada y falta de diligencia) (6).



El 15 de noviembre de 1961 se produjo la primera alarma, cuando tras una llamada telefónica el Dr. William McBride, físico residente en Hamburgo, manifestó a la compañía su preocupación por los posibles efectos teratogénicos de la talidomida. Dos días después Grünenthal recibió una carta del Dr. Lenz que explicaba sus observaciones y manifestaba su preocupación. Por ello, Grünenthal solicitó al Dr. Lenz una reunión con sus científicos para



conocer con más detalle sus sospechas, en la que obtuvo así acceso a una copia de los hallazgos del Dr. Lenz. Posteriormente, entregaron dicho material a científicos externos y se reunieron con las autoridades sanitarias de Hamburgo y Renania del Norte-Westfalia. A esta situación se unió la carta recibida de la compañía Distillers del Reino Unido, que comunicaba a Grünenthal que un ginecólogo australiano, el Dr. William McBride, había acudido a ellos para comunicarles sus sospechas sobre los posibles efectos teratogénicos de la talidomida. Ante ello, la compañía farmacéutica alemana decidió retirar la talidomida del mercado, el sábado 25 de noviembre de 1961. Al día siguiente, once días tras la primera llamada telefónica del Dr. Lenz, Grünenthal comunicaba a las autoridades sanitarias su decisión de retirar sus productos con talidomida del mercado. Proceso que se puso en marcha ese mismo lunes procediendo a informar a los vendedores así como a informar a los médicos, hospitales, farmacias alemanas, a los distribuidores locales y a las compañías licenciatarias para que retiraran los productos con talidomida del mercado (7).

En España, a instancias de Grünenthal, el distribuidor español dejó de comercializar los productos con talidomida en noviembre de 1961, puesto que en esta fecha Grünenthal dejó de comercializar a su vez los productos con talidomida en Alemania y el resto de países. No obstante el Gobierno español no prohibió oficialmente los productos con talidomida hasta mayo de 1962, es decir seis meses después. De modo que, mientras el distribuidor local en España ya había dejado de distribuir Softenon a instancias de Grünenthal en noviembre de 1961, los productos con talidomida de las compañías producidos y distribuidos de forma independiente de Grünenthal aún se comercializaron en el mercado español (8). Sin embargo, este no es el único hecho sorprendente en relación a la retirada del fármaco en nuestro país, pues tal y como queda recogido en la sentencia del JPI nº90 Madrid de 19/11/2013 en el apartado de Fundamentos del derecho apartado quinto (de la responsabilidad de la demandada y falta de diligencia), se dispone de un documento, una carta, fechada el 21 de diciembre de 1961, dirigida por Chemise Grünenthal GmbH a Medinsa, en la que se alude a un telegrama de 27 de noviembre de 1961 que se habría remitido a la distribuidora para parar las impresiones de los nuevos prospectos y para pedir la interrupción de las ventas, y en la que, haciendo mención a una misiva de 5 de diciembre en la que Medinsa habría indicado que "no informarán a los médicos españoles del motivo de la interrupción de las ventas y que a sus colaboradores externos les quieren dar una información parcial y no toda la información". Es decir, la distribuidora del Softenon en España, conocedora de que se había ordenado por la matriz paralizar las ventas, conocedora del motivo de esta orden y conocedora de los posibles efectos dañinos del medicamento en recién nacidos, había decidido "no informar" a los médicos de los motivos de la interrupción de la venta, supuestamente por "la escasa distribución del medicamento en España", escasa distribución que no se acredita y que, en cualquier caso, nunca justificaría una omisión de información que, sin duda, contribuyó a agravar la incidencia de la distribución y el consumo de los productos dañinos España. Se demuestra pues el comportamiento negligente atribuible a la entidad Grünenthal Pharma S.A, pues a sabiendas de los posibles efectos



adversos del medicamento, la distribuidora Medinsa, a la que la demandada sucede, optó por "no informar a los médicos españoles del motivo de la interrupción de las ventas" y por dar los "colaboradores externos una información parcial y no toda la información". Es decir, conociendo los efectos nocivos del medicamento que ya estaba en el mercado y su gravedad se optó por no ponerlo en conocimiento de los profesionales médicos y por informar "parcialmente" a los colaboradores externos, que son, precisamente, los que tratan con los médicos y farmacéuticos en el proceso de distribución y venta para el consumo (6).

Como hemos comentado anteriormente, los efectos teratogénicos del principio activo de la talidomida fueron rápidamente detectados por los especialistas debido a lo llamativo de los mismos. Se trataba de la ausencia de diferentes partes de extremidades. Estas afectaban sobre todo a brazos y antebrazos, con presencia de partes de la mano unidas al hombro, dando un aspecto semejante a las aletas de una foca, por lo que se denominó focomelia. Además se observó que algunos niños presentaban también anomalías en diferentes órganos, presentando alteraciones cardíacas, renales, digestivas, oftálmicas y auditivas. Posteriormente, se estableció que el periodo sensible al efecto de la talidomida en el desarrollo embrionario estaba entre los días 20 y 36 después de la fertilización (34-50 días después del último ciclo menstrual). Es decir, el momento exacto de desarrollo embrionario en el que la talidomida produce las malformaciones (6).

A pesar de lo característico de estas malformaciones y de la aparente indiscutible relación de estas con la toma de talidomida durante el periodo gestacional, tan sólo se han identificado 4 casos como probables y 10 más como posibles, de los 80-90 historiales médicos analizados por la Asociación Española para el Registro y Estudio de Malformaciones Congénitas; que durante 2003-2004 evaluó y llevó a cabo un censo de casos en los que los defectos congénitos pudieran estar relacionados con la talidomida en España (6).

Según los últimos estudios, las malformaciones congénitas afectan entre el 2% y el 4% de todos los nacimientos (vivos o no). En concreto "se ha estimado que alrededor del 25% de las malformaciones son atribuibles a factores genéticos y cromosómicos conocidos, el 10% a factores ambientales conocidos (p.ej. virus) y el 65 % a causas desconocidas". Esto demuestra la gran dificultad existente a la hora de realizar la evaluación clínica pues no existe relación específica y única entre la exposición prenatal al fármaco y las malformaciones que produjo. El hecho de que una persona haya nacido con un defecto congénito no permite atribuir el defecto, "per se", a la administración de la talidomida. Así se deriva del artículo publicado en el periódico El Mundo el 23/3/2010 firmado por la Dra. Doña África (Presidenta del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas). En dicho artículo incluso se reseña una lista de determinados síndromes que pueden implicar presentaciones clínicas similares a las que tradicionalmente se atribuyen a la talidomida. Se pueden citar el síndrome de Poland, Sd. de Roberts, Sd. de Holt-Oram, el complejo Fémur-Peroné-Cúbito y otros (6).



2.2 Uso de la talidomida en la actualidad

Para comprender el retorno de la talidomida a la terapéutica actual es necesario repasar su mecanismo de acción. Se le atribuyen propiedades inmunológicas y antiinflamatorias, ya que modula la síntesis de citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF- α). Así mismo se encarga de inhibir la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos al interferir en la migración de estos al tejido afectado, en relación directa con la dosis (4). Todo ello de suma importancia en la respuesta del huésped a procesos infecciosos de etiología viral, parasitaria, micótica o bacteriana, así como también en patologías autoinmunes. Inhibe además la fagocitosis realizada por los polimorfonucleares y tiene propiedades coestimuladoras con las células T de aumento de la producción de IL- 2, la cual tiene un papel importante en su efecto antiangiogénico (9).

Sus mecanismos de acción le confieren unas características que la hacen muy útil en el tratamiento de diversas patologías, tal y como analizaremos más adelante. Antes cabe señalar que estas nuevas aplicaciones no habrían sido posibles sin el estudio pormenorizado al que se sometió a dicha molécula, con el objetivo de descubrir sus efectos teratógenos.

Dos científicos estadounidenses, Kim y Scialli (10), se dedicaron a analizar la evolución cronológica de las publicaciones sobre talidomida aparecidas en PubMed, poniendo de manifiesto cómo durante los años 1962 a 1966, los de la tragedia, se registró un promedio de unos 100 artículos por año. Esta cifra bajó a 30 durante las décadas de los 70 y los 80, indicando el bajo, pero no nulo, interés que el fármaco despertó tras la epidemia. Fue a partir de 1996 cuando se produjo un aumento exponencial de publicaciones, alcanzando una cifra promedio de 600 en 2010, la cual se mantiene hasta nuestros días. Esto se debe fundamentalmente a dos hechos. Uno es que en 1964, Jacob Sheskin, un experimentado clínico israelí en el tratamiento de la lepra, trató un grave caso de síndrome de eritema nodoso



lepromatoso con este fármaco de forma experimental y el resultado no pudo ser más espectacular ya que a los pocos días el eritema nodoso había desaparecido. Este hallazgo se extendió rápidamente hacia Latinoamérica, de este modo, el medicamento empezó a utilizarse, con el patrocinio de la OMS, en Venezuela, Brasil y México.

No es necesario decir que estos hallazgos pusieron en marcha un creciente mercado negro y un incontrolado uso del producto, hasta el punto de que hubo nuevos casos bien documentados de focomelia en Brasil. Para evitar conflictos, la FDA, en 1998, tras un riguroso proceso de revisión, que contó con el acuerdo de las asociaciones de víctimas, aprobó, por primera vez el uso de la talidomida en EEUU para el tratamiento en primera línea del eritema nodoso leproso. Pieza fundamental en este acuerdo fue la puesta en marcha del protocolo denominado STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), que intentaba evitar el uso del producto en embarazadas o en mujeres en edad fértil. Dicho protocolo contó con el apoyo incondicional de Celegen, la compañía americana responsable de su comercialización.

El segundo hecho que abrió aún más las posibilidades terapéuticas del producto fue protagonizado por Robert D'Amato, residente de oftalmología en el Children's Hospital de Boston, que buscaba soluciones para la retinopatía diabética y para la degeneración macular, y había publicado un artículo sobre la acción antiangiogénica de la talidomida en el desarrollo vascular experimental producido por la FGF-2, la proteína angiogénica, en la córnea del conejo. Este hecho unido a otros que demostraban el efecto del fármaco sobre intermediarios endógenos de los mecanismos de la inflamación llevaron a que el grupo de Barlogie, hematólogo de Arkansas, iniciara ensayos clínicos autorizados para el tratamiento del mieloma múltiple, consiguiendo, como veremos, que la FDA primero y, en 2008 que la Agencia Europea del Medicamento, aprobaran el uso del fármaco como tratamiento de primera línea en el mieloma múltiple en combinación con melfalán y prednisona (2).

Son múltiples las patologías en las que la talidomida ha resultado de utilidad: Eritema nodoso en la lepra, Lupus Eritematoso Discoide, Síndrome de Behcet, Estomatitis aftosa, Prurigo nodular, Artritis reumatoide, Enfermedad de Injerto contra Huésped, Mieloma Múltiple, condiciones asociadas al VIH (sarcoma de Kaposi, úlceras aftosas, diarrea, etc.), Enf. Inflamatoria intestinal (Crohn, Colitis ulcerosa). No obstante hablamos de terapias en fase de experimentación, en las cuales el uso de la talidomida se da en coadyuvancia con otros tratamientos o en caso de fracaso de los tratamientos de primera línea (10) (11).



Finalmente, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en 1998 la comercialización de talidomida (Thalomid®) para el tratamiento del eritema nudoso leproso y posteriormente, en 2006, para el tratamiento del mieloma múltiple en combinación con dexametasona. Ambas aprobaciones fueron sometidas a estrictas recomendaciones y restricciones de dispensación, destinadas a prevenir y evitar la posibilidad de aparición de malformaciones congénitas, por el programa “Sistema para la educación sobre la Talidomida y la Seguridad”, que incluye un número limitado de prescriptores y de farmacias, así como la formación y el registro de los pacientes.

En España, la prescripción de talidomida en 1981 estaba restringida al uso compasivo (utilización de un medicamento, antes de su autorización en España, en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios exigía para su autorización un acceso individualizado (administración únicamente al paciente en concreto y para la enfermedad aprobada), un examen neurológico y hematológico del paciente y la realización de un programa de gestión de riesgos establecido por el laboratorio suministrador. A partir de 1985 se incluyó dentro de los medicamentos de especial control médico, como: los derivados de la vitamina A (isotretinoína, acitretina) de administración sistémica, ácido acetohidroxámico, clozapina, pergolida, cabergolina, vigabatrina y sertindol. En 2008, tras la aprobación de la talidomida como medicamento huérfano para el mieloma múltiple por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el consenso entre las asociaciones de víctimas de la talidomida y de pacientes afectados de mieloma múltiple, la talidomida (Talidomida Pharmion®) fue reintroducida en el mercado europeo. El 22 de octubre de 2008 se cambió el nombre por el de Thalidomide Celgene (12).

Actualmente, está indicada para el tratamiento de primera línea del mieloma múltiple en combinación con melfalán y prednisona, en pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad igual o superior a 65 años o no apto para recibir quimioterapia a dosis altas. Paralelamente, se han sintetizado nuevos inmunomoduladores, derivados estructuralmente de la talidomida, con un perfil similar de teratogenia, como la lenalidomida (Revlimid®, aprobado como medicamento huérfano) y la pomalidomida (CC-4047, en investigación), para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos (12).

La Thalidomide Celgene debe recetarse y dispensarse siguiendo un programa especial para impedir la exposición del feto al medicamento. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) obtuvo esta conclusión: siempre que se adopten medidas muy estrictas para evitar la exposición del feto a la talidomida, los beneficios en combinación con melfalán y prednisona (una supervivencia mayor), son mayores que sus riesgos, y en consecuencia, el Comité



recomendó que se autorizara su comercialización. Presentan efectos secundarios. Los más frecuentes (observados en más de uno de cada diez pacientes) son: neutropenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trombocitopenia y neuropatía (12).

No obstante hay que recalcar que la mayoría de los pacientes que toman talidomida periférica (lesión nerviosa que produce hormigueo, dolor y entumecimiento en las manos y los pies), temblores, mareos, parestesias (sensaciones como de hormigueo), disestesia (reducción del sentido del tacto), somnolencia, estreñimiento y edema periférico (normalmente en las piernas) (12).

Como potente teratógeno humano, provoca defectos congénitos graves y potencialmente mortales. Por ello se determinó que todos los varones y mujeres que tomen el medicamento deberán cumplir unas condiciones estrictas establecidas para evitar el embarazo y la exposición del feto a la talidomida. La Thalidomide Celgene no debe usarse nunca en los siguientes grupos: mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (a menos que tomen todas las medidas necesarias para garantizar que no están embarazadas antes del tratamiento y que no se quedarán embarazadas durante el tratamiento o poco después del mismo) ni en pacientes incapaces de seguir o cumplir el requisito de usar anticonceptivos (12).

En conclusión, podemos decir con seguridad, que la lepra y el mieloma múltiple no serán las únicas indicaciones del fármaco en un futuro próximo, pues siempre y cuando se siga una adecuada vigilancia, para la identificación temprana de sus efectos colaterales, y el tratamiento oportuno de éstos (principalmente la neuropatía periférica que en muchos de los casos es del todo irreversible, sino se suspende el tratamiento en el momento adecuado), puede ser la solución a múltiples patologías. No obstante, debemos recordar que a pesar de la vigilancia estrecha y la estricta distribución del fármaco, se han seguido reportando casos de malformaciones en recién nacidos, sobre todo en zonas endémicas de lepra específicamente en Brasil, donde la venta del fármaco es indiscriminada, por lo que es necesario se sigan observando reglas de vigilancia y distribución a nivel mundial (10).



3. ENSAYOS CLÍNICOS

3.1 Introducción

Los ensayos clínicos suponen un pilar fundamental en el desarrollo de nuevos medicamentos, así como en la mejora de los ya autorizados. En el marco legal actual, tal y como establece la Ley General de Sanidad, los ensayos clínicos controlados son necesarios para la autorización de un medicamento. Así pues la *Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios* dedica sus títulos III y IV a establecer los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (13). A este respecto, el *RD 824/2010 de 25 de junio, sobre los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación* (14); así como el *RD 782/2013 de 11 de octubre, sobre la distribución de medicamentos de uso humano* (15) han incorporado las modificaciones pertinentes de acuerdo con el desarrollo reglamentario en esta materia.

Por su parte, la Unión Europea ha venido publicando diferentes normativas para regular los Ensayos clínicos. Así el 27 de mayo de 2014 se publicaba un nuevo reglamento a nivel europeo, *Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE*; el cual no será aplicable hasta la aprobación de su correspondiente Real Decreto, lo cual se prevé para mayo de 2016 (16).

El nuevo reglamento busca, entre otras cosas, alcanzar el máximo nivel de seguridad de los pacientes así como la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos aplicando principios de transparencia y colaboración entre los estados miembros. Como novedad cabe destacar la formación de un Portal de la UE, en el que quedarán almacenados en una base de datos todos los documentos enviados a través de dicho portal. Así mismo la forma jurídica del Reglamento garantiza que las normas de realización de ensayos clínicos sean idénticas en toda la UE. De tal manera que establece que un ensayo clínico solo podrá realizarse si: a) los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos quedan protegidos y prevalecen sobre cualquier otro interés, y b) está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos. En el capítulo VII de este Reglamento queda recogidos todos los supuestos relacionados con la notificación de acontecimientos o resultados relacionados con la seguridad en el marco de un ensayo clínico, por lo que queda asegurado el correcto desarrollo del estudio, tal y como establece el reglamento (17).



3.2 Ensayos Clínicos

Cuando un nuevo principio activo ha sido suficientemente evaluado en modelos *in vitro* y en estudios en animales, empieza la investigación clínica en humanos. Se entiende por ensayo clínico, toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia.

En el marco de su desarrollo hablamos de cuatro fases sucesivas que pueden superponerse (18):

- Fase I: Constituye el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionan información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes (sería el caso de los ensayos clínicos en pediatría), y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.
- Fase II: Representa el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tiene como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.
- Fase III: Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realiza con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.
- Fase IV: Son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II, III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.



Se suelen realizar en voluntarios sanos y el número de sujetos suele ser reducido, entre 30 y 100; muchos de estos estudios pueden ser no controlados. Los estudios de fase II son los primeros que se realizan en pacientes para determinar la eficacia del fármaco. El número de sujetos es mayor, entre 100 y 400, y suele tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo y con criterios de inclusión muy restrictivos para tener una muestra muy homogénea que nos permita comprobar la eficacia con un pequeño número de pacientes. Los ensayos en Fase III se realizan también en pacientes y su objetivo debe ser el establecer el balance beneficio/riesgo de un fármaco y compararlo con otras posibles alternativas terapéuticas ya establecidas. Es importante que las condiciones en que se realiza el ensayo se aproximen lo más posible a la situación real en que luego va a ser utilizado el fármaco y que la muestra elegida permita hacer una extrapolación amplia de los resultados que se obtengan (18).

Para que los voluntarios sanos puedan participar en un ensayo clínico tienen que cumplir unos criterios de selección muy estrictos:

- Criterios de inclusión:
 - Sexo: varones o varones y mujeres
 - Edad: de 18 a 30-45 años
 - Peso: 10% del peso ideal
 - Índice de masa corporal (peso/talla²): 20-28
 - Historia clínica: ausencia de enfermedad
 - Exploración física normal
 - Electrocardiograma sin alteraciones
 - Análisis (hematología, bioquímica y orina) sin alteraciones
 - Drogas de abuso y serología HB, HC y VIH negativas
 - Capacidad para comprender la información sobre el ensayo
 - Consentimiento informado por escrito
- Criterios de exclusión:
 - Antecedentes de enfermedad
 - Antecedentes de alergias medicamentosas
 - Antecedentes de reacciones adversas a fármacos similares
 - Tratamiento farmacológico actual o reciente
 - Fumadores
 - Abuso de alcohol o drogas
 - Participación en otro ensayo clínico en los 3 meses previos
 - Donación de sangre en los 3 meses previos
 - Dificultad para colaborar
 - Cualquier condición que pudiera suponer un aumento del riesgo o dificultar la interpretación de los resultados.



3.3 Farmacovigilancia

Con el desarrollo de estos estudios se busca alcanzar el nivel máximo de seguridad para los futuros consumidores, los pacientes. Así podemos resumir las fases del desarrollo de un nuevo medicamento en relación a su seguridad (19):

- Fase 0 ó preclínica: Estudios de toxicidad y establecimiento del índice terapéutico del fármaco.
- Fase I (en voluntarios): Seguridad del fármaco.
- Fases II y III: Eficacia y seguridad del medicamento y establecimiento de la relación eficacia-toxicidad.
- Fase IV (postcomercialización): Valoración de la seguridad del fármaco en las condiciones habituales de uso.

No obstante debemos recordar que el hecho de que se haya registrado un nuevo medicamento no significa que se conozca todo sobre él y, de hecho, hay medicamentos que se han tenido que retirar del mercado después de comercializados (Por ejemplo: Talidomida: Focomelia, Clozapina: Agranulocitosis, Terolidina: Arritmias, etc.). Los ensayos clínicos de las fases I, II y III incluyen un número de pacientes excesivamente pequeño para detectar una reacción adversa poco frecuente y, además, se realizan en unas condiciones muy estandarizadas que limitan la extrapolación de sus resultados a las condiciones habituales de uso (19).

Por ello, una vez comercializados debe continuar con la vigilancia de su seguridad durante toda la vida del medicamento. Cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento o de los medicamentos de su clase lo aconsejan suelen iniciarse estudios postcomercialización específicos para vigilarlos. Estos estudios pueden ser ensayos clínicos en fase IV o estudios epidemiológicos, cuya finalidad es cuantificar el riesgo o establecer la eficiencia y la seguridad y, por tanto, la relación beneficio/riesgo del medicamento en las condiciones reales de utilización. Cuando no hay un motivo específico de preocupación, el medicamento entra en el sistema general de farmacovigilancia que suele realizarse mediante el programa de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. En el caso de que se genere una señal o alerta sobre una posible reacción adversa de un medicamento, investiga dicha señal poniendo en marcha nuevos estudios para cuantificar el riesgo y establecer la relación de causalidad, tras dicha investigación evalúa toda la información disponible y, finalmente, actúa tomando las medidas reguladoras necesarias e informando del riesgo y de dichas medidas a los



profesionales sanitarios y a los pacientes con el fin de prevenirlo. Las medidas pueden incluir la modificación de la ficha técnica y del prospecto para el paciente, el establecimiento de una vigilancia especial, la restricción de su uso en grupos especiales de población e incluso la retirada del medicamento (19).

Las señales o alertas pueden proceder de cualquier fuente. Una alerta sugiere que un medicamento está relacionado con una reacción adversa inesperada (que no se cita en la ficha técnica) o que puede ser más frecuente o grave de lo sugerido por los datos existentes. Habitualmente se requieren tres o más notificaciones localizadas o dispersas para que se genere una señal. Las señales o alertas suelen generarse en los 5 primeros años de uso del medicamento y pueden obligar a restringir su uso o retirarlo.

El ámbito y las relaciones de la farmacovigilancia son complejas, tal y como apreciamos en la figura 1 (19).

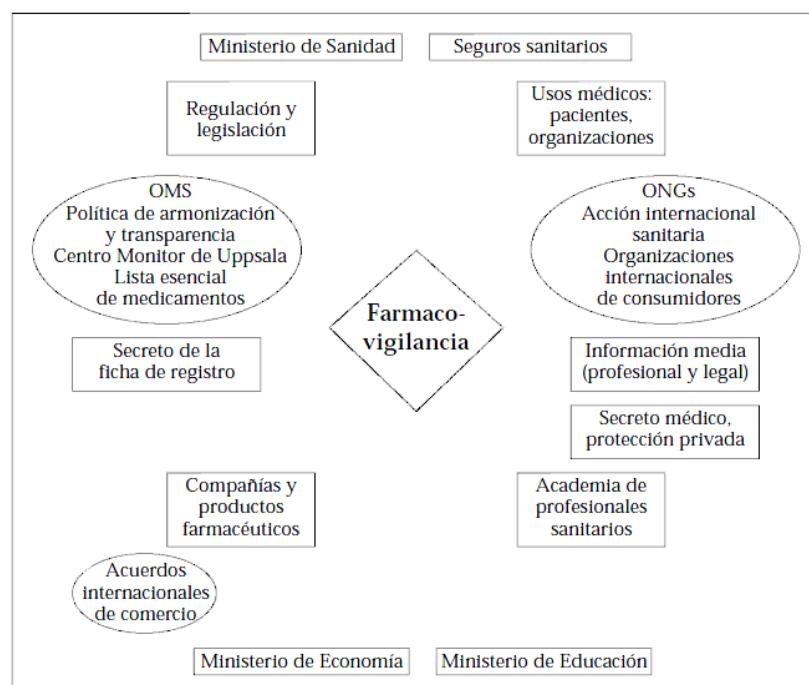


Figura 1



3.4 Repercusión de la talidomida

Volviendo al tema que nos ocupa, en el caso concreto de la talidomida, tal y como hemos expuesto en la introducción del trabajo la regulación en el ámbito de los ensayos clínicos y de la farmacovigilancia distaba mucho de la situación actual.

Debemos situarnos en el momento en que se lanzó al mercado la Talidomida, 1 de octubre de 1957. Por aquella época no existía un corpus jurídico consistente que regulara a la industria farmacéutica en la República Federal de Alemania (RFA), sino que se aplicaba el principio de autocontrol. Así pues, el fabricante farmacéutico era el responsable de decidir cómo se testaban los nuevos medicamentos sin seguir unas directrices claras. Cabe señalar que la primera Ley de Medicamentos de Alemania Occidental no fue aprobada hasta 1961 y fijaba las normas para la fabricación, etiquetado y registro de los medicamentos sin incidir en la necesidad de realizar pruebas en relación a la posible toxicidad medicamentosa. El cumplimiento de los requisitos legales era supervisado por las autoridades reguladoras (7).

No cabe duda acerca del impacto legislativo que supuso la tragedia de la Talidomida, no solo a nivel europeo sino a nivel mundial. El primer país que tomó la iniciativa fue Estados Unidos que en 1962 aprobó el llamado "*The Drug Amendments Act*". Reino Unido le siguió en 1963 instaurando el "*Committee on the Safety of Drugs*" e iniciando al año siguiente el primer sistema de farmacovigilancia mediante las ya famosas "*Yellow cards*" (4).

Tomando como caso particular Alemania, no fue hasta 1964 cuando por obligación de la Comunidad Europea (CE) que el parlamento de Alemania Occidental (Bundestag) revisó su legislación a este respecto, proceso que acabó alargándose hasta 1978. Se estableció por primera vez la obligación de realizar ensayos de los nuevos medicamentos en su Ley de Medicamento (1978). De forma paralela, el Colegio de Farmacología de Alemania Occidental elaboró las directrices de investigación (7).

Asimismo una nueva Ley del Medicamento en 1978, también conocida como "la consecuencia más importante del desastre de la Talidomida" supuso considerables reformas en cuanto a la puesta en marcha de estrictos procedimientos para la aprobación y documentación de nuevos medicamentos en la República Federal de Alemania. Desde entonces, las empresas deben presentar informes exhaustivos sobre la eficacia, seguridad y calidad de sus productos antes de poner a la venta un nuevo medicamento (7).



Actualmente los fabricantes de los medicamentos disponibles en Alemania reciben el asesoramiento regular de expertos independientes y las autoridades controlan estrictamente el cumplimiento de las leyes y regulaciones mediante auditorías presenciales (7).

4. RESPONSABILIDAD ADMINISTRATIVA

4.1 Introducción

Durante más de 30 años, las autoridades españolas negaron la venta de talidomida y, por tanto, la existencia de casos en nuestro país. Los gobiernos sucesivos de la época de la Dictadura desmintieron que se hubiera comercializado dicho medicamento en nuestra geografía. Pero la realidad es que, tal y como puso de manifiesto la Agencia Nacional del Medicamento en 1980, la talidomida estuvo en el mercado farmacéutico español de 1957 a 1965. Fue distribuido por toda la geografía peninsular por 3 empresas farmacéuticas: Pevya, S.A., Medinsa y Farmacológicos Nessa. Se podía comprar en las farmacias españolas sin receta médica hasta 6 preparados diferentes que contenían talidomida: Varial, Imidan, Glutonaftil, Softenon, Noctosediv y Enterosediv (8).

España fue donde más preparados se comercializaron y se supone que es uno de los países donde, en la actualidad, hay más afectados vivos. Aunque se han calculado entre 1.500 y 3.000 los recién nacidos con malformaciones, la falta de un registro oficial de afectados ha impedido el acceso de estos a cualquier compensación económica o ayuda sanitaria. España era el único de los 50 países afectados que no había reconocido nunca a ninguna víctima de la talidomida. Únicamente 9 españoles fueron recompensados por el gobierno alemán y Grünenthal tras cumplir estrictos criterios médicos, conservar la receta original de la talidomida, el nombre de la farmacia en la que se compró y el propio recipiente (8).

La mayoría de los médicos españoles se negaron a certificar que habían recetado la talidomida, por temor a indemnizaciones millonarias. No obstante, aunque no hay registro o censo alguno que cuantifique a los afectados, ni tampoco publicaciones científicas de la época que nos den una idea aproximada de la cantidad de gestantes que ingirieron el medicamento ni del número de malformaciones dependientes de la talidomida, se estima que pudieran haberse afectado en torno a 1.000 recién nacidos (8).



En 2003 se fundó la Asociación Española de Víctimas de la Talidomida y otras inhabilidades (AVITE) con el objetivo de reivindicar la situación de este colectivo con la creación de un censo que permitiera un reconocimiento social y económico de los afectados comparable con los de otros países. Posteriormente, las autoridades españolas reconocieron la venta legal de talidomida dentro del Sistema Sanitario Público Español entre 1959 y 1965 (3 años después de su prohibición oficial).

Tras las conversaciones entre la AVITE, el Defensor del Pueblo y el Ministerio de Sanidad y Trabajo, en 2006, el Instituto de Salud Carlos III desarrolló un protocolo clínico para determinar las personas afectadas por la talidomida, a las cuales se les concedió el «certificado de talidomídico» del Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (20).

El 5 de agosto del 2010, se promulgó el *Real Decreto 1006/2010* (21) que reconoce el colectivo afectado por talidomida en España y regula el procedimiento de concesión de ayudas a las personas afectadas. Este contempla como víctimas de la talidomida a los nacidos entre 1960 y 1965. Se establecieron ayudas a partir de 30.000 euros para quienes poseían el «certificado de talidomídico» y presentaban una invalidez mínima del 33%. Actualmente, 24 afectados han recibido compensaciones económicas (20).

Actualmente, AVITE continúa luchando por conseguir una indemnización de Grünenthal que cubra los gastos médicos, ortopédicos, rehabilitadores y psicológicos derivados de los efectos teratógenos de la talidomida (22).

4.2 Real Decreto 1006/2010

El *Real Decreto 1006/2010, de 5 de agosto*, reguló el procedimiento de concesión de ayudas a las personas por la talidomida durante el periodo 1960-1965, de acuerdo con lo previsto por la disposición quincuagésima séptima de la *Ley 26/2009, de 23 de diciembre, de Presupuestos Generales del Estado*.

El RD pretendía responder a la necesidad de reconocimiento y apoyo solidario a las personas afectadas por la sustancia activa «talidomida» a lo largo del periodo señalado, según las diferentes situaciones personales que concurren en cada una de ellas, y entronca con la línea seguida por la mayoría de países de nuestro entorno, donde se han establecido esquemas solidarios de ayuda a las personas afectadas. Su objeto es el de determinar el alcance, las condiciones y el procedimiento para el reconocimiento y abono de ayudas a las personas afectadas por la talidomida en España, durante el periodo 1960-1965.



Se determinó como beneficiarios a aquellas personas que reunieran los requisitos enumerados a continuación (art. 2 RD 1006/2010), los cuales, tendrán derecho a percibir una ayuda, exclusivamente y por una sola vez:

1. Haber sufrido malformaciones corporales durante el proceso de gestación en el periodo 1960-1965, cuyo origen no pueda descartarse que pueda haber sido producido por la ingesta de talidomida en España por la madre gestante.
2. Que el diagnóstico que acredita lo dispuesto en el apartado anterior se haya realizado por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación.
3. Para las personas nacidas en el extranjero, la madre gestante deberá haber residido en España en cualquier periodo comprendido entre 1960-1965. Asimismo la persona solicitante no deberá haber recibido, en el país en el que se produjo su nacimiento, una ayuda o prestación con finalidad análoga a la regulada en este real decreto.

La cuantía de la ayuda que se financiará con cargo al crédito presupuestario consignado en el presupuesto de gastos del Instituto de Mayores y Servicios Sociales para el año 2010 (art. 4 RD 1006/2010), será el que corresponda de acuerdo con el siguiente cuadro y el grado de la discapacidad acreditada (art. 3 RD 1006/2010):

- a) Un único pago de 30.000€ a los afectados con un grado de discapacidad del 33 por ciento hasta el 44 por ciento.
- b) Un único pago de 60.000€ a los afectados con un grado de discapacidad del 45 por ciento hasta el 64 por ciento.
- c) Un único pago de 80.000€ a los afectados con un grado de discapacidad del 65 por ciento hasta el 74 por ciento.
- d) Un único pago de 100.000€ a los afectados con un grado de discapacidad del 75 por ciento o superior.

Quedó establecido que las solicitudes se formularían por las personas interesadas o, en su caso, sus representantes legales, desde el día de la entrada en vigor de este real decreto hasta el día 30 de septiembre de 2010, ambos inclusive, y se debían dirigir a la Directora General del Instituto de Mayores y Servicios Sociales (Imserso). Transcurrido el plazo de presentación



previsto, sin haber presentado solicitud, se produciría la caducidad del derecho y su consiguiente extinción. La solicitud de la ayuda debía ir acompañada de los siguientes documentos, originales o en copia autenticada:

- a) Documento acreditativo de la identidad de la persona solicitante.
- b) Documento acreditativo de la identidad de la persona que ostente la representación legal, en su caso.
- c) Acreditación de la representación legal, en su caso.
- d) Certificado de Nacimiento expedido por el Registro Civil competente, acreditativo de que la persona solicitante nació entre el 1 de enero de 1960 y el 30 de septiembre de 1966, ambas fechas inclusive.
- e) Para las personas nacidas en el extranjero:
 - 1.^º Documentación acreditativa de residencia de la madre gestante en España en cualquier periodo comprendido entre 1960-1965.
 - 2.^º Declaración jurada de no haber recibido, en el país en el que se produjo el nacimiento, una ayuda o prestación con finalidad análoga a la regulada en este real decreto.
- f) Resolución de reconocimiento del grado de discapacidad emitida por el Imserso o por el órgano competente de la respectiva comunidad autónoma que haya recibido la transferencia de las funciones y servicios de aquél, o en su caso, solicitud de reconocimiento del grado de discapacidad.
- g) Informe de diagnóstico emitido por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación, acreditativo del requisito establecido en el artículo 2.1 de este real decreto.
- h) Certificación bancaria o cualquier otro documento que acredite la titularidad y el código bancario de la cuenta corriente que se consigne en la solicitud para el cobro de la ayuda.

Respecto a la documentación requerida en las letras a), b), d) y f), la presentación de la solicitud conllevaba la autorización al Imserso para que la recabe de forma directa, salvo que la persona interesada no prestara su consentimiento, en cuyo caso debería aportar original o copia autenticada del documento correspondiente.



Para la calificación del grado de discapacidad se consideró preceptiva y vinculante la resolución de reconocimiento del grado de discapacidad emitida por el Imserso o por el órgano competente de la respectiva comunidad autónoma que haya recibido la transferencia de las funciones y servicios de aquél.

En el supuesto de que se hubiese solicitado resolución de reconocimiento del grado de discapacidad y se retrasase su aportación por causas ajenas a la persona solicitante o, en su caso, a sus representantes legales, se permitía la iniciación del procedimiento con la solicitud de reconocimiento del grado de discapacidad efectuada ante el órgano competente. En este caso, se procedería a la suspensión del procedimiento, de acuerdo con lo previsto en el artículo 42.5.d) de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, durante el tiempo necesario para la incorporación al expediente de la resolución que ponga fin al procedimiento para la declaración y calificación del grado de discapacidad.

Respecto al pago se determinó que se realizaría por la Dirección General del Imserso, mediante transferencia a la cuenta corriente o libreta ordinaria, abierta a nombre de la persona beneficiaria, consignada en su solicitud. Por último cabe señalar que la percepción de esta ayuda fue compatible con cualquier pensión pública a que la persona beneficiaria tuviera derecho.

5. RESPONSABILIDAD CIVIL

5.1 Introducción

En 2011, los afectados por la talidomida en España, unos 184 reconocidos por AVITE, interpusieron una demanda colectiva contra Grünenthal y UCB Pharma. Las negociaciones fracasaron cuando Grünenthal ofreció 120.000 euros para compensar a todas las víctimas españolas, es decir, aproximadamente 600 euros por afectado (23).

Tras el fallido intento de Acto de Conciliación entre Avite y la farmacéutica Grünenthal, la Asociación de Víctimas de la Talidomida en España interpuso a fecha de 16/2/2012 una demanda contra la farmacéutica alemana Grünenthal, en la que solicitaba una indemnización para sus asociados al amparo del art. 1902 CC por los daños que estos sufrieron a causa de la ingesta de la talidomida por sus madres durante el embarazo.



El Juzgado de Primera Instancia num.90 de Madrid dictó sentencia el 19 de noviembre 2013 por la cual estimó en parte la demanda y condenó a la demandada (Grünenthal) a indemnizar con la cantidad de 20.000 euros por cada punto porcentual de minusvalía a cada uno de los asociados a los que se les había reconocido el derecho a percibir las ayudas económicas establecidas en el Real Decreto 1006/2010.

No obstante, Grünenthal, recurrió en apelación la arriba mencionada sentencia ante la Audiencia Provincial de Madrid. La cual, en su sentencia de 13 de octubre de 2014, revocó la resolución del Juzgado de Primera Instancia en el sentido de desestimar la demanda interpuesta por Avite, contra GRÜNENTHAL PHARMA, S.A., al apreciar la concurrencia de la excepción de prescripción. En primer lugar, la Audiencia reconoció la legitimación activa de la demandante a los efectos de los arts. 11.2 y 221 LEC aunque no tuviera la condición de asociación de consumidores y usuarios. Después rechazó algunas de las excepciones procesales opuestas por la demandada (defecto legal en el modo de proponer la demanda y falta de litisconsorcio pasivo necesario respecto de la Administración del Estado y otros laboratorios farmacéuticos que comercializaron especialidades con el principio activo de la talidomida) pero estimó la excepción de prescripción de la acción por el transcurso del plazo de un año (art. 1968.2 CC). La Sala señaló que, tratándose de daños continuados, lo más importante es determinar cuándo, en qué momento, pudieron ejercitarse las acciones por los perjudicados. Así, respecto de las secuelas que fueron patentes en el momento del nacimiento, considera que los afectados tuvieron cabal conocimiento de la trascendencia de las mismas desde la fecha de la resolución administrativa que reconoció su grado de minusvalía, y en el mejor de los casos esa fecha sería 2004.

En cuanto al momento en que los afectados pudieron conocer que sus secuelas podrían derivarse de la ingestión de la talidomida por sus madres, la Audiencia hace especial hincapié en que los socios de AVITE afectados con malformaciones congénitas podían haber acudido al CIAC (Centro de Investigación de Anomalías Congénitas perteneciente al Instituto de Salud Carlos III) para "establecer el diagnóstico seguro, si fuera posible, o el más probable, y sus posibles causas, sean por la talidomida , o por cualquier otro problema genético". Este organismo realizó una evaluación diagnóstica de socios de AVITE durante los años 2006-2008. Por tanto, conforme a la tesis más favorable para los perjudicados, en el año 2008, los socios de AVITE ya podrían haber obtenido los correspondientes diagnósticos, de los que pudiera derivarse la probabilidad de que sus malformaciones congénitas y daños consecutivos fueron consecuencia de la ingestión de talidomida por la madre gestante.

En consecuencia, tanto cuando el Presidente de AVITE solicitó tener reuniones con los responsables de Grünenthal (diciembre de 2010), como a la fecha de la presentación de la papeleta de conciliación (junio 2011) la acción se encontraba prescrita, por haber transcurrido en exceso el plazo de un año de conformidad al art. 1968.2 CC.



La Audiencia se ocupó finalmente de los llamados "daños secundarios" en base a los cuales el Juzgado desestimó la prescripción planteada por la demandada. Se trata de daños (en el sistema vascular, en el sistema nervioso y en la musculatura) que podrían entenderse como una nueva etapa o hecho diferenciado en la serie proseguida de daños personales y que por tanto, aun en caso de que se acreditasen, no podrían conllevar que el plazo inicial de prescripción volviera a computarse para todos los daños, sino que solo procedería reconocer la indemnización por las nuevas secuelas. Sin embargo, el Tribunal concluyó que no se había acreditado ya que los diversos informes médicos emitidos únicamente establecen la posibilidad de que tales daños tengan su causa en la talidomida, por lo que su determinación se deberá realizar a través de la correspondiente investigación científica, y una vez se determinen, los afectados de manera individual podrían ejercitar las acciones correspondientes, pues entonces (tras los nuevos diagnósticos) se iniciaría un nuevo plazo de prescripción (24).

Por su parte, el 20 de noviembre de 2014, la representación procesal de AVITE formuló un recurso de casación y recurso extraordinario por infracción procesal contra la sentencia dictada en segunda instancia el 13 de octubre de 2014 por la Audiencia Provincial de Madrid (Sección 14^a), en el rollo de apelación nº 85/2014, dimanante de los autos de juicio ordinario nº 217/2012 del Juzgado de primera Instancia nº 90 de Madrid.

Así pues mediante diligencia de ordenación de 28 de noviembre de 2014 se tuvieron por interpuestos los citados recursos acordándose la remisión de las actuaciones a la Sala Primera del Tribunal Supremo, previo emplazamiento de las partes, constando notificada dicha resolución a los procuradores de los litigantes con fecha 1 de diciembre de 2014. A día de hoy el Tribunal Supremo ha aceptado dicho recurso y nos encontramos a la espera de la resolución que tendrá lugar el 23 de junio de este año (25).

5.2 Análisis de la sentencia de la Audiencia Provincial

Avite c. Grünenthal Pharma , S.A. es un caso integral de derecho de daños, porque en él se discute desde la negligencia del demandado, hasta la prueba de la causalidad específica y de los distintos tipos de daños físicos cuya compensación se reclamaba. Por encima de todo, este asunto pone a prueba la distinción jurisprudencial entre el concepto de "daños permanentes" y de "daños continuados" a los efectos de la prescripción de la acción de responsabilidad civil.

La cuestión principal que el Juzgado y la Audiencia Provincial hubieron de responder en Avite c. Grünenthal, S.A. es si la artrosis, el dolor permanente o la escoliosis que las víctimas podían llegar a sufrir a lo largo de su vida como consecuencia de las malformaciones (daños



consecutivos) o la existencia de daños nuevos, sólo conocidos recientemente (daños tardíos) que afectan al sistema nervioso, muscular y vascular, identificados en el Informe Heidelberg, podían servir para calificar todos y cada uno de los daños asociados a la talidomida, incluso los originarios, como “daños continuados”. La aplicación de la teoría de los daños continuados, defendida por AVITE y admitida por la Sentencia de primera instancia, permitía posponer el dies a quo del cómputo del plazo de prescripción de un año (art. 1968.2 del Código Civil) al momento en que se produjera el resultado definitivo, reconocido ya en un informe de alta médica, ya en una resolución administrativa o judicial sobre invalidez. En cualquier caso, se trataría de un resultado que no habría llegado a producirse aún, por lo que la acción no podría considerarse prescrita.

Si, como sostiene AVITE y la sentencia de primera instancia, los daños asociados a la talidomida son daños que “evolucionan de manera continua e imprevisible” (FD. 6º SAP) y no están “plena y absolutamente determinados ni consolidados” (FD. 3º SJPI), el resultado final efectivamente no habría tenido lugar, pero, en ese caso, la cuantía de la indemnización debería limitarse a los daños efectivamente producidos en el momento de la interposición de la demanda y no podría, en cambio, cubrir el mero riesgo de daños futuros.

Por su parte la Magistrada de la AP sostiene, como también lo había alegado Grünenthal Pharma en el recurso de apelación, que, de conformidad con la jurisprudencia, la teoría de los daños continuados sólo es aplicable cuando no es posible fraccionar, dividir, separar las diferentes series de daños en el tiempo. Como desde su punto de vista el fraccionamiento sí sería posible, centra su análisis en “determinar cuándo, en qué momento, por los perjudicados pudieron ejercitarse las acciones” (art. 1969 Código Civil). Del cual se extrae que si existe un “dies a quo” del cómputo del plazo de prescripción distinto para cada serie de daños conocida y determinable.

Así, respecto a los daños originarios –malformaciones- y los daños consecutivos –dolor, artrosis, escoliosis, etc-, la Magistrada considera que, como máximo y aplicando la tesis más favorable a los socios de Avite, estos podrían haber tenido conocimiento del alcance cierto de tales daños, así como de su relación de causalidad probable con el consumo de la talidomida en 2008, año en el que finalizó el procedimiento de evaluación y diagnóstico llevado a cabo por el Centro de Investigación de Anomalías Congénitas, del Instituto Carlos III de Madrid, sobre las secuelas concretas sufridas por los socios de Avite. Un procedimiento que, según la Magistrada, era idóneo para determinar si la causa probable de los daños sufridos por los socios de Avite había sido la talidomida. Ni el reconocimiento administrativo durante el año 2010, conforme al cual algunos socios de Avite eran considerados beneficiarios de las ayudas públicas para personas afectadas por la talidomida en España -previstas en el Real Decreto



1006/2010, de 5 de agosto-, ni las reuniones que tuvieron lugar en 2011 entre Avite y representantes de Grünenthal GmbH, ni el supuesto reconocimiento de responsabilidad de Grünenthal durante esas reuniones servirían, conforme a la tesis sostenida por la Magistrada, para interrumpir el plazo de prescripción de una acción de responsabilidad civil que ya habría prescrito.

Otro punto conflictivo en lo relativo a los daños estaría compuesto por los daños tardíos, aquellos que afectarían al sistema nervioso, muscular y vascular y que, aun causados en la etapa prenatal, eran imprevisibles en aquel momento, no sólo en relación con sus efectos y su alcance, sino también en relación con su existencia misma, pues se han manifestado mucho tiempo después y sólo han sido detectados por profesionales médicos en fechas recientes y documentados en un informe de diciembre de 2012 elaborado por el Instituto de Gerontología de la Universidad de Heidelberg y dirigido por el Prof. Dr. Andreas KRUSE. La Magistrada vuelve al punto central de su argumentación para negar la aplicación de la teoría de los daños continuados también respecto a estos daños tardíos: desde el momento en que los distintos grupos de daños son individualizables, existe un “dies a quo” para cada uno de ellos que corresponde al momento en el que las víctimas pudieron tener conocimiento de su alcance y de su relación causal con el hecho dañoso.

En el caso de los daños tardíos, Avite no habría acreditado suficientemente ni la causalidad genérica ni la específica de tales daños tardíos en relación con la talidomida por lo que este “dies a quo” todavía no habría llegado y la acción de daños no habría nacido. Primero, porque la relación entre la talidomida y estos daños nuevos no habrían quedado suficientemente acreditada en el Informe Heidelberg, ya que se trataría de un informe estadístico hecho a base de entrevistas que debería ser complementado con una posterior investigación científica y sistemática. En segundo lugar, porque la parte actora no habría aportado ninguna prueba sobre la realidad de tales daños en los socios de Avite.

Si bien es discutible que se ponga en duda el valor médico-científico del informe, ya que los resultados del mismo fueron contrastados por un equipo médico sobre la base de las respuestas de 338 personas afectadas por la talidomida, es cierto que el informe no podría servir para acreditar la causalidad específica en el caso español: el informe no se elaboró con información personal de los socios de Avite y los daños descubiertos en el mismo tampoco no son homogéneos, lo que haría discutible aplicar una presunción sobre la existencia de tales daños en todos y cada uno de los casos. En cualquier caso, la sentencia de la Audiencia Provincial deja abierta una puerta para que los afectados reclamen estos daños tardíos en un futuro cuando estén suficientemente acreditados (26).



5.3 Situación en Alemania

El caso fue juzgado por el Tribunal Penal de Aquisgrán en lo que constituyó el mayor juicio de la República Federal de Alemania ("proceso Contergan"). Tras dos años de sesiones Grünenthal pactó con los querellantes una indemnización millonaria con la aquiescencia del Tribunal, lo que procuró un auto de archivo de 18 de diciembre de 1970 (*Beschluss des Landgerichts Aachen vom 18.12.1971*), en el que, no obstante, se establecía de forma contundente la relación causal entre la talidomida y las malformaciones y la conducta imprudente de los responsables de Grünenthal, por no haber adoptado las medidas exigibles a un productor de medicamentos cuidadoso y ordenado, cuestionando, también, su publicidad y el contenido del prospecto y el proceso experimental seguido antes de su puesta en el mercado. En definitiva, la Sala apreció una "conducta imprudente punible" de los responsables del laboratorio, aunque, al haberse procedido a la indemnización y al pago de las costas del proceso, optó por sobreseer el caso por falta de interés público en continuarlo.

El citado auto se incorporó a la cultura jurídica universal con el nombre de sentencia *Contergan*, dando origen a numerosos trabajos doctrinales en España. Asimismo se constituyó en antecedente obligado para la jurisprudencia en casos contra la salud pública.

Con el dinero pagado por Grünenthal se constituyó en la República Federal Alemana "ex lege" una fundación, hoy llamada "Conterganstiftung", que se ocupó de gestionar las indemnizaciones, ayudas y pensiones a los afectados. Fue basándose en el cálculo de lo que había percibido un afectado alemán hasta la fecha según su grado de minusvalía, que es como la fundación alemana (Conterganstiftung) barema a sus beneficiarios, que se dedujo que equiparar a las víctimas españolas a las alemanas supondría indemnizarlas en 20.000 euros por punto porcentual de minusvalía a cada uno, todo lo cual acoge la sentencia (fundamento de derecho sexto) y supone aproximadamente una media de 1.200.000 euros por víctima —60% de minusvalía—.

La sentencia *Contergan* ya daba por probados hechos más que culposos de los directivos de Grünenthal generadores de responsabilidad, pues textualmente calificó sus actos como *improprios de un comerciante cuidadoso*, e incluso, *contrarios a derecho*; reprochó a los acusados *propagar una presunta inocuidad o atoxicidad de la talidomida cuando no existen medicamentos inocuos ni atóxicos*; les reprochó también no haber hecho los *experimentos con animales mínimos* antes de comercializar la droga e igualmente dio por probada una *deficiente y manipulada información acerca del medicamento tanto a médicos como a consumidores*.



Ahora bien, si tal cosa ocurrió en Alemania, en España el asunto fue mucho más grave pues a través de documentos obtenidos por AVITE en un archivo público en Düsseldorf (*Landesarchiv Nordrhein-Westfalen*) se demostró entre otras cosas que en nuestro país los prospectos no advirtieron del efecto secundario de la polineuritis cuando en Alemania ya lo hacían; que se siguió vendiendo talidomida al menos hasta mayo de 1962 cuando ya en noviembre de 1961 se había retirado en todo el mundo por sus efectos teratogénicos; que no se avisó de estos efectos a otros laboratorios que para entonces la vendían; que no había ni un aviso a las autoridades públicas; que al contrario de lo mantenido en juicio se vendieron en España grandes cantidades de talidomida, etc. (27).

6. CONCLUSIONES

La tragedia de la talidomida supuso un antes y un después no solo en el ámbito de la farmaindustria sino también en el de la medicina.

Partiendo de un recuerdo histórico acerca de lo que pasó hemos analizado las consecuencias a nivel médico legal que supuso este hecho. Así hemos comprobado cómo se han producido profundos cambios legales en el proceso de desarrollo de un fármaco. No sólo en cuanto al proceso de ensayos clínicos previos a su comercialización sino también al posterior sistema de farmacovigilancia establecido, todo ello regulado no solo a nivel nacional sino a nivel europeo y mundial, con el objetivo de evitar que desgracias como la acontecida se repitan.

En otro orden de cosas, al analizar la responsabilidad exigible en este suceso tomando como caso particular a España. Hemos podido ver que la historia de la talidomida en España está llena de sombras, pues desde el inicio la recopilación de la información fue difícil. En varios puntos los datos se contradicen y la ausencia de una versión oficial fidedigna hace difícil la extracción de una visión objetiva de los hechos. A esto debemos unir el hecho de que nadie parece querer hacerse cargo de la situación y todos los posibles responsables parecen jugar a echarse las culpas los unos a los otros, resultando de esta situación un único perjudicado, el colectivo de víctimas españolas de la talidomida.

Por un lado tenemos a la farmacéutica Grünenthal, la cual, tal y como ha quedado demostrado en los tribunales, es responsable de lo acontecido, pues aún intentando respaldarse en la falta de medios y de conocimiento de la época en que se sucedieron los



acontecimientos, queda claro que no adoptó todas las prevenciones exigibles para evitarlas, y que las adoptadas, resultaron manifiestamente inadecuadas e insuficientes. No obstante, es cierto que ha asumido pública y mundialmente la responsabilidad por los daños derivados de la fabricación, distribución y consumo de los medicamentos que con la talidomida se produjo. Por esto no se comprende su reticencia a la hora de compensar a los afectados españoles cuando sí lo ha hecho con el resto de afectados. La forma habitual de compensación llevada a cabo por esta empresa ha sido la de llegar a pactos extrajudiciales, así podemos citar varios ejemplos tanto del pasado (caso del proceso Contergan ,en Alemania), como de la actualidad(Australia y Nueva Zelanda)(28). Por esto no llegamos a entender por qué en España pretendía indemnizar al conjunto de víctimas con solo 120.000 euros (600 euros por afectado). Entendemos que es un trato desigual entre afectados de un mismo caso y nos es para nada tolerable.

Por otro lado, en España tan solo se ha conseguido el reconocimiento por parte de la Administración Pública en forma del Real Decreto comentado en el apartado 3 de este trabajo. De los 184 socios que conforman AVITE solamente 24 han accedido a dicha ayuda lo cual es sorprendente. La explicación desde nuestro punto de vista se basaría en que el periodo establecido (1960-1965) por el Real Decreto para ser beneficiario no incluye a todos los afectados; la venta se inició a partir de 1957 y continuó presuntamente hasta 1973, según el vademécum de ese año (22). Esto podría explicarse por el hecho de que a pesar de que se ordenó su retirada de forma oficial por el estado, las infraestructuras de los medios de comunicación y la información de aquella época en nuestro país, pudieron dificultar la propagación de la información.

También hemos advertido que existe gran controversia en la determinación del origen de los daños. De los diferentes artículos y estudios, que hemos leído para la elaboración de este trabajo, hemos concluido que todavía no existe una forma inequívoca de reconocer los daños causados por la talidomida. La dificultad más importante para la evaluación clínica es que no existe relación específica y única entre la exposición prenatal al fármaco y las malformaciones que produjo. Así lo que para unos es muy evidente como resultado directo de la toma de talidomida para otros no queda claro que no pueda deberse a causas genéticas totalmente independientes. Este hecho es el que perjudica más directamente a las víctimas pues dificulta totalmente el ser reconocidos como talidomídicos, lo cual les legitimaría en sus acciones legales.

Centrándonos en lo acontecido en los tribunales españoles, en cuanto a la estimación del recurso de apelación interpuesto por GRÜNENTHAL PHARMA, S.A., contra la sentencia dictada el día 19 de noviembre de 2013 por el Juzgado de Primera Instancia nº 90 de Madrid,



quedamos a la espera de la nueva resolución que dictará el 23 de junio de 2015 el Tribunal Supremo, respecto al recurso de casación y recurso extraordinario por infracción procesal interpuesto el 20 de noviembre de 2014 por AVITE, contra la sentencia dictada en segunda instancia el 13 de octubre de 2014 por la Audiencia Provincial de Madrid, que apreciaba la concurrencia de la excepción de prescripción.

Esperamos que con la resolución del Tribunal Supremo las víctimas de la talidomida en España vean por fin resarcido su derecho a una indemnización justa, que desde nuestro punto de vista es lo que les corresponde y puedan dar por finalizado este largo proceso legal.



7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Romaguera C. Trabajo Final de Grado: Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años 60 hasta la actualidad. Análisis desde I perspectiva legal y ética. 2012. Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia.
- 2.- P. Salvador Coderch, C. Gómez Ligüerre, A. Rubí Puig, S. Ramos González y A. Terra Ibáñez. Daños tardíos, Avite c. Grünenthal. Comentario a la SJPI nº 90 Madrid, 19.11.2013, sobre los daños causados por la talidomida.InDret.2014; 1-30
- 3.- Sentencia de la Audiencia Provincial de Madrid 85/2014, Sección 14, de 13 de octubre 2014.
- 4.-Boada Juárez JN. La talidomida. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2014; 12(1):39-46.
- 5.- Pablo Salvador Coderch P, Gómez Ligüerre C, Rubí Puig C, Ramos González S, Terra Ibáñez A. Daños tardíos. Avite c. Grünenthal. Comentario a la SJPI nº 90 Madrid, 19.11.2013, sobre los daños causados por la talidomida.InDret.2014
- 6.- Sentencia del JPI nº90 Madrid 217/2012, de 19 noviembre 2013.
- 7.- La tragedia. La historia en Alemania Occidental. Grünenthal GmbH [Visitado 28 Marzo 2015] Disponible en:
[https://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die Fakten/Das deutsche Arzneimittelrecht nach/279300008.jsp](https://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Das_deutsche_Arzneimittelrecht_nach/279300008.jsp)
- 8.- Pintado Vázquez S. La catástrofe de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización.2009;(1726):34-37.
- 9.- Vademécum [sede web]. Madrid: UBM Medica Spain;2010 [acceso 1 de mayo 2015].Disponible en: <http://www.vademecum.es/>
10. - Kim JH, Scialli A. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicol Sci 2011; 122:1–6.
- 11.- Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. Rev Tac Med UNAM. 2001; 44(5).
- 12.- Ficha técnica Thalidomida Celgene(Consultado 2 mayo 2015).Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR
- 13.- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín Oficial del Estado, 27 de julio de 2006, núm. 178, p. 28122 a 28165.



- 14.- Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, sobre los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación. Boletín Oficial del Estado, 8 de julio de 2010, núm. 165, p. 59986 a 60013.
- 15.- Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, sobre la distribución de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado, 19 de octubre de 2013, núm. 251, p. 85277 a 85297.
- 16.- La nueva normativa europea de ensayos clínicos puede atraer la investigación a la UE. Pharmatech [Internet]. Marzo 2015 [citado 30 Mayo 2015]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://www.pharmatech.es/noticias/20150305/nueva-normativa-europea-ensayos-clinicos-puede-atraer-investigacion-ue>
- 17.- Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, No 536/2014 (Abril 16,2014)
- 18.- Legislación Vigente Medicamentos Huérfanos. Ensayos clínicos. Instituto de Salud Carlos III. Universidad de Barcelona. [Visitado 28 Marzo 2015] Disponible en: <http://www.ub.edu/legmh/ereensay.htm>
- 19.- Farmaindustria. El ensayo clínico en España. Serie científica.2001
- 21.- 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 1960-1965.Boletín Oficial del Estado, 6 de agosto de 2010, num.190, p.68629- 68634
- 22.- La farmacéutica Gruenthal pide perdón por miles de muertes y malformaciones provocadas por la talidomida [Consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.europapress.es/salud/noticia-afectados-talidomida-lamentan-ayudas-quedancortas-ya-solo-beneficiarán-24-personas-20100730150636.html>
- 20.- Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. An Pediatr (Barc).2013; 78(5):283-287.
- 23.- Riquelme J. Hijos de la talidomida [consultado 12 Sep 2012]. Disponible en: <http://www.elcorreo.com/vizcaya/v/20100426/pvasco-espana/hijos-talidomida-20100426.html>
- 24.- La AP Madrid declara prescrita la acción de reclamación de indemnización ejercitada por la Asociación de Víctimas de la Talidomida (AP Madrid, 14^a, S 13 Oct. 2014. Rec. 85/2014).Diario La Ley. 2014;(Nº 8422).
- 25.- Tribunal Supremo, Sala Primera, de lo Civil, Auto de 4 Mar. 2015, Rec.3140/2014. Diario La Ley Digital. [Internet]. Mayo 2015 [citado 30 mayo 2015];[aprox. 1 p.]Disponible en: <http://laleydigital.laley.es/Content/Inicio.aspx>
- 26.- Ramos González S. Nota a la sentencia de la Audiencia Provincial (Sección 14), Madrid, 13.10.2014 , sobre los daños asociados a la talidomida. Centro de Estudios de Consumo. 2014; 1-4



27.- Martínez García I. La sentencia de la Talidomida en España, o de cómo es justo y conforme a derecho —y por tanto necesario— dictar un fallo extraordinario al ser juzgado un daño también extraordinario. A propósito de la sentencia del Juzgado de Primera Instancia núm. 90 de Madrid de 19 de noviembre de 2013. [Internet]. Dic2013[citado 27 Dic 2013];[aprox. 8p.]. Disponible en: <http://laleydigital.laley.es/Content/Inicio.aspx>

28.- Las víctimas de la talidomida llegan a un acuerdo con los distribuidores en Australia. El Mundo. [Internet]. Dic 2013 [citado 31 Mayo 2015];[aprox.1p.].

Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2013/12/02/529c5e56684341c4678b4580.html>