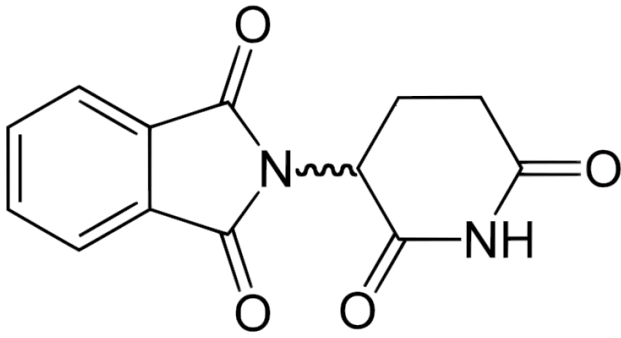


TREBALL DE RECERCA



LA TALIDOMIDA: QUAN EL REMEI POT SER PITJOR QUE LA MALALTIA



“No fugim de la lluita quan es tracta de preservar el dret o la dignitat dels homes; només així podrem estar orgullosos de pertànyer a la humanitat”

Albert Einstein

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ.....	pàg. 6
1. LA TALIDOMIDA.....	pàg. 8
1.1. Història de la Talidomida.....	pàg. 9
1.2. La molècula de la Talidomida.....	pàg. 14
1.3. Distribució de tauletes de Talidomida per tot el món.....	pàg. 21
1.4. La Talidomida a Espanya. Productes amb Talidomida, laboratori i data d'anul·lació.....	pàg. 24
2. EFECTES SECUNDARIS DE LA TALIDOMIDA.....	pàg. 25
2.1. Efectes secundaris de la Talidomida.....	pàg. 26
2.2. Teratogènesi.....	pàg. 29
2.3. Neuropatia perifèrica.....	pàg. 31
3. USOS DE LA TALIDOMIDA EN L'ACTUALITAT.....	pàg. 34
3.1. S.T.E.P.S.....	pàg. 35
3.2. El mieloma múltiple.....	pàg. 36
3.3. La lepra.....	pàg. 38
3.4. La SIDA.....	pàg. 41
3.5. La malaltia de Crohn	pàg. 46
3.6. La malaltia de l'empelt contra l'hoste	pàg. 49
3.7. La síndrome de Behçet.....	pàg. 52
4. REPERCUSSIONS SOCIALS I MÈDIQUES QUE HA GENERAT LA TALIDOMIDA.....	pàg. 54

4.1. Asociación de víctimas de la Talidomida en España y otras inhabilidades (AVITE).....	pàg. 55
4.2. Les ajudes a l'Estat espanyol.....	pàg. 60
4.3. Assajos clínics controlats.....	pàg.62
5. TREBALL DE CAMP.....	pàg.67
5.1. Entrevista a José Riquelme López, president d'AVITE.....	pàg. 68
5.2. Entrevista a Magdalena Estelrich Grimalt.....	pàg.71
5.3. Pràctica 1: Guppys exposats a la sulfadiazina.....	pàg. 73
5.4. Pràctica 2: faves exposades a la sulfadiazina.....	pàg. 85
CONCLUSIÓ DEL TREBALL	pàg. 92
FONTS FOTOGRÀFIQUES.....	pàg. 94
BIBLIOGRAFIA.....	pàg.96
WEBGRAFIA.....	pàg. 96
AGRAÏMENTS.....	pàg. 99

INTRODUCCIÓ

La Talidomida és un medicament que Chemie Grünenthal va treure al mercat al 1958. Aquest medicament era prescrit per evitar els vòmits el primer trimestre de l'embaràs, a més a més, també era un sedant ideal i ajudava a tranquil·litzar els nens. Però la peça clau, el més important de tot, era que la Talidomida es venia com un medicament sense efectes secundaris.

Res feia entreveure que la Talidomida es convertiria en un dels medicaments més perillosos que s'ha tret mai al mercat. Al cap de dos anys es va veure que amb un període molt curt de temps, tres nadons naixien amb el mateix tipus de malformacions: la focomèlia, un tipus de malformació que no era gens freqüent. No només en una regió determinada, sinó a la major part del món se'n van trobar casos. Finalment, es va relacionar la causa d'aquesta malformació amb la Talidomida i aquesta després d'una gran lluita, es va aconseguir prohibir al mercat.

Més endavant, aquest fet, es passaria a anomenar "La Catàstrofe de la Talidomida". Com és d'esperar, un medicament tant perfecte, sense efectes secundaris, es va vendre arreu del món, produint malformacions a milers de nadons i marcant la seva vida per sempre.

Uns quants anys més endavant, van descobrir que la Talidomida podia ser utilitzada per curar algunes malalties com una complicació de la Lepra o el mieloma múltiple. Després d'un cert debat sobre si aquesta podia tornar a ser comercialitzada, es va aprovar, però només sota les condicions d'un programa molt estricte que l'havien de signar les persones implicades.

Vaig ser coneixedor d'aquest tema gràcies a les notícies, quan van commemorar els cinquanta anys d'aquesta catàstrofe. No n'havia sentit mai a parlar, era un tema totalment nou per a mi. Els meus pares tampoc n'havien sentit a parlar mai, i encuriósit vaig començar a buscar informació a Internet. Vaig veure que hi havia molta informació sobre aquest tema, que em va semblar molt interessant ja que deixaven entreveure molts enigmes, injustícies, lluites entre les persones afectades i el Govern,...

Tota aquesta informació i vídeos que vaig trobar per Internet em van deixar molt encuriósit i impressionat per les persones que van ser víctimes d'aquest medicament. Així que vaig decidir fer el meu Treball de Recerca sobre aquest tema, la Talidomida.

Per poder començar-lo, necessitava organitzar una mica les meves idees. Així que les preguntes, dubtes i curiositats que em van sorgir les vaig apuntar amb un full, i sobre aquestes preguntes es desenvoluparia el meu treball:

- Com pot ser que un medicament amb uns efectes secundaris tan poderosos es deixés comercialitzar lliurement?
- Com podia, la Talidomida, provocar les malformacions?
- Com és que encara s'utilitza la Talidomida?

- Hi va haver alguna acció social per evitar més casos com el de la Talidomida?
- Com s'han fet veure a la societat les persones talidomídiques?
- Per què la societat ha volgut ocultar aquest fet?

D'aquesta manera vaig poder començar a organitzar el treball i a redactar-lo, intentant respondre les preguntes inicials i d'altres que em sorgien a mesura que l'anava redactant.

També, vaig decidir fer una part de treball de camp, basat en dues entrevistes i dos experiments. L'objectiu de les entrevistes era conèixer en primera persona com es senten els afectats per la Talidomida i d'aquesta manera, donar un punt de vista més subjectiu al treball. L'objectiu dels experiments era aprendre a dissenyar-los i de passada veure si era capaç de reproduir amb organismes senzills els efectes de la Talidomida en el seu creixement.

1.

LA TALIDOMIDA

1.1. HISTÒRIA DE LA TALIDOMIDA

Els inicis de la Talidomida es troben a Suïssa a la farmacèutica Ciba. Al 1953, aquesta farmacèutica, després d'un extens període d'investigació i de proves va descartar una substància denominada Talidomida perquè no hi va trobar efectes farmacològics importants.

Tot i així, Chemie Grünenthal, una farmacèutica alemanya fundada al 1946 després de la Segona Guerra Mundial, va assumir la responsabilitat de continuar el desenvolupament de la substància i intentar-ne buscar alguna utilitat.

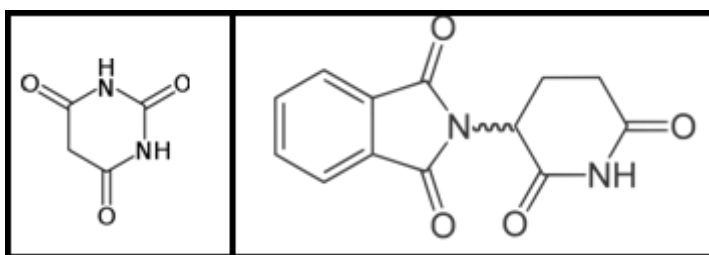
El que havia estat metge de l'exèrcit alemany durant al dictadura nazi, Heinrich Mückter, cap d'investigació de la farmacèutica, va dirigir varis experiments sobre la Talidomida.

Aquests experiments, van demostrar que l'única propietat que tenia aquesta droga, era que la toxicitat als animals del laboratori, era baixíssima. Els micos no van mostrar efectes secundaris, tampoc els conills, les rates ni les gosses embarassades presentaven símptomes de toxicitat.

Tot i així, les màximes autoritats de Chemie Grünenthal continuaven ignorant les propietats medicinals de la talidomida.

En aquella època, els tranquil·litzants més efectius eren els barbitúrics, que es venien amb un gran èxit arreu del món i tenien un mercat multimilionari. Els barbitúrics, per això, eren molt tòxics i cada cop més gent els utilitzava per suïcidar-se. Per tant, l'empresa que trobés un tranquil·litzant poc tòxic s'enriquiria de cop.

La Talidomida no va mostrar efectes tranquil·litzants en cap dels animals de laboratori, van estar a punt de descartar-la, però van veure que la seva estructura química era similar a la dels barbitúrics. Tot i la semblança superficial, Mückter ho va considerar suficient per decidir provar-la en humans.



A l'esquerra, molècula de l'àcid barbitúric (1). A la dreta, molècula de Talidomida (2)

Va distribuir la droga gratuïtament entre metges alemanys perquè la recomanessin als pacients. Poc després, els informes mèdics que va rebre descrivien la Talidomida com un sedant molt poderós.

Chemie Grünenthal, no va perdre el temps i uns mesos més tard ja anunciaven l'aparició de "Contergan" una pastilla per dormir que contenia Talidomida, segons ells, una droga totalment inofensiva.

A l'agost de 1958, 40.000 metges alemanys van rebre, per part de la farmacèutica alemanya una carta que recomanava Contergan per combatre les nàusees que sofrien les dones el primer trimestre de l'embaràs.

La carta deia que Contergan no feia mal ni a la mare ni al fill. Així, milions de dones al món van tenir un embaràs lliure de marejos.

La talidomida es va vendre a més de quaranta països amb diferents noms comercials, sola o barrejada amb drogues.

A més, també va ser recomanada per al refredat, la tos, per les persones asmàtiques, el mal de cap, l'ansietat i per l'insomni. També la van promocionar per tranquil·litzar els nens als cinemes o als hospitals.

Tot semblava anar perfecte, però un any després del llançament de Contergan, la farmacèutica va rebre informes inquietants: alguns dels pacients que prenen Talidomida d'una forma crònica, sofrien tremolors, disminució de la pressió de la sang, pèrdua de memòria i reaccions al·lèrgiques. També es van trobar casos de pèrdua de tacte als peus, als turmells i a les mans. Les autoritats de l'empresa van ignorar o desqualificar aquests informes, i tot va continuar igual. A més d'aquests efectes secundaris, també s'ha de tenir present que la majoria dels nadons de les mares que prenen Talidomida naixien amb malformacions, però encara ningú ho havia relacionat amb que la causa pogués ser la Talidomida.

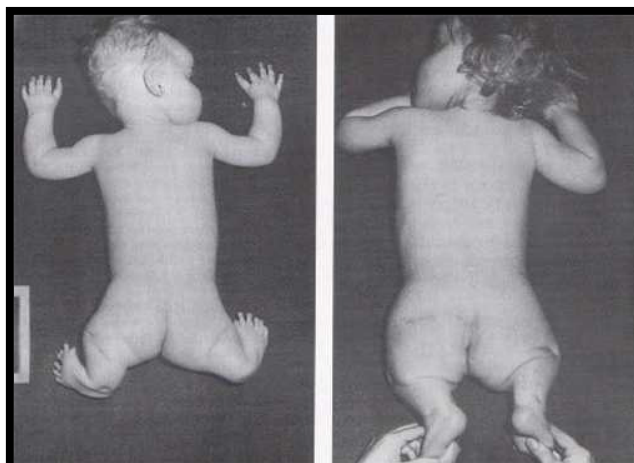
Al setembre de 1960, Richardson-Merrill necessitava el vistiplau de la FDA (Administració de Drogues i Aliments) per poder vendre Talidomida als Estats Units. La sol·licitud va ser avaluada per Frances Kelsey, i al considerar que els informes presentats eren insuficients va denegar la sol·licitud.

No va ser fins al final de 1960 quan un obstetra australià, William McBride, va detectar que en un termini molt breu de temps, tres nadons acabats de néixer presentaven malformacions gairebé idèntiques.

El que va diagnosticar William McBride, va ser focomèlia, una malaltia congènita molt rara on hi ha una falta de desenvolupament total o parcial de les extremitats. També, a part de la focomèlia hi havia d'altres anomalies més comunes com la sordesa, ceguera o malformacions internes d'òrgans.

McBride va enviar les seves observacions a la prestigiosa revista de medicina, Lancet.

Obstetres de tots els països on es va introduir la talidomida van observar que alteracions com la focomèlia estaven apareixent de forma freqüent. Al principi van pensar que era degut a factors mediambientals, infeccions o substàncies tòxiques. No va ser fins l'11 de setembre de 1961 quan el doctor Lenz va veure amb claredat que la culpable de totes aquestes malformacions era la Talidomida.



(3) Dos nadons amb focomèlia

Lenz va trucar a Chemie Grünenthal i van passar uns dies d'intenses discussions amb els representants de la companyia, autoritats sanitàries i experts, abans de que el medicament fos retirat. Tot i així, la farmacèutica continuava negant els efectes teratogènics de la Talidomida.

Durant tot el temps que la Talidomida va estar al mercat, van néixer més de 15.000 nadons que van sofrir els seus efectes, dels quals actualment en sobreviuen menys de 5.000. Se'n va denominar la "Catàstrofe de la Talidomida"

Gràcies a aquest esdeveniment, molts països van començar a promulgar lleis per controlar els medicaments i també l'exigència d'aquests a ésser sotmesos a assajos farmacològics provats en animals, a més d'assajos clínics en persones abans de la seva comercialització.

Chemie Grünenthal va ser portada a judici i aquest es va prolongar durant gairebé tres anys i finalment, la farmacèutica va haver de pagar 100 milions de marcs alemanys (250 milions de dòlars) a un fons que compensaria als damnificats alemanys. Així, van arribar a un acord i es va acabar el judici, el qual ningú va ser declarat culpable.

A mitjans de la dècada del 1960, en un hospital de Jerusalem, un metge va decidir córrer el risc de donar Talidomida a un pacient terminal que portava dies sense dormir. Aquest home, patia una complicació de la lepra que produïa doloroses inflamacions. La primera pastilla el va fer dormir durant vint hores seguides i, inesperadament, amb la tercera pastilla la inflamació i el dolor van desaparèixer per complet.

Després d'aquest esdeveniment es van fer nombrosos estudis i proves i es va demostrar que la Talidomida curava la malaltia en el 90% dels casos.

Al 1998, la FDA va aprovar la distribució als Estats Units, però només per utilitzar-la amb la complicació de la lepra. Juntament amb aquesta autorització, es va imposar un sistema de control molt rigorós: un registre detallat dels pacients, programes d'educació per informar-los dels riscos del tractament i proves d'embaràs obligatòries a totes les dones sexualment actives que en prenen.

Més tard, es van realitzar més estudis i es va demostrar que la Talidomida també es podia utilitzar pel mieloma múltiple, en sarcoma de Kaposi en pacients de SIDA, la malaltia de Crohn, aftes resistents a fàrmacs convencionals i algun tipus de càncers i porfíries.

Així, una droga que anteriorment havia estat perjudicial per la salut, ara es pot considerar per a diferents utilitats, tot i que s'ha de ser conscient dels efectes secundaris que comporta la seva utilització.

UN CAS ESPECIAL: LA TALIDOMIDA ALS ESTATS UNITS

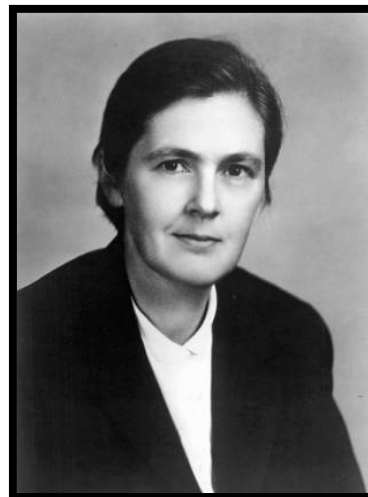
La Talidomida va ser un gran èxit, havia estat presa per una desena de milers de persones en base de la seva seguretat. Chemie Grünenthal havia tret al mercat un medicament fabulós i la farmacèutica s'havia fet d'or gràcies a la seva publicitat i el gran èxit que aquest havia tingut en la seva població, ja que no tenia efectes secundaris.

Al 1960 l'empresa Richardson-Merrell, una empresa dels Estats Units va veure la seva oportunitat d'or: importar la Talidomida a Amèrica. Per poder-la distribuir però, havia de presentar una sol·licitud a la FDA i aquesta havia de ser aprovada.

La sol·licitud va anar a parar al despatx de la doctora Frances Kelsey, llicenciada en farmacologia i doctorada en medicina a la Universitat de Chicago. Kelsey havia acabat d'arribar a la FDA i com que només era la primera setmana que estava treballant-hi, se li va assignar una sol·licitud presumptament "fàcil", ja que el medicament s'havia venut sense recepta a Europa i la seguretat es creia inqüestionable.

Llegint la sol·licitud detingudament, Kelsey es va estranyar que produís un efecte sedant en els humans i en canvi a les rates no, però el que més li inquietava és que els químics de Richardson-Merrell no havien trobat una dosi letal per a les rates. Això, li va suggerir a Kelsey que potser les rates no estaven absorbint la Talidomida i que aquesta, no penetrava directament al torrent sanguini. A més d'aquest enigma, Kelsey es va qüestionar més preguntes:

- Per què era un potent hipnòtic pels humans i en canvi no induïa el somni en els animals?
- Què suggeria això sobre el mecanisme d'acció de la Talidomida?
- Quines són les seves propietats bioquímiques que la fan funcionar i com ho fan?
- Hauria de ser un medicament amb riscos desconeguts comercialitzat com un sedant en tots els Estats Units?



(4) Doctora Frances Kelsey

Mirant-ho fredament, els assajos clínics que havia fet la farmacèutica no es mereixien l'aprovació de la FDA, ja que ignoraven molts dels seus efectes. Tot i així, ja feia més d'un any i mig que Richardson-Merrell distribuïa Talidomida pels Estats Units amb l'excusa que era per a un programa d'investigació. Aquests programes d'investigació normalment es realitzaven amb experiments cuidadosos, proporcionant dosis petites a subjectes controlats. Amb la Talidomida no va ser així, es van distribuir més de dos milions de pastilles a 20.000 pacients.

A falta de deu dies perquè es complís la data la qual Richardson-Merrell havia establert per treure la Talidomida al mercat, Kelsey va rebre un exemplar del *British Medical Journal* on hi havia una carta sobre el primer cas de neuritis perifèrica documentada a causa de la Talidomida, aquest fet es va afegir al seguit de dubtes que tenia Kelsey, no estava segura d'aprovar-la, ja que la Talidomida no era un medicament indispensable per a la vida, segons ella, només era un "simple sedant".

La gota que va fer vessar el vas va ser el 18 de novembre de 1961, Lenz va fer una de les seves primeres declaracions sobre els defectes de naixement causats per un popular medicament nou, la Talidomida. Al 29 de novembre Chemie Grünenthal va notificar a Richardson-Merrell que el medicament havia set retirat del mercat alemany.

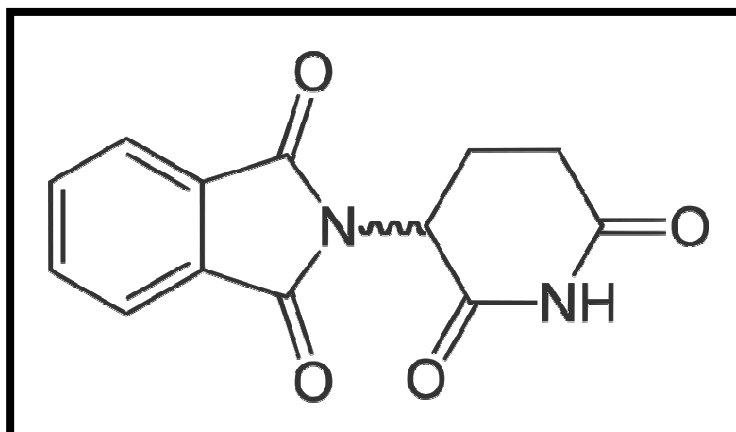
Finalment, al 8 de març de 1962, Richardson-Merrell va retirar la sol·licitud a la FDA i va retirar Kevadon del mercat canadenc.

El 8 d'agost el president Kennedy va premiar a Kelsey amb la Medalla del President al Servei Federal Civil Distingit.

La veritable immensitat del desastre que Kelsey va aconseguir evitar no es pot calcular amb exactitud però no és difícil d'imaginar-se les pitjors conseqüències possibles.

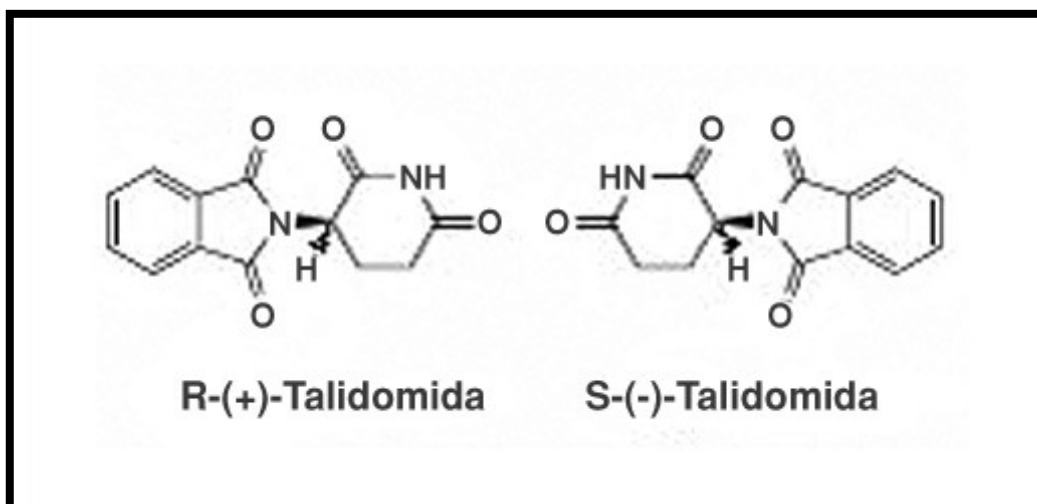
1.2 LA MOLÈCULA DE LA TALIDOMIDA

Una molècula de Talidomida està formada per àtoms de Carboni, Hidrogen, Nitrogen i Oxigen ($C_{13}H_{10}N_2O_4$):



Una sola molècula té un pes molecular de 258.83 g/mol.

La Talidomida és una molècula quiral i es presenta en una forma S i en una forma R:



5

Uns estudis posteriors a la retirada del medicament, van descobrir que només era la forma S-Talidomida la que produïa els efectes teratogènics i que per tant, el medicament hagués estat perfecte si només s'hagués comercialitzat la forma R de la Talidomida.

Això no va ser possible ja que per separar dos enantiòmers són necessaris uns processos molt complicats i que suposen desapropiar la meitat del producte. Com a conseqüència d'això, el producte s'encareix.

FARMACOCINÈTICA DE LA TALIDOMIDA:

ABSORCIÓ: La Talidomida té una escassa solubilitat en aigua. Mitjançant uns estudis clínics en voluntaris sans i amb malalts de lepra s'ha determinat que la mitjana de temps per trobar la màxima concentració de Talidomida al plasma sanguini és entre 2,9 i 5,7 hores. Aquest fet indica que s'absorbeix poc a l'intestí. En mirar la taula número 6, també es veu que si s'augmenta la dosi de Talidomida (AUC_0) també s'augmenta la seva concentració a la sang però no manté cap proporcionalitat. Aquests fets indiquen que la poca solubilitat que té la Talidomida dificulta la seva absorció, és a dir que encara que s'augmenti la dosi, la major part és expulsada tal i com ha entrat, sense cap mena de degradació.

DISTRIBUCIÓ: Es va trobar en el plasma sanguini humà un percentatge de combinació proteica d'un 55% i un 66% de R-Talidomida i S-Talidomida respectivament. En un estudi farmacocinètic en homes seropositius que van prendre 100mg/dia de Talidomida, aquesta va ser detectada al semen.

METABOLISME: No es coneix amb certesa el destí metabòlic de la Talidomida als humans. Els estudis no mostren que sigui metabolitzada àmpliament al fetge, però apareix sotmesa a una hidròlisi no-enzimàtica al plasma per productes múltiples. En un estudi on 10 dones sanes es van prendre una dosi de 200mg de Talidomida durant 18 dies, els perfils farmacocinètics eren similars al primer i a l'últim dia. Això suggereix que quan el cos ja té una dosi de Talidomida, no li afecta la següent dosi, no fa que s'acumuli a la sang (inhibeix el seu metabolisme), a més, tampoc fa que desaparegui més ràpid (no catalitza el seu metabolisme).

ELIMINACIÓ: Com es veu en la taula número 6, es tarda entre 5 i 7 hores a eliminar completament la Talidomida després d'una única dosi. Es desconeix el mecanisme metabòlic i la ruta d'eliminació de la Talidomida en humans. Té una excreció renal de 1,15 mL/min amb menys del 0,7% de la dosi excretada inalterada. Després d'una única dosi no es detecta nivell de Talidomida a l'orina després de 48 hores.

Población/ dosis simple	AUC_0 ($\mu\text{g hr/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hrs)	Vida media (hrs)
Sujetos sanos (n = 14)				
50 mg	4,9 (16%)	0,62 (52%)	2,9 (66%)	5,52 (37%)
200 mg	18,9 (17%)	1,76 (30%)	3,5 (57%)	5,53 (25%)
400 mg	36,4 (26%)	2,82 (28%)	4,3 (37%)	7,29 (36%)
Sujetos con la enfermedad de Hansen (n = 6)				
400 mg	46,4 (44,1%)	3,44 (52,6%)	5,7 (27%)	6,86 (17%)

MECANISMES D'ACCIÓ DE LA TALIDOMIDA

Actualment, els mecanismes d'acció de la Talidomida encara no es saben amb absoluta certesa.

Tot i així, se n'han descobert alguns com els efectes antiinflamatoris, immunomoduladors, angiogènics i teratogènics, explicats més endavant.

○ MECANISME D'ACCIÓ EN LA RESPOSTA ANTIINFLAMATÒRIA

Els efectes antiinflamatoris de la Talidomida són atribuïts a la inhibició del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹ i a la inhibició de neutròfils² i limfòcits³. A més a més, la Talidomida, inhibeix la quimiotaxis⁴ dels neutròfils i els limfòcits.

El TNF- α , apart d'altres funcions té la funció d'activar els limfòcits T i B. La seva inhibició suposa una immunitat cel·lular i humoral dolenta.

Pel que fa a les citoquines⁵, la Talidomida inhibeix selectivament, la producció de l'IL-1b, IL-6, IL-12, interferint en la resposta immune cel·lular. Això implica que no es sintetitzen immunoglobulines⁶, ni proteïnes de fase aguda⁷, ni que s'estimuli el creixement de les Cèl·lules B ni la resposta inflamatòria mitjançant la febre.

La Talidomida, també transforma els limfòcits Thepler de resposta 1 (Th1) en limfòcits Khepler de resposta 2 (Th2). És a dir, la resposta Th1 que és l'encarregada de les respostes immunes cel·lulars es converteix en la resposta Th2, l'encarregada de les respostes immunes humorals.

La Talidomida, també indueix i afavoreix la producció de IL-4 (inhibeixen les cèl·lules Th1) i IL-5 (indueixen a la síntesi de IgA).

A més, per altra banda, la Talidomida també disminueix els nivells d'immunoglobulines.

○ MECANISME D'ACCIÓ DE LA TALIDOMIDA EN LA TERATOGENESI I EN L'ANGIOGENESI

Per entendre el mecanisme d'acció de la Talidomida en els seus efectes teratogènics (malformacions anatòmiques) , primer s'haurà d'entendre com es formen les extremitats de l'embrió.

La formació de les extremitats implica una cascada de reaccions químiques, on les proteïnes i les cèl·lules actuen unes sobre altres com a catalitzadors. Aquestes interaccions són increïblement complicades. El que fa desenvolupar les extremitats són els anomenats factors de creixement, un conjunt de substàncies, la majoria de naturalesa proteica, que juntament amb hormones i neurotransmissors regulen el cicle cel·lular (entre d'altres funcions).

Quan tot funciona adequadament, els factors de creixement inicien la cascada de desenvolupament de les extremitats, iniciant la proliferació i la divisió de les cèl·lules del mesoderma (una de les tres capes que envolta l'embrió).

Una altra fase molt important en la formació de les extremitats és la de la angiogènesi: procés de creació de nous vasos sanguinis. Els vasos sanguinis creats durant la formació de les

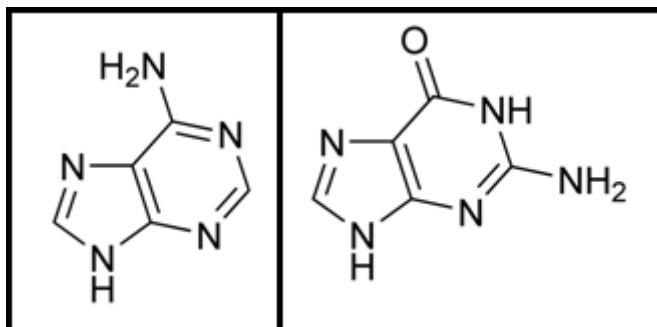
extremitats seran microscòpics i serviran per portar els nutrients a les petites protuberàncies que més endavant seran les extremitats.

A les fases primàries, quan s'estan formant les extremitats, les cèl·lules es divideixen molt ràpidament i aquestes necessiten molts nutrients. Algunes proteïnes, conegudes com integrines⁸ ajuden a incrementar el número de vasos sanguinis i conseqüentment, aporten una millor alimentació als teixits en formació.

La clau per entendre quin és el mecanisme d'acció de la Talidomida en la teratogènesi, va ser el descobriment de l'acció determinant que tenien les proteïnes FGF-2 i IGF-1 en la formació de les extremitats. Aquestes dues proteïnes provocaven un important efecte estimulador a la cèl·lula i aquesta reaccionava amb la producció d'integrines que potenciaven el creixement dels brots de les extremitats. Si aquestes cèl·lules formaven les parets dels vasos sanguinis del brot, les integrines de superfície (especialment l'alfa v beta 3) augmentaven l'angiogènesi.

D'aquesta manera, si la Talidomida s'introduïa en aquesta fase de desenvolupament de les extremitats, podria interferir en qualsevol lloc unint-se a un o als dos factors de creixement o als seus receptors. Així, impediria l'estimulació de la cèl·lula bloquejant la síntesi d'integrines o el seu transport a l'exterior de la membrana cel·lular.

Aquest procés no seria possible si la Talidomida no es pogués intercalar a la doble hèlice de la cadena de l'ADN, degut a la gran semblança que té amb els nucleòtids d'adenina i guanina i la seva gran afinitat amb aquests últims.



A l'esquerra, la molècula d'adenina (7). A la dreta, la molècula de guanina (8)

D'aquesta manera s'arriba a la conclusió que si el què s'interromp és la formació de les extremitats, la Talidomida es podria ubicar en els llocs promotors del gen de la integrina. Així, la disminució d'integrines podria inhibir l'angiogènesi. Conseqüentment, sense vasos sanguinis transportant els nutrients per al desenvolupament dels teixits de l'embrió, es pararia el seu creixement i és quan es produïrien les malformacions.

Es va descobrir que els promotors de l'integrina alfa v beta 3 contenien seqüències de nucleòtids GGGCGGG altrament anomenades caixes GC, molt difícils de trobar al nostre ADN, igual que els factors de creixement FGF-2 i IGF-1.

Es dedueix que el desenvolupament de les extremitats depèn en gran mesura d'una via que és altament sensible a la Talidomida.

Així, s'arriba a la conclusió que si la Talidomida entra a l'organisme en l'etapa on s'estan formant les extremitats de l'embrió, aquesta es podrà implantar al seu ADN i inhibir la producció d'integrines i de les proteïnes FGF-2 i IGF-1. Per això, com hem dit abans no es produirà l'angiogènesi és a dir que a les extremitats no els hi arribaran els nutrients necessaris per desenvolupar-se correctament i es produiran les malformacions.

Més tard també es va acabar de puntualitzar que la Talidomida és metabolitzada al fetge i que podria ser que no fos la Talidomida en estat pur la que produís els efectes teratogènics, sinó algun dels productes de degradació. A més un altre estudi contempla la possibilitat de que si l'ADN s'oxida, la Talidomida es pot intercalar més fàcilment a la cadena de l'ADN i d'una forma més efectiva. Cal recordar, que l'ADN es pot oxidar a causa de radicals lliures o de peròxid d'hidrogen. Aquestes substàncies oxiden l'ADN produint ruptures de la doble hèlice que al ser difícil de reparar poden produir mutacions puntuals, insercions i delecions a la seqüència de l'ADN.

GLOSSARI

1.TNF- α o factor de necrosis tumoral: Hormona que segrega el sistema immunològic en el cas d'una infecció. El TNF provoca l'activació de les immunoglobulines i limfòcits, fa que els vasos sanguinis es dilatïn i que siguin més permeables per a que puguin sortir els patògens. Per tant, és una substància química essencial per a lluitar contra una infecció però, com totes les hormones, massa quantitat és dolenta.

En les malalties autoimmunes la quantitat de TNF és sempre massa elevada i això (a més d'altres coses) fa que el sistema immune s'autodestruïxi.

2.Neutròfils: Cèl·lules del sistema immunitari del tipus dels granulòcits. Es troben al corrent circulatori. Aquestes cèl·lules, pel fet de ser granulòcits tenen el citoplasma ple de grànuls i tenen el nucli lobulat.

Surten a través de les parets dels vasos sanguinis (diapedesi), i es mouen cap al focus inflamatori, atrets per les histamines, d'acció vasodilatadora. Un cop arriben al focus de la inflamació gràcies a la seva gran capacitat fagocítica destrueixen l'antigen.

3.Limfòcits: Cèl·lules del sistema immunitari del tipus agranulòcit. Aquestes cèl·lules no tenen grànuls i el nucli no és lobulat. Hi ha dos tipus de limfòcits:

- **Limfòcits T:** Responsables de la immunitat cel·lular (un tipus de resposta immunitària) i produeixen interleucines (proteïnes que actuen com a missatgers químics).
- **Limfòcits B:** Responsables de la immunitat humoral (reconeixen l'antigen, una substància que desencadena la formació d'anticossos i pot causar una resposta immunitària). Aquestes cèl·lules quan s'activen es transformen en cèl·lules B de memòria (que s'encarregaran de reconèixer l'antigen si torna a entrar a l'organisme) i en cèl·lules plasmàtiques que produiran anticossos.

4.Quimiotaxis: Desplaçament que realitzen les cèl·lules mòbils al medi líquid on es troben a favor d'un gradient químic. Les cèl·lules posseeixen uns receptors cel·lulars que capten substàncies químiques i es mouen en direcció a aquestes.

Els neutròfils es senten atrets per les histamines. En canvi els limfòcits es senten atrets per l'antigen reconegut.

5.Citoquines: Molècules encarregades de la comunicació cel·lular. Són proteïnes, pèptids o glicoproteïnes. Indueixen a l'activació de receptors específics de membrana, funcions de proliferació i diferenciació cel·lular, quimiotaxis i creixement i modulació de la secreció d'immunoglobulines.

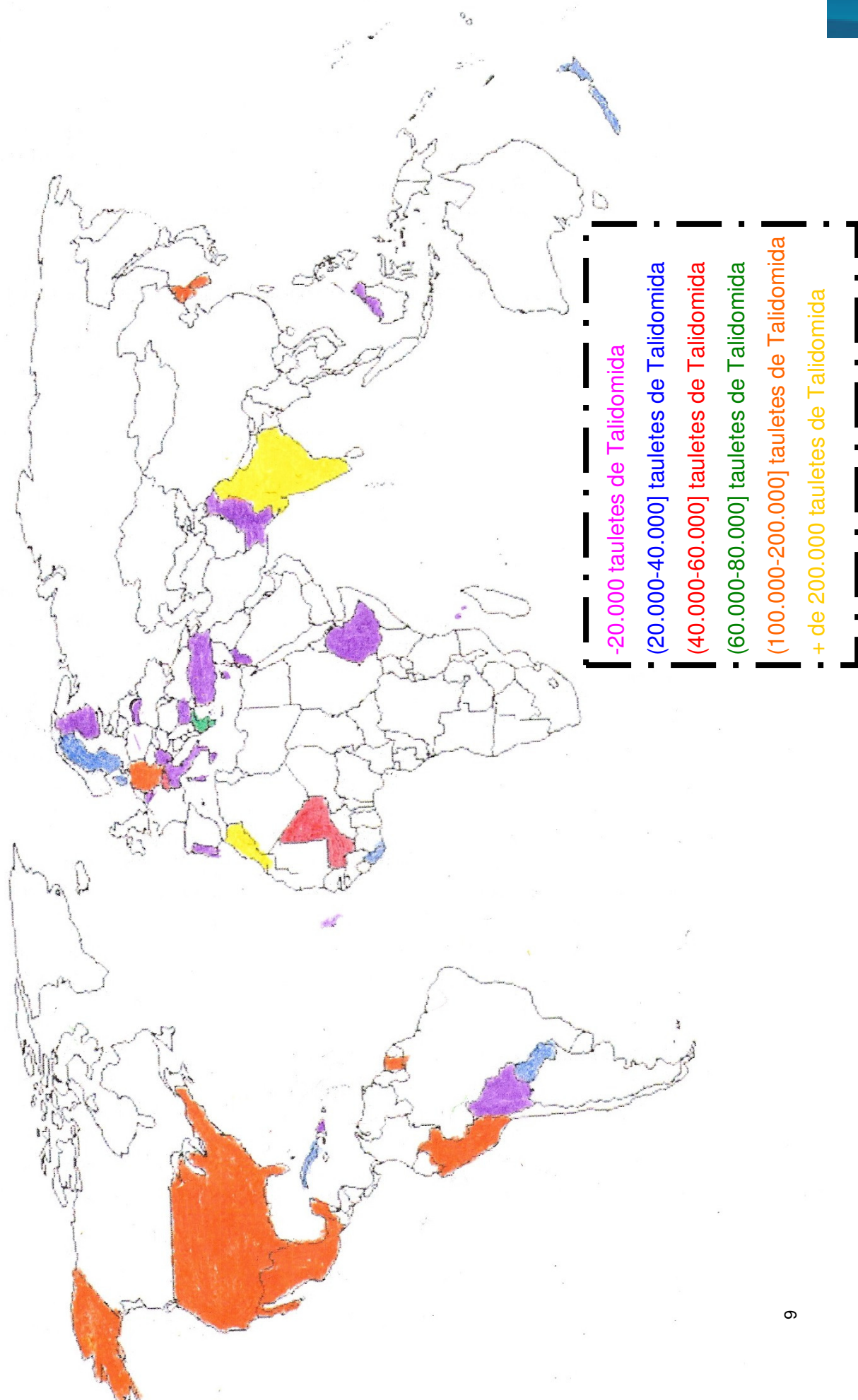
6.Immunoglobulines: També conegudes coma a anticòs, són glicoproteïnes del tipus gamma globulina. Existeixen de forma soluble a la sang o altres fluids corporals dels vertebrats. Formen part dels sistema immunitari humoral.

Els anticòs són produïts pels limfòcits B i responen específicament a un antigen. Aquests anticòs immunitzen de tres formes diferents: impedit que els agents infecciosos entrin a les cèl·lules o les danyin unint-se a elles, promovent l'eliminació d'un agent infeccios o desencadenant un seguit de respostes immunitàries per destruir-lo.

7.Proteïnes de fase aguda: proteïnes que al augmentar la seva concentració gràcies als macròfags, augmenten la resposta a la infecció unint-se als receptors de la membrana dels mastòcits, que segregaran histamines.

8.Integrines: Receptors que uneixen la cèl·lula i els teixits del voltant. També tenen un paper de senyalització cel·lular, consegüentment, defineixen la forma de la cèl·lula, la seva mobilitat i regulen el cicle cel·lular. A més de la funció d'unió també tenen la de transmetre senyals químiques a l'interior de la cèl·lula.

1.3. DISTRIBUCIÓ DE TAULETES DE TALIDOMIDA PER TOT EL MÓN



País	Número de tauletes de Talidomida per país (1985 – 1992)
Alemanya	141.500
Àustria	1.600
Bèlgica	1.000
Bolívia	20.000
Bulgària	4.900
Cabo Verde	10.000
Txecoslovàquia	3.600
Xipre	20.000
Comores	10.000
Corea	130.000
Cuba	39.300
Dinamarca	29.600
EUA	155.200
Etiòpia	15.000
Finlàndia	10.400
Grècia	65.000
Haití	5.000
Hong Kong	4.000
Índia	316.500
Israel	6.000
Itàlia	15.400
Libèria	25.000
Malàisia	1.000
Mali	60.000
Marroc	400.000
Mèxic	130.000
Nova Zelanda	28.000
Països Baixos	11.500
Pakistan	10.000
Paraguai	30.000
Perú	200.000

Portugal	20.000
Singapur	60.000
Suècia	33.100
Suïssa	46.900
Surinam	100.000
Traskei	5.000
Turquia	5.000
Total 38 països	2.169.500

10

Examinant aquest mapa que representa els llocs on es va distribuir la Talidomida, es pot veure que es va repartir pels cinc continents, en un total de 38 països on es van distribuir 2.169.500 tauletes del medicament entre el 1985 i el 1992.

Es veu que en general, a Europa no es van repartir més de 20.000 tauletes de Talidomida per país, excepte a Suècia (33.100) i Alemanya, el país exportador de la Talidomida on es van distribuir 141.000 tauletes.

Al continent asiàtic, es va distribuir en pocs països però en aquests es va comercialitzar en grans quantitats, com es pot veure: a Corea 130.000 tauletes de Talidomida i a l'Índia 316.500. A Oceania només es va distribuir a Nova Zelanda (28.000).

Al continent Africà es veu que només es va vendre al nord d'Àfrica i que les quantitats de tauletes van oscil·lar entre 15.000 (Etiòpia) i 60.000 (Mali).

Es troba el cas més particular al continent americà, als Estats Units. És especial perquè com ja s'ha vist anteriorment, Kelsey, farmacèutica de la FDA va prohibir la venda de la Talidomida als Estats Units. Tot i així es veu que es va comercialitzar al voltant de 155.200 tauletes de Talidomida, aquestes, van ser venudes perquè els habitants dels Estats Units adquirien la talidomida a Europa, a Canadà o a Mèxic, a més que també n'adquirien al mercat negre. També, part de la talidomida va ser distribuïda com a mostres mèdiques proporcionades als metges, pel fabricant nord-americà Merrell com a "pastilles experimentals".

Així, es pot veure que tot i les mesures que havia pres la FDA amb la negativa de comercialitzar la talidomida, als Estats Units vivien la mateixa tragèdia que als altres països.

1.4. LA TALIDOMIDA A ESPANYA.

PRODUCTES AMB TALIDOMIDA, LABORATORI I DATA D'ANUL·LACIÓ

E.N. Nº Reg. Sanitari	PRODUCTE	DATA D'ANUL·LACIÓ A ESPANYA	LABORATORI
32.936	IMIDAN, Comprimidos	21.1.1963	U.C.B. PEVYA, S.A. (avui UCB Pharma)
34.593	VARIAL, Comprimidos	21.1.1963	U.C.B. PEVYA, S.A. (avui UCB Pharma)
32.258	GLUTO NAFTIL, Comprimidos	21.1.1963	FARMACOBIOLOGICOS NESSA
34.047	SOFTENON, Comprimidos	21.1.1963	MEDINSA, com a representant de Chemie-Grünenthal
34.048	NOCTOSEDIV, Comprimidos	21.1.1963	MEDINSA, com a representant de Chemie-Grünenthal
34.875	ENTERO-SEDIV, Comprimidos	21.1.1963	MEDINSA, com a representant de Chemie-Grünenthal
37.665	ENTERO-SEDIV-SUPEN. Solución	20.10.1962	MEDINSA, com a representant de Chemie-Grünenthal

11

Aquest quadre mostra i afirma que es va distribuir talidomida a l'estat espanyol per mitjà de tres farmacèutiques. Aquest quadre ha estat elaborat per José Riquelme, president de la fundació de víctimes de la talidomida a Espanya. D'aquesta manera, José Riquelme demostra que van ser set els medicaments amb talidomida que es van distribuir a Espanya i que a més, van ser retirats més tard que a la resta dels països. A Alemanya i a Gran Bretanya es van treure del mercat al novembre del 1961, mentre que a Espanya no es va fer totalment fins al 1963 per la Direcció General de Farmàcia i Medicaments.

2.

EFFECTES SECUNDARIS DE LA TALIDOMIDA

2.1 EFECTES SECUNDARIS DE LA TALIDOMIDA

La Talidomida és un medicament que passarà a la història com un dels medicaments, comercialitzats al mercat, que ha perjudicat més a la població per als seus efectes secundaris.

No només un efecte secundari és la teratogènesi, sinó tot una llista de contraindicacions que fan que aquest medicament sigui l'última opció a l'hora de receptar-lo per a una malaltia.

Els efectes secundaris més importants d'aquest medicament (tenen una incidència major del 30%) són:

- **Teratogènesi.** Aquest és un dels efectes secundaris més importants i s'explica en un altre apartat.

- **Neuropatia perifèrica.** Aquest és un dels efectes secundaris més importants i s'explica en un altre apartat.

- **Somnolència.** La somnolència és un estat on el malalt té una forta necessitat de dormir o que dorm durant períodes prolongats, a més també disminueix la capacitat física i psíquica de l'afectat. Els pacients han de ser avisats per evitar situacions on la somnolència pugui ser perillosa, per exemple si el malalt ha de conduir, i també és important que no es barregi amb altres medicaments que puguin provocar somnolència

- **Vertigen i hipotensió ortostàtica.** El vertigen és una sensació de falta d'estabilitat o d'una desorientació a l'espai. El qui el pateix percep que les coses donen voltes al seu voltant. A vegades pot anar acompanyat de nàusees, vòmits i sudoració.

La hipotensió arterial és una baixada de la pressió sanguínia a conseqüència del moviment del malalt. Per exemple, si canvia de posició d'estirat a estar de peu.

És aconsellable assentar-se uns minuts abans de que la persona es posi dreta per evitar aquests efectes.

- **Neutropènia.** La neutropènia és la disminució aguda o crònica de neutròfils a la sang, això suposa que el nostre organisme sigui més propens a manifestar infeccions.

És important que no es subministri Talidomida si inicialment, el malalt té un recompte de neutròfils inferior a 750 mm^3 . Si els neutròfils baixen a un nivell inferior a 750 mm^3 durant el tractament amb Talidomida, aquest s'ha de suspendre. Si la neutropènia segueix després d'un temps, s'ha de pensar en deixar el tractament amb Talidomida permanentment.

- **Augment de la càrrega viral en malalts de VIH.** En un assaig aleatori, es va veure que la càrrega viral del virus del VIH en malalts de sida, va augmentar amb l'ús de Talidomida.

- **Tromboembolisme venós.** Aquesta malaltia és un conjunt d'alteracions: trombosis venosa profunda, embòlia de pulmó i el síndrome postrombòlic.

Quan un vas sanguini es trenca, es forma un trombe per impedir que la sang surti al seu exterior. Si aquest trombe és gran i es troba a les venes profundes de les cames (trombosis venosa profunda) es poden desprendre fragments petits i obstruir el flux sanguini a l'ascendir, produint embòlia pulmonar. A més, amb el pas del temps, la vena on s'ha produït el trombe es dilata i la circulació de la sang es dificulta. Conseqüentment, la cama augmenta de mida i pot

arribar a ulcerar-se. La pell de la cama agafa un color blavós amb tendència a inflar-se (síndrome postrombòtic).

S'han fet estudis i s'ha descobert que l'ús de la Talidomida, quan s'utilitza per al mieloma múltiple, fa augmentar el risc de tromboembolisme venós. A més el risc augmenta quan en el tractament del mieloma s'utilitza la dexametasona.

- **Hipersensibilitat.** La hipersensibilitat és una reacció immunitària exagerada. La hipersensibilitat a la Talidomida pot produir rash macular eritematós (erupció cutània envermellida i petites taques de diferent color a la pell) possiblement associat amb febre, taquicàrdia i hipotensió. Si aquests efectes són severes, és necessari interrompre la teràpia.

- **Bradycàrdia.** La bradicàrdia és el descens de la freqüència cardíaca (inferior a 60 pulsacions per minut).

Hi ha altres reaccions adverses observades en treballs clínics no controlats però no es pot demostrar de forma conclouent la relació entre la Talidomida i els efectes adversos.

Alguns d'aquests efectes (tenen una incidència menor al 30%) són els següents:

- A l'organisme en general:
 - ◆ Distensió abdominal
 - ◆ Febre
 - ◆ Fotosensibilitat: augment anormal de la sensibilitat de la pell a la llum
- Sistema digestiu:
 - ◆ Augment de la gana
 - ◆ Sequedat bucal
 - ◆ Dispèpsia: trastorn de la secreció
- Sistema limfàtic:
 - ◆ Eosinofília: presència anormal de eosinòfils (cèl·lules immunitàries) a la sang
 - ◆ Leucocitosis: augment de leucòcits a la sang
 - ◆ Hematies anormals
- Metabòlic i endocrí:
 - ◆ Augment de la urea
 - ◆ Augment del colesterol HDL (colesterol bo)
 - ◆ Hipocalcèmia: disminució de la concentració de calci a la sang
- Sistema nerviós:
 - ◆ Amnèsia: incapacitat de recordar
 - ◆ Ansietat
 - ◆ Depressió
- Sistema respiratori:
 - ◆ Tos

- ◆ Emfisema: lesions als alvèols que implica una manca d'oxigen a l'organisme.
 - ◆ Infecció del tracte respiratori superior
 - ◆ Acne
 - ◆ Alopècia
 - ◆ Necrosis de la pell
- Pell:

2.2 TERATOGENÈSI

ELS MEDICAMENTS TERATOGENÈS

Hi ha medicaments molt perillosos que poden actuar de forma molt negativa des del punt de vista dels seus efectes secundaris sobre els malalts, per això els metges han de tenir una cura especial a l'hora de receptar-los. En són un exemple els medicaments teratogènics

La paraula teratogènic prové del grec teratos (monstre) i geno (néixer), així es coneixen els medicaments que produeixen malformacions al fetus, quan són ingerits durant el període de gestació.

Els medicaments poden afectar negativament al fetus durant tot el període de l'embaràs, però el període de major risc és el primer trimestre, ja que és durant la fase embrionària (des del dia 20 fins el 55) quan té lloc la formació de la majoria dels òrgans, d'aquesta manera hi ha més risc que el medicament produeixi malformacions morfològiques importants.

Des de la vuitena setmana fins al part, els medicaments poden afectar al creixement i al desenvolupament funcional del fetus, originar anomalies morfològiques de menor gravetat i produir complicacions al part. S'ha de tenir en compte, també que els diferents òrgans o sistemes de formació tenen una diferent sensibilitat a sofrir teratogènesis.

Les malformacions solen ser més freqüents a les extremitats que en altres parts del l'organisme ja que aquestes no són letals.

Un medicament amb propietats teratogèniques pot provocar diferents tipus de malformacions congènites a les extremitats del fetus. Les malformacions a les extremitats es denominen utilitzant el sufix -melia (membre).

Amelia: falta una extremitat.

Meromelia: falta un segment d'una extremitat.

Micromelia: quan és més petit del normal.

Bimelia: quan l'extremitat està en un lloc anormal.

CATEGORIES DE MEDICAMENTS AMB RISC TERATOGENÈIC

La FDA, classifica en diferents categories els medicaments amb risc teratogènic per identificar clarament quins són els medicaments més perjudicials pel fetus.

Les categories són designades amb les lletres A, B, C, D i X, amb ordre creixement de risc. Les drogues de la categoria A són considerades segures durant l'embaràs, mentre que les de la categoria X estan contraindicades.

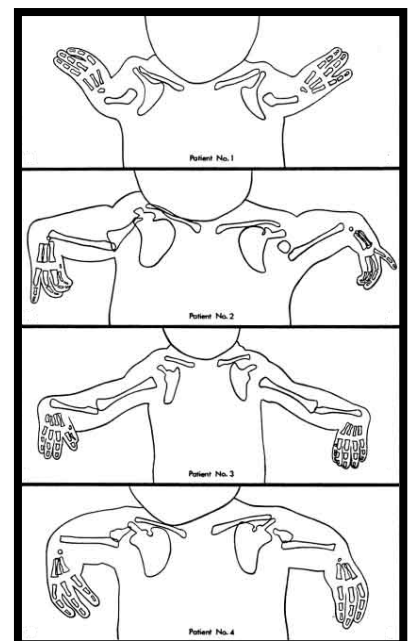
- **CATEGORIA A:** estudis controlats realitzats a dones no han mostrat cap mena de risc per al fetus durant el primer trimestre i no existeix evidència de risc durant trimestres posteriors. La possibilitat de teratogènesi és remota.
 - Exemples: àcid fòlic o la vitamina B6
- **CATEGORIA B:** els estudis realitzats en animals no han mostrat risc teratogènic per al fetus, però no hi ha estudis clínics adequats a les dones embarassades o els estudis en animals han mostrat un efecte advers (diferent que un decreixement en la fertilitat) que no s'ha confirmat en estudis de dones embarassades.
 - Exemples: amoxicilina, ampicilina, ceftriaxona, ceftazidima
- **CATEGORIA C:** els estudis realitzats en animals han mostrat efectes adversos al fetus (teratogènics o altres) i no existeixen estudis controlats en dones o no n'hi ha de disponibles ni en dones ni en animals. Aquests medicaments, només s'han d'administrar si el benefici potencial justifica el risc per al fetus.
 - Exemples: dexametasona, furosemida, morfina
- **CATEGORIA D:** existeix una clara evidència d'efectes teratogènics, però el benefici del seu ús pot ser acceptable tot i ser conscients del risc.
 - Exemples: Acenocumarol, Azatioprina, Cisplatino
- **CATEGORIA X:** estudis en animals o en humans han demostrat anomalies fetals o hi ha una evidència de risc teratogènic basat en l'experiència humana i el risc del seu ús en una dona embarassada supera clarament el seu benefici. També són contraindicats en dones que es poden quedar embarassades.
 - Exemples: Clomifeno, Finasterida, **Talidomida**

LA TERATOGENÈSI A CAUSA DE LA TALIDOMIDA

El consum de talidomida durant les primeres etapes de l'embaràs produeix uns efectes molt negatius per al fetus. Un cop la talidomida entra en contacte amb la placenta, aquesta inhibeix el desenvolupament dels vasos sanguinis i la formació de les extremitats tan superiors com inferiors, de l'embrió.

Fa temps que els científics investigaven com la talidomida podia produir aquests efectes teratogènics. Al final van descobrir que la talidomida inhibia l'activitat enzimàtica de la proteïna cereblon, una de les proteïnes més importants a l'hora del desenvolupament de les extremitats.

Aquesta malformació és denominada focomèlia, del grec fóke (foca) i melos (membre), és a dir, membres de foca, ja que la forma que adquireixen les extremitats malformades són semblants a les extremitats d'una foca.



(12) Radiografia de quatre casos de focomèlia talidomídica.

2.3. NEUROPATIA PERIFÈRICA

Una sèrie de nervis perifèrics retransmeten informació des del sistema nerviós central (cervell i medul·la espinal) fins als músculs i als òrgans. Una segona sèrie de nervis retransmeten informació des de la pell, les articulacions i altres òrgans altre cop fins al cervell.

La neuropatia perifèrica es presenta quan aquests nervis no funcionen adequadament. Ocasionant pèrdua de sensibilitat, dolor, incapacitat per controlar els músculs i d'altres problemes.

Es pot parlar de mononeuropatia quan només afecta a un sol nervi o a un grup de nervis. En canvi, es parla de polineuropatia quan afecta a més d'un nervi o a més d'un grup de nervis.

CAUSES DE LA NEURITIS PERIFÈRICA

Existeixen moltes raons per les quals és possible que els nervis no funcionin degudament i en molts casos no es pot identificar la causa. Algunes de les causes de neuritis perifèrica poden ser:

- Trastorns hereditaris:
 - Malaltia de Charcot-Marie-Tooth
 - Atàxia de Friederich
- Trastorns sistemàtics o metabòlics:
 - Diabetis
 - Alcoholisme
 - Càncer
- Infeccions o inflamacions:
 - SIDA
 - Hepatitis
 - Artritis reumatoide
 - Sífilis
- Exposició a substàncies tòxiques :
 - Òxid nítrós
 - Metalls pesants (plom, mercuri,...)
- Neuropatia secundària a fàrmacs:
 - **Talidomida**

SÍMPTOMES

Els símptomes depenen de quin tipus de nervi està afectat:

- Sensorials: aquells que transporten les sensacions.
- Motors: aquells que controlen els músculs.
- Autònoms: aquells que porten informació als òrgans i a les glàndules.

La neuropatia pot afectar a un o a una combinació de tots els tres tipus de nervis, els símptomes també són determinats per si la neuritis afecta a tot el cos o simplement a un nervi. També s'ha de tenir en compte que els nervis més llargs es lesionen més fàcilment. Com a conseqüència és més comú tenir els pitjors símptomes a les cames i als peus que en les mans i els braços.

- **CANVIS EN LA SENSIBILITAT:**

El dany a les fibres motores ocasiona canvis en la sensibilitat, sensacions de cremors, neuràlgia, formigueig o entumiment o una incapacitat per determinar la posició de l'articulació a conseqüència d'una falta de coordinació.

Normalment les neuropaties comencen als peus i progressen cap a la resta del cos. La diabetis és una causa freqüent de neuropatia sensorial.

- **DIFICULTATS DE MOVIMENT**

El dany a les fibres motores interfereix al control muscular i pot causar debilitat, pèrdua del volum muscular i pèrdua de destresa. A conseqüència d'aquests problemes, la neuritis perifèrica ocasiona dificultats per respirar i engolir, paràlisi total o parcial dels músculs del cos i caigudes.

- **SÍNTOMES AUTÒNOMS:**

Els nervis autònoms controlen les funcions voluntàries i semivoluntàries, com el control d'òrgans interns i la pressió arterial. El dany a aquests nervis pot causar: distensió abdominal, visió borrosa, marejos o desmaïes causats per una baixada de la disminució arterial, impotència masculina, entre d'altres.

MÈTODES PER DIAGNOSTICAR-HO

Es necessita una història detallada per determinar la causa de la neuropatia del pacient. L'examen neurològic mostrarà problemes amb el moviment, la sensibilitat o el funcionament d'un òrgan, tanmateix també canvis als reflexes i a la massa muscular.

Els exàmens per detectar la neuropatia es realitzen d'acord amb la sospita que té el metge segons la causa del trastorn. Es poden fer anàlisis de sang, radiografies, EMG (registre de l'activitat elèctrica dels músculs), proves de conducció nerviosa i biòpsies al nervi.

TRACTAMENT

El tractament implica:

- Identificar i tractar els símptomes de salut subjacent (com seria el cas d'una persona diabètica) o eliminar la causa (per exemple, si la causa fos l'alcoholisme).
- Controlar els símptomes.
- Curar el trastorn si és possible.
- Ajudar al pacient a guanyar la màxima independència.

Actualment no existeixen tractaments per curar la neuropatia perifèrica hereditària. Tot i així, existeixen teràpies per altres classes de neuropatia. Els nervis perifèrics tenen la capacitat de

regenerar-se, sempre i quan la cèl·lula nerviosa no estigui morta. Els símptomes molts cops es poden controlar i eliminar per prevenir noves lesions.

Normalment, adoptant uns hàbits saludables de vida com mantenir-se al pes adequat, evitar exposicions a toxines, seguir un programa d'exercici supervisat per un metge, consumir una dieta equilibra, corregir deficiències vitamíniques i limitar el consum d'alcohol pot reduir els efectes físics i emocionals de la neuropatia perifèrica.

El tractament a temps d'una lesió pot evitar un dany permanent. També és especialment important deixar de fumar, en el cas de ser una persona fumadora, ja que fumar contrau els vasos sanguinis que subministren elements nutritius als nervis perifèrics i això pot fer empitjorar els símptomes de la neuropatia.

Aquests canvis generalment provocaran una regeneració dels nervis.

Les malalties sistemàtiques requereixen uns tractaments més complexos, per exemple, les persones diabètiques han de portar un control estricte de la glucosa, ja que això ajuda a evitar els danys addicionals als nervis.

El dolor és freqüentment difícil de controlar, a vegades es pot alleugerir amb analgèsics sense recepta mèdica o si el dolor és persistent, amb injeccions d'anestèsia local que continguin lidocaïna. En els casos més severs, els metges poden seleccionar els nervis mitjançant la cirurgia, tot i que a vegades els resultats són només transitoris i la intervenció pot produir complicacions.

Els implants d'ajuda mecànica poden reduir el dolor i disminuir l'impacte de les incapacitats físiques, així com sabates ortopèdiques, o aparells mecànics per als peus o les mans per compensar la debilitat muscular o disminuir la compressió d'un nervi. Si el pacient té problemes respiratoris i la respiració es torna extremadament difícil, la ventilació mecànica és una mesura per intentar solucionar-ho.

PRONÒSTIC

El pronòstic depèn de la causa de la neuropatia i és molt important identificar i tractar la afecció si és possible.

Altres complicacions que ens pot portar la neuritis perifèrica són: una baixa autoestima, dificultat al respirar i a l'empassar, arítmies, amputació a alguna extremitat, pèrdua de sensibilitat i de moviment, etc.

3.

USOS DE LA TALIDOMIDA A L'ACTUALITAT

3.1. S.T.E.P.S.

Degut al gran risc que comporta prendre talidomida durant l'embaràs la FDA ha permès el seu consum només sota unes mesures de seguretat molt estrictes, unes mesures que mai s'havien imposat en altres drogues anteriorment.

És tracta del programa S.T.E.P.S. (System for Thalidomide and Prescribing Safety) o sistema per a l'educació sobre la talidomida i la seguretat en la seva recepta. Mitjançant aquest programa, la talidomida només pot ser receptada per metges matriculats i els seus pacients (tant homes com dones) han d'acceptar a sotmetre's a mesures anticonceptives obligatòries.

Als Estats Units la talidomida només pot ser distribuïda per farmacèutics autoritzats que s'hagin inscrit al programa S.T.E.P.S. A més, la FDA recomana no administrar la droga, tot i que estigui degudament receptada a cap dona on la prescripció no vagi acompanyada d'un informe escrit del metge certificant que s'ha fet una prova d'embaràs les últimes 24 hores i que aquesta ha estat negativa. A més, el programa exigeix la realització de proves d'embaràs un cop a la setmana durant el primer mes que la pacient pren el medicament, després, una per mes si la dona té els cicles menstruals regulars, o en el cas que siguin irregulars, una cada quinze dies.

Acceptar prendre talidomida sota el programa S.T.E.P.S voldrà dir que durant el tractament, una pacient femenina no podrà tenir relacions sexuals sense utilitzar dos mètodes anticonceptius altament eficaços. També els homes que prenguin talidomida hauran de prendre altres mesures anticonceptives ja que la Talidomida també es troba a l'esperma, es sobreentén que queda totalment prohibit ser-ne donant.

Tots els pacients hauran de subscriure's en un registre obligatori que servirà per realitzar un seguiment i la detecció d'efectes adversos al seu ús, així, es podrà identificar i establir mesures de seguretat si es presenten problemes.

A més, un dels objectius del programa S.T.E.P.S. és estudiar i desenvolupar l'eficàcia d'anàlegs de la talidomida, compostos químics que tinguin beneficis de la talidomida sense els seus efectes tòxics i teratogènics. Alguns d'aquests, estan a punt de passar a fases d'assajos i proves clíniques.

3.2. EL MIELOMA MÚLTIPLE

La paraula mieloma prové literalment de “oma” (tumor) que afecta als “mielos” (cèl·lules). Aquest tipus de càncer afecta a les cèl·lules de la sang que es produeixen a la medul·la òssia, teixit que es troba a dintre dels ossos.

Quan el cos produeix massa quantitat d'un cert tipus de cèl·lules plasmàtiques, que són les encarregades de segregat els anticossos (immunoglobulines), s'agrupen i formen un tumor anomenat mieloma múltiple perquè es produeixen múltiples forats als ossos on la medul·la òssia és activa en l'adult.

Aquests tumors, maten les cèl·lules òssies del seu voltant i impedeixen que les cèl·lules sanguínies que el cos necessita siguin produïdes a la medul·la òssia.

Les causes del mieloma múltiple són desconegudes en l'actualitat. Només es sap, que aquest càncer normalment apareix en persones majors de 60 anys i és més comú en homes que en dones. Mitjançant un estudi, d'una gran part de la població mundial, els investigadors han trobat alguns factors que augmenten les possibilitats de que una persona desenvolupi el mieloma múltiple:

- La raça: És dues vegades més comú en persones de color que en persones blanques.
- La radiació d'alt poder, com la radiació atòmica.
- L'exposició prolongada a substàncies químiques com el benzè.
- El sobrepès.
- Haver patit anteriorment alguna malaltia a les cèl·lules plasmàtiques.

SÍMPTOMES

- Mal d'ossos, especialment a l'esquena, a les costelles i als malucs.
- Freqüents fractures als ossos.
- Debilitat i fatiga.
- Pèrdua de pes.
- Infeccions repetides.

Quan la malaltia es troba en una etapa més avançada, els símptomes són:

- Nàusees i vòmits.
- Estrenyiment.
- Problemes de micció.
- Debilitat i entumiment de les cames.

TRACTAMENT

Actualment, no existeix cap tipus de tractament per curar el mieloma múltiple. El tractament amb medicament és per calmar el dolor i la quimioteràpia serveix per destruir les cèl·lules anormals i per fer que el desenvolupament de la malaltia sigui més lent.

El malalt s'ha d'intentar mantenir actiu, ja que l'activitat ajudarà a fixar el calci als ossos i no a la sang. També s'ha de seguir una dieta equilibrada i veure líquids freqüentment.

TRACTAMENT DEL MIELOMA MÚLTIPLE AMB TALIDOMIDA

La Talidomida està sota investigació activa pel tractament del mieloma múltiple, tot i així, molts pacients amb mieloma s'han beneficiat d'aquesta teràpia.

En estudis clínics, s'ha demostrat que la talidomida és activa contra el mieloma i que podria produir respostes completes o parcials duradores, així com estabilitzar la malaltia.

S'ha demostrat que la talidomida és eficaç als pacients amb diferents etapes del mieloma:

- Acabats de diagnosticar.
- Que no han obtingut resposta en altres tractaments.
- Que han recaigut després d'un tractament inicial amb èxit.

La talidomida ha donat resultats administrant-la sola o combinant-la amb un tipus d'esteroides, la dexametasona.

Per seleccionar un tractament apropiat s'ha de fer individualment, ja que la dosi diària ideal de talidomida està sota investigació. En alguns casos, s'ha demostrat que dosis molt baixes resulten eficaces ja siguin soles o combinades.

La resposta a la teràpia tarda a veure's. Generalment, es comença a observar al voltant dels tres mesos de tractament, tot i que també s'han vist millores entre dues setmanes i vuit mesos.

Un cop vist la millora, el metge determinarà si el pacient necessita una teràpia continuada o de manteniment.

Es creu que la talidomida actua de dues formes diferents, en dos nivells importants tot i que encara es troba en fase d'estudi.

Primerament, la talidomida reforça la resposta immunològica del cos al càncer. En segon lloc, ajuda a bloquejar el subministrament de sang als tumors cancerosos: les cèl·lules canceroses necessiten obtenir nutrients i oxigen de la sang per sobreviure i multiplicar-se, d'aquesta manera, envien agents químics per activar la formació de nous vasos sanguinis per nodrir el tumor, es creu que la talidomida pot ajudar a limitar el creixement del tumor mitjançant la interferència del creixement de vasos sanguinis nous.

3.3. LA LEPROSA

La lepra o malaltia de Hansen (en honor al seu descobridor Gerhard Armauer Hansen) és una malaltia infecciosa causada per l'organisme *Mycobacterium leprae*. Aquesta malaltia és molt poc contagiosa i de molt difícil transmissió.

El seu període d'incubació és bastant llarg ja que els bacteris causants de la lepra es multipliquen molt lentament i els símptomes tarden com a presentar-se com a mínim un any

després de que la persona s'hagi infectat. Tot i així, el més habitual és que apareixin al cap de 5 o 7 anys.

Els senyals i símptomes de la lepra depenen de la resposta immunològica del malalt. Hi ha diferents tipus de lepra:

- **LEPRA INDETERMINADA:** és la fase inicial de la malaltia. Sense tractament pot evolucionar cap a lepra tuberculoide, dimorfa o lepromatosa. És una forma molt poc estable i té un bon pronòstic si el tractament és adequat. Es manifesta per unes taques a la pell, poden ser de tipus hipocròmiques, heritematos-hipocròmiques o eritomatoses. Normalment es localitzen a les natges, a l'esquena, als braços i a les cuixes, més excepcionalment es poden presentar als palmells de les mans, a les plantes dels peus o al cuir cabellut. A més de les alteracions sensitives també poden presentar trastorns vasomotors o alopecia lleugera o total.
- **LEPRA TUBERCULOIDE:** és la forma més benigne de la malaltia. Només afecta a la pell i als nervis. Apareix una erupció cutània formada per una o varies zones blanquinoses i aplanades. Aquestes zones són insensibles al tacte i a la temperatura. Es localitzen a les natges, a les cuixes, a les cames, als braços, als avantbraços, al tronc i a les regions lumbar. Les lesions poden presentar alopecia total i disminució de la sudoració.
- **LEPRA LEPROMATOSA:** apareixen a la pell erupcions cutànies, són bastant nombroses, simètriques, mal delimitades i de localització i extensió variables. Les lesions es presenten de quatre formes: nòduls o lepromes, màcules, infiltracions i úlceres. Hi ha alopecia, la barba pot faltar total o parcialment, també, el bell del tòrax i a nivell del pubis. Als braços, cuixes, avantbraços, cames i al dors de les mans hi ha escassetat o absència total de pèl. La sudoració està suprimida completament o gairebé a les zones d'infiltració, màcules o lepromes.



(13) Lesions de la lepra a la pell

- **LEPRA BORDERLINE O LEPRA DIMORFA:** aquests pacients poden presentar al mateix temps característiques semblants als de la lepra tuberculoide i en altres llocs poden presentar característiques de la lepra lepromatosa

ERITEMA NODÓS LEPRÓS

L'eritema nodós leprós és una complicació de la malaltia de la lepra, es pot presentar als malalts de lepra lepromatosa o borderline.

L'eritema nodós leprós és una malaltia inflamatòria que afecta a la part més profunda de la pell, és a dir a la dermis i el teixit cel·lular subcutani.

Es caracteritza per uns nòduls dolorosos de color vermellós que es veuen a través de la pell. Apareixen en major freqüència a la zona de les cames per davant de la tibia i, més rarament als braços o en altres zones de la pell.

La pell envermellida s'eleva i s'endureix. L'eritema nodós leprós, sovint va acompanyat de febre i dolor a les articulacions. En molts casos com a una manifestació de la resposta inflamatòria es produeix una augment de mida dels ganglis limfàtics.

El seu diagnòstic és senzill, es palpen i es visualitzen a través de la capa més superficial de la pell i a més a més, es sap amb més seguretat que es tracta d'un eritema nodós si el pacient és un malalt de lepra. L'aparició d'un eritema nodós ens pot ajudar a diagnosticar que el malalt pot patir la malaltia de la lepra.

Hi ha dues versions d'aquesta complicació de la lepra, n'hi ha una que és més lleu i una altra que és més greu.

L'eritema nodós leprós lleu es presenta amb petits grups de nòduls vermellosos a la pell, poden anar acompanyats de febre i es pot tractar amb analgèsics o antipirètics com l'aspirina o l'acetaminofeno.

L'eritema nodós leprós greu es manifesta per una o varies de les següents condicions:

- Neuritis amb nervis dolorosos, espontàniament o a la pressió, amb o sense pèrdua de funció nerviosa.
- Febre prolongada elevada o moderada amb malestar general severa.
- Lesions pustuloses a la pell que poden progressar en una ulceració.
- Ganglis limfàtics dolorosos i engruixits.
- Orquitis, periostitis o inflamació articular.
- Albúmina i eritròcits a l'orina.

TRACTAMENT DE L'ERITEMA NODÓS LEPRÓS GREU

- **TRACTAMENT AMB CORTICOIDES**

Per tractar l'eritema nodós leprós greu es pot tractar amb prednisona, un corticoide barat i assequible.

S'ha d'administrar la dosi més baixa que es pugui per controlar-lo. Normalment s'inicia amb 30-60 mg diaris i l'eritema nodós leprós es controla al cap de 24-72 hores. Llavors, la dosi es pot

anar reduint gradualment 10 mg per setmana fins a arribar a una dosi de 20 mg a la setmana, més tard disminuir a 5 mg. Als malalts amb reaccions cròniques pot ser útil per prevenir una recaiguda mantenir una dosi de 5-10 mg diaris o alternar els dies durant varies setmanes.

És important saber que cada pacient és diferent i que no hi ha un calendari fix per reduir la prednisona.

També cal saber que prendre contínuament prednisona pot ocasionar un seguit d'efectes secundaris com úlcera pèptica, diabetis, reactivació de la tuberculosi, irregularitats menstruals, depressió i d'altres alteracions emocionals. En el cas que es presentin aquests efectes secundaris és bo mantenir als malalts en un règim de prednisona en dies alterns, així a vegades els efectes secundaris són menys freqüents.

○ **TRACTAMENT AMB CORTICOIDES I CLOFAZIMINA**

La clofazimina també és efectiva pel tractament de l'eritema nodós leprós greu però és menys potent que els corticoides ja que el seu efecte complet tarda de quatre a sis setmanes. La clofazimina és un medicament d'ajuda i mai s'ha de prendre de forma aïllada.

La clofazimina pot ser útil per reduir o poder deixar d'administrar corticoides als malalts dependents.

El tractament amb predisona es complementa amb una dosi més alta de clofazimina. S'administra una dosi de 300 mg al dia (100 mg tres cops al dia per disminuir els efectes gastrointestinals) durant 3-4 mesos. Després es va reduint progressivament a 100 mg diaris i es manté aquesta dosi 3-6 mesos més. La reacció de l'eritema es controla en general als 2-4 mesos del tractament amb clofazimina i llavors és quan es pot començar a reduir la dosi de prednisona per, més tard, acabar-la suspent. Si l'eritema resorgeix, té normalment una forma menys severa, que augmentant la dosi de clofazimina es pot arribar a controlar. La duració completa del tractament pot prolongar-se de vuit a dotze mesos més.

El problema més gran del tractament amb clofazimina és l'intolerància que presenten alguns malalts degut a l'efecte gastrointestinal, com els dolors abdominals i la diarrea.

○ **TRACTAMENT AMB TALIDOMIDA**

La talidomida també és molt efectiva per controlar l'eritema nodós leprós ja que té menys efectes secundaris que els corticoides però el seu gran inconvenient és que és teratogènica. La talidomida és utilitzada com a últim recurs si cap dels tractaments anteriors no han tingut cap resultat.

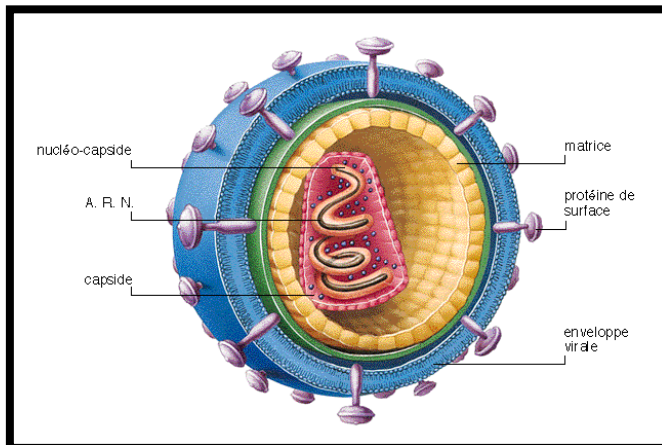
El tractament es comença amb una dosi de 200 mg dos cops al dia o 100 mg quatre cops al dia. Generalment, la malaltia es controla a les 72 hores. Un cop controlada, es disminueix la dosi de forma gradual, tot i que per tractar l'eritema nodós leprós crònic pot ser que sigui necessari mantenir una dosi de 50-100 mg diaris durant un llarg període de temps.

La Talidomida és un medicament que ens pot ajudar a curar o millorar la malaltia, però hem de ser conscients del seu gran perill en els seus efectes secundaris.

3.4. LA SIDA

La SIDA (Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida) és una malaltia que afecta a les persones infectades pel virus VIH. Una persona pateix la SIDA quan el seu organisme, a causa de la immunodeficiència provocada pel virus VIH no és capaç d'organitzar una resposta immunitària per lluitar contra les infeccions que entren a l'organisme.

El virus del VIH es transmet a través del contacte sexual (sexe oral, vaginal o anal) sense protecció, a través de la sang (transfusions de



(14) Virus del VIH

sang o compartint agulles) o de la mare al fill (si la dona està embarassada a través de la circulació sanguínia o a través de la llet materna).

Cal esmentar que per arribar a desenvolupar la malaltia, abans el VIH ha hagut de passar tres fases, de les quals la SIDA és l'última:

- **FASE AGUDA:**

S'inicia al moment del contagi del VIH. El virus es propaga pel cos de la persona contagiada a través dels fluids corporals. En un període de dies, no solament el virus es troba a les cèl·lules que han estat infectades inicialment, sinó que s'ha anat escampant per tot el cos. Amb el temps, el virus s'anirà multiplicant dintre l'organisme fins a arribar a una infecció crònica. El teixit limfoide, associat als intestins, és a on té lloc la reproducció inicial del virus, degut al seu alt percentatge de limfòcits T.

La majoria d'infectats no presenten símptomes de la infecció, són pacients asimptomàtics.

Els principals símptomes durant aquesta fase no són determinants, ja que són compartits amb altres malalties (febre, inflamació dels ganglis, sudoració nocturna, diarrea, nàusees i vòmits). Aquests símptomes apareixen entre dues i sis setmanes després de la infecció i desapareixen al cap de pocs dies.

El VIH ataca principalment als limfòcits Th, que són els encarregats d'activar les cèl·lules NK, els limfòcits B, a altres limfòcits T i als macròfags, totes són cèl·lules que destrueixen els agents infecciosos.

Durant aquesta fase, les proves tradicionals sempre donaran un resultat negatiu perquè no detectaran directament el VIH, sinó els anticossos produïts pel sistema immune, la prova passarà dels negatiu al positiu, a partir de la dotzena setmana de l'exposició.

- **FASE CRÒNICA:**

Durant aquesta fase el VIH es multiplica sense parar, tot i que el portador no presenta símptomes associats amb la infecció.

Els pacients són asimptomàtics gràcies a que el seu sistema immune té una gran capacitat per regenerar les cèl·lules destruïdes pel virus, tot i que poden mostrar adenopaties (malalties als ganglis limfàtics) i disminució de plaquetes a la sang.

Si no ha estat diagnosticat que la persona és portadora del virus del VIH i no s'ha pogut començar un tractament, aquesta desenvoluparà la SIDA entre un període de 5 i 10 anys, ja que el seu sistema immunològic s'haurà anat debilitant com a conseqüència que el virus no haurà parat de reproduir-se.

Al final de la fase crònica, els pacients desenvoluparan altres manifestacions com dermatitis seborreica, úlceres bucals i foliculitis (inflamació d'un o més fol·licles pilosos que es pot presentar en qualsevol part de la pell) .

- **SÍNDROME D'IMMUNODEFICIÈNCIA ADQUIRIDA**

La SIDA és l'etapa crítica de la infecció per VIH. En aquesta fase, el portador posseeix un sistema immunològic incapaç de tornar a produir limfòcits Th. Aquest fet coincideix amb què el virus es reproduïx més fàcilment i això fa disminuir la capacitat de reacció dels sistema immunològic de l'infectat.

Conseqüentment, l'infectat és una presa fàcil per a les infeccions que el poden conduir a la mort: sarcoma de Kaposi, pneumònia, tuberculosi,...

PROVA PER DETECTAR EL VIH A LA SANG DE PERSONES PORTADORES

Per detectar el virus de l'VIH a la sang dels portadors, es fan unes proves anomenades Elisa que vol dir: assaig immunoenzimàtic lligat a enzims (Enzyme – linked immunosorbent assay).

És un estudi molt ràpid i efectiu, ja que els seus resultats són bastant fiables.

També es pot detectar la presència del virus mitjançant una prova d'aglutinació que es realitza, igual que en les proves Elisa, mitjançant una mostra de sang.

Algunes altres proves són la immunoelectrotransferència o examen de Western Blot, la immunofluorescència i la radioimmoprecipitació o RIPA.

TRACTAMENT

Actualment, la SIDA no es pot curar. Tot i així, es pot convertir en una malaltia compatible amb una vida llarga i casi normal.

En aquests moments, per controlar aquesta malaltia i la reproducció del virus VIH per tot l'organisme, s'utilitzen uns medicament anomenats antiretrovirals que inhibeixen enzims essencials per a la duplicació del virus a l'organisme. D'aquesta manera es frena el progrés de la malaltia i l'aparició d'infeccions oportunistes.

EL TRACTAMENT DE DIFERENTS MALALTIES ASSOCIADES AL VIH AMB TALIDOMIDA

L'efectivitat de la Talidomida s'ha demostrat en algunes malalties i infeccions associades al virus del VIH: són les úlceres aftoses, el síndrome de desgast, la diarrea, el sarcoma de Kaposi i a la tuberculosi.

○ **ÚLCERES AFTOSES OROFARÍNGIES I ESOFÀGIQUES:**

Les úlceres aftoses són lesions causades per la pèrdua d'un tros de pell, inicialment necròtica que apareix inesperadament i és molt dolorosa.

A parir de diferents estudis, s'ha determinat que la Talidomida és efectiva en pacients immunocompromesos (tenen varies disfuncions al sistema immune i estan predisposats a tenir infeccions, el virus del VIH en seria un exemple) amb les úlceres.

Les dosis varien entre 100 i 400 mg al dia durant un període de 5 a 10 dies. Un cop passat aquest període, és necessari una fase de manteniment on es redueix la dosis fins a deixar-la entre 25 i 200 mg al dia durant unes 8 setmanes.



(15) Úlcera aftosa en un pacient de VIH

○ **SÍNDROME DE DESGAST:**

El síndrome de desgast associat a la infecció per VIH es caracteritza per:

- Una pèrdua de pes involuntària i major al 10% respecte el pes normal de referència.
- Diarrea o debilitat crònica durant un període de 30 dies.
- Absència de qualsevol altre infecció o condició diferent al VIH que pogués explicar els símptomes anteriors.

Aquest síndrome, també conegut per caquèxia pot disminuir la qualitat de vida del malalt fent-lo més vulnerable a malalties i a augmentar el risc de mort a causa de la SIDA.

Es sap que el TNF- α ha estat implicat en la pèrdua de pes dels pacients de SIDA. La Talidomida ha demostrat tenir un efecte sobre els nivells de TNF- α , ja que en els malalts de SIDA augmenta la concentració d'aquesta citoquina incrementant el pes en un 4%. Segons un estudi fet a 28 pacients, el mecanisme d'acció de la Talidomida consisteix en un augment de la síntesi d'àcids grassos.

Les dosis recomanades són d'uns 400 mg al dia.

○ **DIARREA ASSOCIADA AL VIH:**

En un altre estudi amb 12 pacients amb VIH, s'ha observat que amb una dosi de 100mg al dia aquests pacients amb una diarrea crònica de més de 12 mesos, sense resposta a cap altre tipus de tractament i sense cap germen a la femta han passat a disminuir les seves evacuacions de 6 a 3 al dia.

○ **SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIAT AL VIH:**

El sarcoma de Kaposi és la neoplàsia o tumor més freqüent en pacients de SIDA.

El sarcoma de Kaposi es caracteritza clínicament per l'aparició de taques, plaques o nòduls de color violeta de diferents mides. Aquestes taques, generalment es presenten a la pell, a la part superior del cos: cap, coll i part alta de l tòrax. També és freqüent l'afectació a la mucosa bucal, generalment al paladar.

A vegades també pot afectar a les viscères, a l'estómac, al fetge, als pulmons, als ganglis limfàtics al cervell i al cor.

Si la malaltia només afecta a la pell, no pot causar la mort. Això es complica si afecta a la mucosa oral, ja que pot produir problemes per a la ingesta d'aliments; a l'estómac o als intestins, així, pot afectar causant hemorràgies internes i bloquejar aquest òrgans afectats; si afecta als pulmons, normalment és fatal, ja que desenvolupa pneumònia; si el sarcoma de Kaposi afecta als ganglis limfàtics, aquest pot causar inflor a les extremitats a la cara i a l'escrot.

El sarcoma de Kaposi té diferents fases:

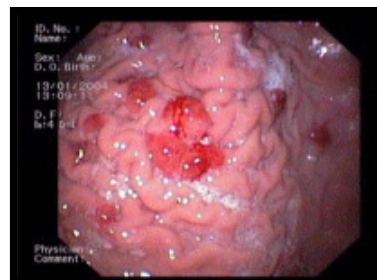
- FASE I: afectació cutània limitada (menys de 10 lesions i afectació només en una àrea anatòmica)
- FASE II: afectació cutània disseminada (més de 10 lesions i afectació a més d'una àrea anatòmica)
- FASE III: afectació únicament visceral
- FASE IV: afectació cutània i visceral o també afectació pulmonar.

Es va fer un estudi clínic en 20 pacients que patien aquesta malaltia a causa de la SIDA amb una dosi de Talidomida de 600 a 300 mg al dia (segons la tolerància del pacient), el factor limitant va ser la somnolència que aquesta causava. Cal dir que aquests pacients prenién antiretrovirals.

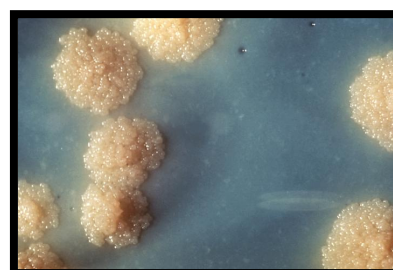
Al cap d'unes 8 setmanes es va donar una resposta favorable en un 40% dels pacients.

○ **TUBERCULOSI:**

La tuberculosi és una infecció bacteriana causada per un germen anomenat *Mycobacterium tuberculosis*. Aquest bacteri sol atacar als pulmons tot i que també pot afectar a altres parts del cos com el sistema nerviós central, el sistema limfàtic, el circulatori, el genitourinari, el gastrointestinal, els ossos i les articulacions.



A dalt, sarcoma de Kaposi a l'estómac. (16)
A baix, sarcoma de Kaposi al braç (17)



(18) Colònies de *Mycobacterium tuberculosis* sobre un medi de

La tuberculosi es dissemina a través de l'aire, quan una persona esternuda, parla o tus.

Hi ha més possibilitats que una persona es contagi per tuberculosi si el seu sistema immunitari està debilitat, el cas dels malalts de SIDA en seria un exemple. Per aquest motiu, és una de les causes de mort més elevades.

Els principals símptomes de la tuberculosi són:

- Tos amb flema en un període més llarg que 15 dies, a vegades amb sang a l'esput.
- Febre
- Sudoració nocturna
- Marejos momentanis
- Calfreds
- Pèrdua de pes

Si la tuberculosi no es tracta adequadament, pot ser mortal. Generalment, es pot curar amb varis medicaments durant llargs períodes de temps.

Es van realitzar uns estudis clínics amb Talidomida en un total de 39 pacients. Uns que tenien el VIH associat a pèrdua de pes i d'altres, també amb VIH però que a més, tenien la infecció per tuberculosi. Aquest estudi va durar 21 dies i es va arribar al resultat, que els pacients amb tuberculosi havien baixat els seus nivells de TNF- α (que normalment són alts en pacients de lepra i tuberculosi) i els nivells de VIH. En canvi, els pacients que només tenien VIH no es va observar aquest fet.

La explicació a aquestes observacions, podria ser que el bacteri *Mycobacterium tuberculosis* acceleri la progressió del virus del VIH (aquesta idea està subjecte a experiments *in vitro*, on s'ha demostrat la fagocitosis, destrucció, del bacteri per monòcits infectats pel VIH que induïen l'expressió viral). Per altra banda un component de la paret cel·lular del micobacteri de la tuberculosi, la lipoarabinomannan (LAM), estimula la producció de TNF- α .

D'aquesta manera s'explica que la Talidomida pugui disminuir la concentració de TNF- α , ja que s'entén que els pacients amb tuberculosi tenen el TNF- α més elevat que els que només estan afectats pel VIH. Així, s'entendria que la Talidomida reaccionés disminuint l'efecte de la tuberculosi i baixant el nivell de TNF- α , fent que també disminuís els nivells de VIH.

3.5. LA MALALTIA DE CROHN

La malaltia de Crohn és una malaltia crònica autoimmunità on el sistema immunitari del malalt ataca al seu propi intestí produint-hi una inflamació.

Normalment, la part afectada és la part final de l'intestí prim (ili), tot i que la malaltia pot aparèixer en qualsevol lloc del tracte digestiu (des de la boca fins a l'anus).

L'origen de la malaltia és desconegut, però es sap que és deguda a factors de caràcter genètic i ambientals. Diferents estudis han associat la malaltia amb un gen del cromosoma 16.

TIPUS:

○ **SEGONS L'EDAT**

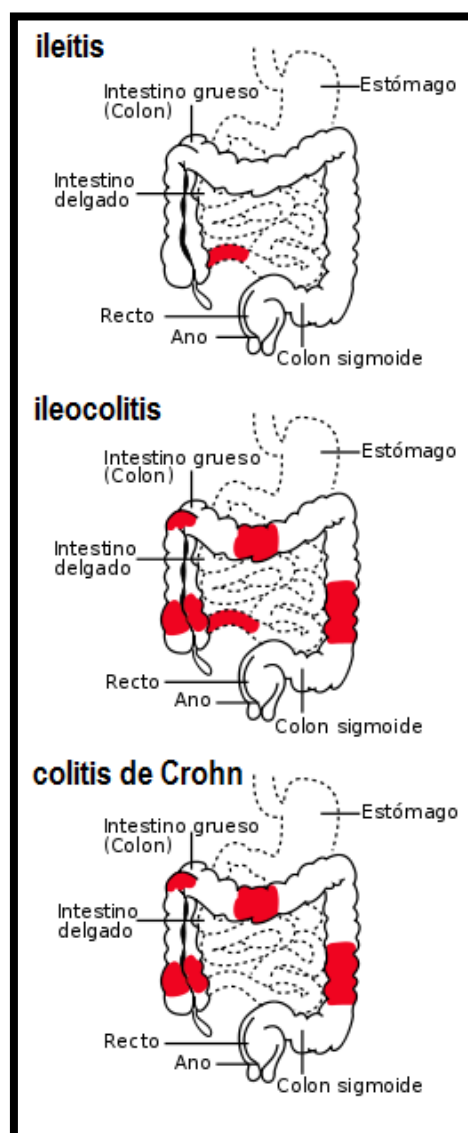
- A1: menors de 16 anys
- A2: de 16 a 40 anys
- A3: més de 40 anys

○ **LOCALITZACIÓ:**

- L1: zona de l'ili i del voltant.
- L2: només còlon
- L3: zona de l'ili i del còlon
- L4: zona alta del tub digestiu (esòfag, estomac, duodè, jejú o ili proximal).

○ **DEPENDENT DEL LLOC DE LA INFLAMACIÓ:**

- Ileocolitis: afecta a la part inferior de l'intestí prim i de l'intestí gros (còlon).
- Enteritis de Crohn: afecta a l'intestí prim.
- Ileítis: afecta a l'ili.
- Malaltia de Crohn gastroduodenal: causa inflamació a l'estomac i a la primera part de l'intestí prim (duodè)
- Jejuneïtis: ocasiona pegats d'inflamació desigual a la meitat superior de l'intestí prim.
- Colitis de Crohn: afecta al còlon.



19

FASES

La malaltia de Crohn es caracteritza per períodes d'activitat i d'inactivitat. Aquests períodes varien segons els pacients, ja que en alguns, el període de remissió dura anys. Aquest últim període es caracteritza per l'absència de símptomes. En la fase d'activitat es presenten

majoritàriament dolors abdominals, diarrea, vòmits, obstruccions, febre, pèrdua de gana i de pes.

SÍMPTOMES

Els malalts de Crohn, poden tenir símptomes molt variables. Hi ha molts graus d'afectació de la malaltia i això fa que hi hagi malalts que presenten molts símptomes, mentre d'altres gairebé no en presenten cap.

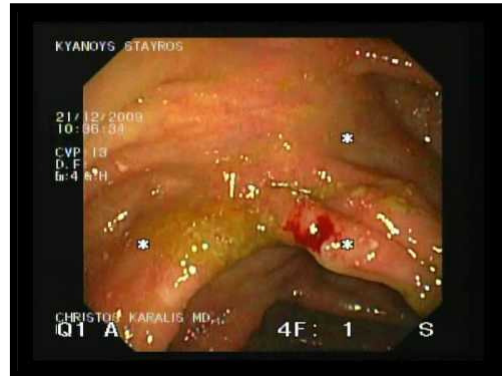
Depenent del lloc on es localitza la malaltia, els símptomes varien.

Si la malaltia afecta a l'intestí prim, els símptomes més comuns són diarrea i dolor abdominal. En canvi, si afecta al còlon, els símptomes són diarrea i a vegades aquesta, amb sang.

A més la debilitat, pèrdua de pes o la falta de gana són símptomes generals que es troben als dos casos.

Com a conseqüència de l'afectació de la malaltia a l'anus, es pot produir algunes lesions com fístules, abscessos o úlceres.

Els nens que pateixen aquesta malaltia, poden patir retràs al rendiment escolar, al desenvolupament sexual i al creixement.



(20) Malaltia de Crohn a la vàlvula ili-cecal

TRACTAMENT

Actualment, la malaltia de Crohn no té cura. Tot i així, es pot controlar i la majoria de les persones poden fer una vida normal. La finalitat del tractament és evitar nous brots i reduir la duració dels que es produeixen. Alguns dels tractaments són:

- **TRACTAMENT FARMACOLÒGIC:**
 - Glucocorticoides: utilitzats en brots aguts.
 - Immunosupressors: per mantenir l'efecte dels altres medicaments a llarg termini.
 - Antiinflamatoris: retardar la recurrència de la inflamació
- **TRACTAMENT QUIRÚRGIC:** s'extirpa la part de l'intestí afectat, d'aquesta manera, la persona queda lliure dels símptomes a llarg termini. Aquesta operació no cura la malaltia i en la majoria de casos, la inflamació reapareix al costat del lloc de la cirurgia.
- **TRACTAMENT ALTERNATIU DIETÈTIC:** és aconsellable una dieta que faciliti la digestió i ajudi a disminuir el treball intestinal. Com per exemple una dieta baixa en fibres i grasses i alta en proteïnes i calories. Normalment, també s'ha d'acompanyar amb suplementes de vitamines i minerals si el malalt li falta algun micronutrient.
- **TRACTAMENTS SIMPTOMÀTICS:** a vegades és necessari prendre alguns medicaments per alleugerir els símptomes. En serien exemple, les resines com la colestiramina o el

colestipol, per reabsorbir la bilis que l'intestí no és capaç d'eliminar o els esteroides per ajudar a curar les fístules.

TRACTAMENT AMB TALIDOMIDA

Gràcies a les seves propietats antiinflamatòries i reguladores del TNF- α fan que la Talidomida pugi ser un medicament beneficiós en la malaltia de Crohn.

Tot i així, la Talidomida ha de ser l'últim recurs per la teràpia, degut als seus importants efectes secundaris.

Es van fer uns estudis amb unes dosis que variaven del 50 als 300 mg per dia, en pacients que tenien la malaltia de Crohn i va donar una resposta positiva del 56-70% de casos. Entre aquests hi van haver pacients que la Talidomida els va ajudar a entrar al període de remissió, d'altres van poder deixar els esteroides i alguns, la Talidomida els hi va curar les fístules.

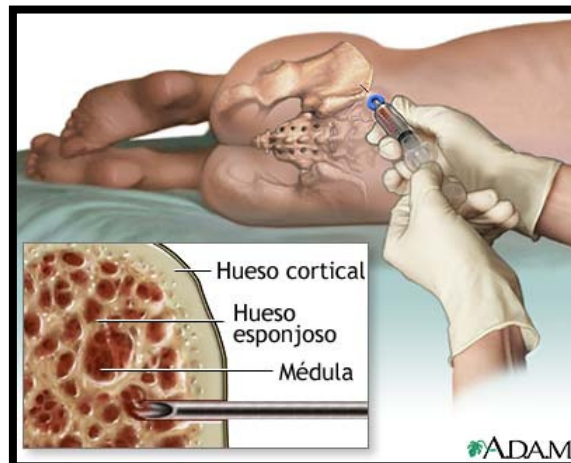
També s'ha comprovat que la Talidomida té efectes positius en el tractament de manteniment en els pacients pediàtrics.

3.6. LA MALALTIA DE L'EMPELT CONTRA HOSTE

La malaltia de l'empelt contra l'hoste (ECICH) pot sorgir després d'un trasplantament de medul·la òssia o de cèl·lules mares, on el material recentment empeltat ataca al cos del receptor del trasplantament.

Això és causat a les diferències entre les cèl·lules del donant amb les del teixit del receptor. Normalment, la medul·la òssia del donant és d'un familiar proper compatible tot i que no de manera perfecta, ja que només és idèntica en el cas dels bessons univitel·lins.

Aquestes diferències fan que els limfòcits T del receptor reconeixin les cèl·lules del teixit trasplantat com a estranyes i les destrueixin, com a conseqüència s'acaba desenvolupant la malaltia de l'empelt contra l'hoste.



(21) Transplantament de medul·la òssia

Hi ha dos tipus de ECICH:

- **AGUDA:** generalment apareix als 3 mesos després de l'empelt.
- **CRÒNICA:** normalment apareix més de 3 mesos després de l'empelt i pot durar tota la vida.

Les taxes d'aparició de la ECICH varien entre el 30 i el 40% entre els donants i receptors que tenen algun tipus de parentesc i arriba del 60 al 80% entre els donants i els receptors que no tenen parentesc.

Per evitar que sorgeixi la malaltia després d'un trasplantament, el receptor es pot prendre un tipus de medicaments que inhibeixen el sistema immunitari, aquests, ajuden a reduir les possibilitats o la gravetat de la malaltia de l'empelt contra l'hoste.

SÍMPTOMES:

- **ECICH AGUDA:**
 - Dolor o còlics abdominals
 - Diarrea
 - Febre
 - Icterícia : coloració grogosa de la pell i les mucoses degut a un augment de la bilirubina* que s'acumula en els teixits.
 - Erupció cutània
 - Vòmits
 - Pèrdua de pes

*Bilirubina: pigment biliar de color groc ataronjat resultat de la degradació de l'hemoglobina

- **ECICH CRÒNICA:**
 - Sequedat als ulls
 - Pèrdua de cabells
 - Hepatitis
 - Trastorns pulmonars i del tub digestiu
 - Erupció cutània
 - Engrossiment de la pell

TRACTAMENT

L'objectiu del tractament és inhibir la resposta immunitària sense danyar les cèl·lules noves. Els medicament més comuns són (ja siguin sols o combinats):

- Metotrexat
- Ciclosporina
- Tracolimus
- Sirolimus
- ATG
- Alemtuzumab

Els corticoides (hormones) en dosis altes són el tractament més eficaç per a la ECICH aguda. Els pacients que no responen als corticoides se'ls administra anticossos contra els limfòcits T i d'altres medicaments.

El tractament per a la ECICH crònica és cortisona (un esteroide) a vegades barrejat amb ciclosporina.

EXPECTATIVES:

Molts casos, ja siguin aguts o crònics es poden tractar amb èxit, tot i que a vegades pot comportar complicacions severes que fins i tot poden portar a la mort.

Sempre s'ha de tenir clar que un tractament amb èxit, no és garantia que l'empelt de la medulla òssia sigui efectiu per tractar la malaltia original.

PREVENCIÓ:

L'única manera d'intentar prevenir la ECICH és buscar cuidadosament la compatibilitat del receptor amb la del donant. Aquesta compatibilitat reduirà el risc de que es presenti aquesta malaltia. Sempre és aconsellable que les donacions siguin entre membres de la pròpia família, ja que d'aquesta manera es disminueix àmpliament el risc de presentar la malaltia. La prevenció absoluta de la ECICH no és possible i sempre hi ha un risc quan es rep el transplantament.

TRACTAMENT AMB TALIDOMIDA:

Per tractar la malaltia de l'empelt contra l'hoste amb Talidomida, és necessari una dosi molt elevada, de 800 a 1600 mg al dia, seguit d'un ajust de dosis per obtenir una concentració de 5mcg/mL al plasma sanguini (després de dues hores d'ingerir el medicament). La durada de la teràpia és de 2 a 700 dies amb una mitjana de 240.

S'han fet estudis que han demostrat que amb dosis menors com per exemple de 100 a 600 mg al dia, el tractament pot ser igualment efectiu.

Amb nens, el rang de dosis és de 3 a 9,5 mg per kg i dia.

Varies publicacions demostren l'eficàcia de la Talidomida per la forma crònica de la malaltia i una eficàcia menor a la forma aguda. També senyalen que l'administració precoç de Talidomida pot aportar un benefici addicional als pacients que no responen a la teràpia habitual.

3.7. LA SÍNDROME DE BEHÇET

La síndrome de Behçet és una malaltia reumàtica crònica que causa una inflamació dels vasos sanguinis (vasculitis) que pot afectar a qualsevol part de l'organisme. No és una malaltia contagiosa. La síndrome de Behçet, està catalogada com una malaltia rara.

És una malaltia autoimmunitària on el sistema immunitari ataca als capil·lars produint inflamacions. L'origen d'aquesta malaltia és desconegut, però es creu que apareix a persones genèticament predisposades que es veuen exposades a algun factor extern, probablement un bacteri. Aquests pacients, solen tenir defectes al seu sistema immunològic.

SÍMPTOMES:

- **ÚLCERES ORALS:** poden aparèixer en qualsevol part de la boca. Tarden dies o fins i tot setmanes a curar-se. Tanmateix, solen ser molt doloroses i amb sensacions de cremor. La seva presència és indispensable per al diagnòstic de la síndrome de Behçet i han d'aparèixer com a mínim tres cops en un període de dotze mesos.
- **ÚLCERES GENITALS:** són similars en aparença a les úlceres orals. Poden aparèixer en qualsevol part, particularment a l'escrot als homes i a la regió perineal i perianal, dins la vagina i al cèrvix en les dones. Es solen curar sense cicatrius, tot i que les escrotals poden deixar una àrea cicatricial que pot ser útil per al diagnòstic.
- **LESIONS ALS ULLS:** es pot produir pèrdua de visió, o visió borrosa, dolor o picor dintre dels ulls i dolor o envermelliment al voltant de l'iris. Això és degut a la uveïtis, una inflamació de les estructures oculars.
- **LESIONS A LA PELL:** solen aparèixer en formes de pústules similars a l'acne a les extremitats o en formes de plaques doloroses y rogenques a les cames i als avantbraços.
- **AFECTACIÓ AL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL:** la síndrome de Behçet causa inflamació a les membranes que recobreixen el cervell i a la medulla espinal. Això dona lloc a febre, rigidesa al coll i mal de cap. Les embòlies o trombosis cerebrals que causen la pèrdua de força als braços i a les cames poden ser originades per a l'obstrucció inflamatòria dels vasos sanguinis cerebrals.
- **ARTRITIS:** és una inflamació de les articulacions que normalment, afecta a la meitat dels malalts que pateixen la síndrome de Behçet. Existeixen períodes de tumefacció i dolor espacialment als genolls i als canells, però no sol deixar cap tipus de invalidesa o deformació després d'anys de patir-la.
- **AFECTACIÓ GASTROINTESTINAL:** menys del 30% de les persones amb la síndrome tenen algun tipus d'inflamació a l'intestí. Si es manifesta, ho pot fer amb els signes de diarrea, vòmits, estrenyiment o dolor a l'abdomen. Excepcionalment, pot haver sang a la femta.

PRONÒSTIC

L'evolució de la síndrome de Behçet sol ser intermitent, amb períodes de remissió i d'exacerbació al llarg dels anys, amb una tendència progressiva cap a la remissió. Els símptomes poden durar de dies a setmanes o poden persistir de mesos a anys.

La malaltia és de distribució mundial, s'observa amb major freqüència a la zona del Mediterrani oriental i a zones asiàtiques. Es pot robar que la malaltia es manifesti en qualsevol edat, però el més freqüent és que ho faci entre els vint i els quaranta anys.

TRACTAMENT

Els medicament estan dirigits a reduir la inflamació o bé a intentar regular el sistema immunitari.

Alguns dels medicaments utilitzats són:

- Corticoides locals: per reduir la inflamació i el dolor de les lesions a la pell, a la boca o als ulls.
- Antiinflamatoris no esteroïdals i analgèsics (aspirina, ibuprofè i paracetamol): per alleujar la inflamació articular i el dolor.
- Colquicina: per al tractament de les úlceres.
- Immunosupressors: per frenar l'activitat immunològica quan hi ha una manifestació greu de la malaltia.

TRACTAMENT AMB TALIDOMIDA:

Diferents informes han demostrat que la Talidomida és eficaç per reduir el número i la mida de les lesions i en prevenir recurrències d'úlceres orals i genitals. Tot i que en manifestacions extracutànies la seva acció és escassa.

La dosi varia entre 100 i 400 mg per dia durant varis dies, marcant unes pautes de descens progressiu, sempre dependent de la resposta del pacient a la Talidomida. Les dosis de manteniment varien entre els 25 i els 100 mg al dia necessàries per evitar possibles recaigudes després de suspendre el medicament.

4.

REPERCUSSIONS SOCIALS I MEDIQUES QUE HA GENERAT LA TALIDOMIDA

4.1. ASOCIACIÓN DE VÍCTIMAS DE LA TALIDOMIDA EN ESPAÑA Y OTRAS INHABILIDADES (AVITE)

HISTÒRIA I OBJECTIUS

Aquesta associació es va formar per unir totes aquelles persones de nacionalitat espanyola amb el denominador comú d'haver nascut amb una malformació congènita a causa del medicament que es va comercialitzar amb el nom de Talidomida.

La idea de formar l'organització va sorgir arran d'una revista que va trobar José Riquelme, avui president de l'associació, on hi havia un reportatge sobre la Talidomida en altres països. Amb l'objectiu de destapar el misteri de la Talidomida al nostre país, José Riquelme juntament amb tres socis més, van fundar l'associació al setembre del 2003, coincidint amb un reportatge que va gravar la línia 900 de TVE amb el títol: "*Hijos de la Talidomida*". L'associació es va formar amb l'objectiu de fer-se escoltar a la societat espanyola.

Durant aquests set anys que fa que es va fundar l'associació, ha intentat obrir-se camí a través de diverses manifestacions, per a que el govern espanyol obrís els ulls davant aquestes persones i no fes cas omís a les seves malformacions i als seus drets com a persones.

Finalment, a través de lluita i constància han aconseguit que el govern reconegés que es va vendre Talidomida a l'Estat espanyol i, com a molts altres països on la Talidomida també es va comercialitzar, que els indemnitzessin.

Tot i així, actualment, l'associació està lluitant perquè es reconeixin més persones afectades pel medicament i per obtenir més indemnitzacions.

MEMBRES DE LA JUNTA DIRECTIVA D'AVITE:

- José Riquelme López
- José Marqués Hernández
- Magdalena Estelrich Grimalt
- Rafael Basterrechea Estella
- Silvia Sansalvador Masso
- Josefina Mompeó Zamora
- Pedro Martínez Fernández

Els membres de la junta directiva es dediquen de forma desinteressada a aquesta associació i la compaginen amb la seva vida professional, privada i social.

DADES DE L'ASSOCIACIÓ:

DOMICILIACIÓ: C. Comadrona Carmita , 1er 2a. Alcantarilla (Múrcia)

CIF: G-73303026

E-MAIL: info@avite.org

WEB: www.avite.org

TELÈFONS: 639 16 93 93 - 676 40 82 65 - 628 67 56 60



(22) Logotip de la fundació
AVITE

DATES IMPORTANTS PER A L'ASSOCIACIÓ:

- **11 de juny de 2005:** I Congrés d'afectats a Madrid. Ja havien aconseguit que el Ministeri de Sanitat es comprometés a ajudar-los.
- **27 de maig de 2006:** II Congrés d'afectats a Madrid i manifestació davant el Ministeri de Sanitat i al Palau de la Moncloa.
- **2 de desembre de 2006:** el Defensor del Poble obre una investigació per descobrir perquè les persones talidomídiques han estat invisibilitzades durant tots aquests anys per part del Govern Espanyol.
- **5 de juny de 2006:** es comença el protocol del CIAC per intentar descobrir quines persones van ser afectades per la Talidomida i quines no de tots els membres que formen l'associació d'AVITE.
- **10 d'octubre de 2006:** el Papa Benet XVI rep en audiència al Vaticà, als presidents de les associacions de Talidomida del Regne Unit, Itàlia i Espanya. José Riquelme li demana que intercedeixi per ells al Govern Espanyol amb l'objectiu de ser rebuts pel president i poder plantejar-li personalment les preocupacions i les reivindicacions de les persones talidomídiques.



23

- **Gener de 2007:** AVITE llança una campanya "WANTED" de boicot contra els laboratoris Grünenthal, UCB PEVYA i Farmacobiòlogos NESSA com a responsables del desastre de la Talidomida.
- **Gener de 2007:** es presenta un spot de televisió per fer una campanya amb l'objectiu de treure a la llum més possibles afectats, però el Ministre de Sanitat i el Ministeri de Presidència ho van descartar.

- **20 de febrer de 2007:** compareixença del president d'AVITE a la Comissió no permanent de la discapacitat al congrés dels diputats.
- **Febrer i març de 2007:** AVITE comença a rodar el curtmetratge: "*Por estas y otras razones*", on s'explica tot sobre la Talidomida a Espanya amb l'objectiu de ser una forma de denúncia social i per mostrar el patiment d'una persona afectada. Aquest curtmetratge va ser estrenat l'11 d'octubre de 2007.



24

- **Abril de 2007:** Cimera i roda de premsa dels 15 presidents de la Associació de Víctimes de la Talidomida d'Europa a Barcelona. Vénen amb l'objectiu de mostrar el seu suport i solidaritat amb els afectats espanyols i donar un toc d'atenció al Ministeri de Sanitat i al Govern.
- **3 de maig de 2008:** III congrés anual d'AVITE a Palma de Mallorca, coincidint amb els cinquanta anys del primer naixement del primer bebè talidomídic.



25

- **27 de juny de 2008:** Manifestació i concentració davant el Congrés dels Diputats i posterior encadenament dels socis d'AVITE davant les portes del Palau de la Moncloa fins aconseguir una cita per parlar amb el president o la Vicepresidenta de l'Estat.
- **Durant el 2008:** manifestacions a Londres – organitzat per la ICTA – davant la porta de l'ambaixada alemanya.



26

- **2008 i 2009:** després de varies reunions amb el Govern entre els diferents partits polítics, es decideix amb el termini d'un any donar una solució als afectats per la Talidomida.
- **19 de desembre de 2008:** reunió amb l'assessora personal de la Vicepresidenta, M^a Teresa Fernández de la Vega on comencen a haver-hi els primers acords sobre les mesures que prendrà el govern amb els afectats.
- **29 de juny de 2009:** IV congrés anual d'AVITE a Madrid on s'informa als socis de les solucions que vol adoptar el Govern espanyol a favor dels talidomídics espanyols.
- **24 de novembre de 2009:** la Vicepresidenta del govern, cita al president d'AVITE a la Moncloa i confirma que ha preparat un Reial Decret que contempla una memòria econòmica amb indemnitzacions basant-se amb els resultats del protocol del CIAC.
- **25 de març de 2010:** juntament amb el periodista de TVE, Joaquín Arozamena, presenten al casino de Múrcia la traducció al castellà del llibre nord-americà "*Oscuro Remedio*", un llibre que parla sobre el tèrbol passat de la Talidomida.



27

- **26 de juny de 2010:** V congrés anual a Madrid. Entre altres temes, es tracta de la preocupació del Reial Decret que contemplava indemnitzacions econòmiques als talidomídics espanyols, ja que no s'acaba d'aprovar per part del Govern.

- **30 de juliol de 2010:** el Consell de Ministres aprova el Reial Decret que contempla les indemnitzacions.
- **6 d'agost de 2010:** apareix publicat al BOE, l'aprovació del Reial Decret amb les indemnitzacions pertinents i estableix el termini per presentar les sol·licituds del 7 d'agost al 30 de setembre de 2010.
- **Agost de 2010:** a causa de les pressions rebudes es torna a obrir el protocol clínic per avaluar a més possibles afectats per la Talidomida a Espanya fins al 30 de setembre de 2010.
- **8 de setembre de 2010:** AVITE presenta davant la Vicepresidenta del Govern, Ministra de Sanitat i Secretaria general, uns escrits que contenen 15 observacions i objeccions publicades al Reial Decret publicat al BOE.
- **30 de setembre de 2010:** s'acaba el termini per sol·licitar les ajudes i comença el desconcert perquè no es sap què passarà en un futur: si el govern els concedirà més ajudes, si la farmacèutica Grünenthal també els indemnitzarà...

4.2. LES AJUDES A L'ESTAT ESPANYOL

El 30 de juliol de 2010, després de 47 anys de que retirés del mercat la Talidomida, el Govern Espanyol va aprovar al Consell de Ministres un Reial Decret el qual es regula el procediment de concessió d'ajudes econòmiques a les persones afectades per la Talidomida a Espanya entre el 1960 i el 1965. El Govern va aprovar una compensació econòmica que va de 30.000 euros a 100.000 euros. D'aquesta manera reconeix el deute moral amb els afectats de la Talidomida.



(28) 30 de juliol de 2010, el dia que es van aprovar les indemnitzacions per a les persones talidomídiques de l'Estat Espanyol.

Aquestes indemnitzacions també serien accessibles per a les persones nascudes a l'estranger, la mare de les quals havia viscut a Espanya en qualsevol període comprés entre el 1960 i el 1965.

Les indemnitzacions es disposen en un únic pagament i aquestes varien segons el grau de discapacitat de la persona. Les persones amb una discapacitat del 33 al 44% rebran 30.000 euros; 60.000 euros les persones que tenen una discapacitat del 45 al 64%; les persones amb un grau de discapacitat del 65 al 74% rebran una compensació del 80.000 euros i finalment, 100.000 euros per a les persones que tenen un grau de discapacitat de 75% o superior.

Aquestes indemnitzacions només les rebran 24 de les 3.000 persones que s'ha estimat que hi havia a Espanya afectades per la Talidomida. D'aquestes 3.000 persones talidomídiques encara en queden vives entre 500 i 1.000 persones, però d'aquestes només rebran l'ajuda de l'IMSERSO les 24 persones que han presentat el "certificat talidomídic" del Centre d'Investigació d'Anomalies Congènites (CIAC), organisme de l'Institut de Salut Carlos III que al 2006 va desenvolupar un protocol clínic per determinar quines persones s'havien vist realment afectades per la Talidomida.

Aquest estudi, però ja està considerat tancat i només seran aquestes les que rebran les indemnitzacions. Com a conseqüència d'aquest fet, l'organització de les persones afectades per la Talidomida a Espanya (AVITE) demanarà que es reobri el protocol perquè hi pugui haver més persones recompensades i reconegudes. A més, José Riquelme, president de l'associació, ha

afirmat que durant els pròxims mesos es reunirà amb la ministra de Sanitat i Política Social, Trinidad Jiménez, per exigir aquesta i d'altres reivindicacions com la creació d'una unitat mèdica de referència especialitzada en deformacions de les persones talidomídiques, on puguin passar revisions mèdiques periòdiques; la revisió de les dates de venda del medicament a Espanya per comprovar que no es va seguir utilitzant després de la data de prohibició; el pagament del 100% de les pròtesis; la disminució de l'edat de jubilació per sota dels 58 anys i el pagament de pensions vitalícies per invalidesa.

EL PUNT DE VISTA DE JOSÉ RIQUELME, EL PRESIDENT D'AVITE

Tal i com va declarar José Riquelme al diari virtual "*la opinión de Murcia*", creu que el fet de rebre aquestes indemnitzacions és una gran fita aconseguida la qual les persones talidomídiques n'estan molt orgulloses, ja que feia més de cinquanta anys que la societat i sobretot el Govern els ignorava a diferència d'altres països com Alemanya, Gran Bretanya, Canadà, Japó o Suècia que feia temps que havien imposat mesures per fer la vida una mica més fàcil a aquestes persones. Aquest fet quedava resumit amb aquesta declaració: "el franquisme ens va amagar i la democràcia s'havia oblidat de nosaltres".

Tot i així, José Riquelme afirma que seguiran lluitant perquè creu que les mesures preses es queden molt curtes si es comparen amb les indemnitzacions obtingudes en altres països i, perquè només se n'aprofitaran 24 persones del total de gent afectada que hi ha a Espanya.

També fa referència al gran impacte que ha tingut l'organització la qual presideix: AVITE, ja que des de que ha començat a aparèixer als mitjans de comunicació, el nombre de membres s'ha quadruplicat. Actualment en són 400, però els nous membres no s'han pogut presentar a l'estudi clínic i conseqüentment han quedat sense cap indemnització.

Finalment acaba donant les gràcies a l'Estat argumentant que queda pagada una part del seu deute moral i històric per treure al mercat aquest medicament sense sotmetre'l a controls i utilitzant les seves mares com a conillets d'índies. D'altra banda lamenta la impunitat de la farmacèutica Alemanya Grünenthal.

4.3. ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Abans de la catàstrofe de la Talidomida els medicaments no passaven un control estricte per ser llençats al mercat. Era molt fàcil començar a comercialitzar un medicament si aquest no tenia efectes secundaris o si aquests eren de poca importància en animals. Moltes vegades, els medicaments eren aprovats sense passar cap assaig clínic en persones. Va ser a partir d'aquest desastre que les lleis es van endurir, ja que els governs dels diferents països es van adonar que no es podien aprovar medicaments pel sol fet de que els seus efectes secundaris amb animals fossin de poca importància.

A partir de llavors, els diferents països van promulgar un seguit de lleis i de protocols per obligar a complir unes pautes a l'hora de fer els assajos clínics i poder comercialitzar el medicament.

D'aquesta manera, segurament, si s'hagués seguit el protocol d'assajos clínics, potser avui no parlariem de la catàstrofe de la Talidomida.

Un assaig clínic és un experiment planificat. El seu objectiu és avaluar l'eficàcia de les intervencions sanitàries, mèdiques o quirúrgiques.

Un assaig clínic només es du a terme quan hi ha unes raons que tinguin uns valors (socials, científics, clínics) suficients per creure que el tractament que s'està estudiant pot aportar millores a la salut, al benestar o al coneixement de la població.

Un assaig clínic es comença a partir d'una hipòtesi, formada a partir d'estudis no controlats. Un cop dissenyat l'assaig clínic ha de ser aprovat per un comitè de bioètica. Posteriorment, s'han de seleccionar els pacients els quals participaran en l'assaig i aquests han de ser informats de tots els objectius de l'estudi, els seus riscos, beneficis i han de firmar el consentiment informat. L'assaig clínic finalitza quan acaba el termini de temps definit al protocol de l'estudi, o si els pacients manifesten efectes perjudicials o beneficiosos d'una forma prematura.

PROTOCOL PER DUR A TERME UN ASSAIG CLÍNIC

1. DEFINICIÓ D'OBJECTIUS I VARIABLES

Primer de tot, en un assaig clínic s'ha de definir quin és el problema a estudiar, és a dir, la pregunta inicial la qual intentarem respondre al llarg de l'assaig. Abans de començar l'assaig, però, s'ha d'estar segur que es podrà respondre la pregunta i si aquesta serà la esperada, ja que sinó ens suposaria un desbaratament de temps i econòmic.

Un cop plantejada la hipòtesi, s'han d'establir les variants de dades les quals, un cop acabat l'assaig, serviran per considerar si l'objectiu s'ha assolit o no. En aquest apartat s'ha de considerar quan l'estudi serà positiu, com es mesurarà l'efecte desitjat.

2. SELECCIÓ DE LA POBLACIÓ

Un assaig clínic ha d'especificar la procedència dels participants, per exemple, si es tracta d'un centre d'atenció primària o si es tracta d'un hospital especialitzat en la malaltia la qual es vol fer l'assaig clínic. Aquest fet pot ser determinant ja que en un hospital general els pacients poden presentar

síntomes més lleus de la malaltia i l'assaig clínic no serà tan representatiu, en canvi, en un hospital especialitzat només en aquest tipus de malaltia, els resultats seran més representatius.

En segon lloc, s'han de tenir en compte els criteris d'inclusió o d'exclusió dels pacients i estimar el nombre de participants necessaris.

- **Criteris d'inclusió:** aquests criteris poden ser més o menys restrictius, això serà segons els objectius de l'assaig. Per exemple per saber l'efectivitat d'un medicament, es pot estudiar l'efecte d'aquest en una complicació de la malaltia o es pot estudiar la malaltia en una fase més lleu. En el primer cas les dades seran més homogènies i específiques que en el segon. També hi ha l'avantatge que en el segon cas les conclusions de l'assaig seran aplicables a una població més àmplia.
- **Criteris d'exclusió:** aquests criteris afectaran a la homogeneïtat de la mostra estudiada i a la validesa de l'assaig. Aquests criteris d'exclusió s'apliquen per protegir a possibles participants que puguin patir un risc elevat o que puguin presentar contraindicacions als tractaments provats. A més aquests criteris també s'utilitzen per excloure als nens per motius "ètics".

3. ASSIGNACIÓ ALEATÒRIA

Un cop comprovat que el pacient reuneix els criteris d'inclusió i exclusió preespecificats i que el pacient ha signat el consentiment per participar a l'assaig, es du a terme l'assignació de mostres mitjançant un procés aleatori. Aquest procés permet distribuir als pacients en els diferents grups sense que existeixin desequilibris entre uns i altres. Així, s'assegura que els grups de l'assaig siguin semblants en totes les característiques menys en la medicació que reben.

4. PROCÉS D'EMMASCARAMENT

Normalment, les persones tendeixen a actuar d'acord amb el que s'espera d'elles. Aquest mateix fet succeeix amb els subjectes que formen part de l'assaig clínic. Per aquesta raó, a vegades, és convenient que no només el pacient, sinó també el metge i l'investigador no sàpiguen en quin grup de l'estudi es troben.

L'emascarament és el procés on s'igualen les característiques identificables (olor, color, sabor i aspecte) del medicament amb l'objectiu de fer els medicaments indistingibles per al metge i per al pacient.

El grau d'emascarament permet classificar els assajos clínics en:

- **NO EMMASCARAT/OBERT:** és quan no existeixen emmascaraments, per tant l'investigador i el subjecte coneixen el tractament.
- **SIMPLE CEC:** el tractament només és conegut per l'investigador, en canvi, el subjecte no en sap res.
- **DOBLE CEC:** en aquest emmascarament ni l'investigador ni el subjecte coneixen el tractament.

- **TRIPLE CEC:** en aquest tipus d'emascarament ni el subjecte ni el metge ni l'analista de les dades coneixen el tractament.

Tot i així, els assajos a doble i a triple cec no estan recomanats en els casos que pugui implicar uns riscos innecessaris al pacient l'administració de placebo (substància que manca d'acció curativa), si els efectes farmacològics permeten identificar fàcilment el medicament o si es considera que l'emascarament pot perjudicar la relació entre metge i pacient.

5. ASSAIG CLÍNIC EN PACIENTS HUMANS

Abans de començar a practicar un assaig clínic en humans hi ha d'haver una recerca anterior en models experimentals, és a dir, primer de tot en cèl·lules, en òrgans o teixits aïllats i finalment en animals vius. La recerca en humans es realitza un cop obtingudes les dades preclíniques suficients que indiquen que el producte d'investigació és farmacològicament actiu i segur dintre d'un nivell de dosis determinat. Les proves inclouen assajos farmacològics (per determinar el seu efecte en el cos humà) i farmacocinètics (per determinar com s'absorbeix en el cos humà, en quins teixits es distribueix un cop absorbit, com es metabolitza i com s'el·limina).

Abans però, també s'ha de fer un estudi toxicològic on es determinaran les possibles toxicitats del producte en diferents espècies animals (rosegadors, primats,...). També s'investigarà sobre els seus efectes teratogènics.

Un cop realitzats aquests estudis preclínics es podrà fer el salt a les persones.

Quan el medicament pugui ser provat per humans es farà l'estudi clínic en diferents fases:

- **ESTUDI CLÍNIC DE FASE I:** Nombre reduït d'humans (menor que 100). En la primera fase, normalment s'utilitzen adults joves de sexe masculí sans, amb la finalitat de poder detectar s'hi hi ha signes de toxicitat en humans.
- **ESTUDI CLÍNIC DE FASE II:** Un cop els estudis de fase I han estat satisfactoris es passa als de la fase II. Aquests estudis es donen a terme en individus que presentin la malaltia per la qual ha estat dissenyat el medicament. En aquest grup hi acostuma haver entre 100 i 200 individus. La finalitat d'aquest estudi és establir les mesures preliminars de la relació eficàcia terapèutica/toxicitat, així com la seva dosi òptima.
- **ESTUDI CLÍNIC DE FASE III:** Després dels resultats satisfactoris als estudis de fase I i II, es passa als de la fase III. En aquests, s'involucren múltiples metges tractant a centenars o fins i tot a milers de pacients. En aquesta fase es busca verificar l'eficàcia del tractament i determinar manifestacions de toxicitat prèviament no detectades. En aquesta fase és quan s'obtenen amb major perspectiva els paràmetres de seguretat i eficàcia.
- **ESTUDIS CLÍNICS DE FASE IV:** També coneguts com estudis de farmacovigilància. Aquesta fase consisteix en el seguiment del medicament un cop ja ha estat comercialitzat. En aquesta fase es busca bàsicament la detecció de toxicitat imprevista o la seva eficàcia a llarg termini. En aquesta fase es poden detectar reaccions adverses rares.

REACCIONS ADVERSES

El Reial Decret sobre assajos clínics considera que és una reacció adversa qualsevol experiència no desitjada que passi en un subjecte durant un assaig clínic, es consideri o no, relacionat amb els productes d'investigació. El Reial Decret contempla que els danys que afectin a la salut de la persona de l'assaig, durant la realització d'aquest i durant el següent any de la finalització de l'estudi s'hauran produït com a conseqüència de l'assaig, a no ser que hi hagi proves que demostrin que sigui conseqüència d'una altra cosa.

ASPECTES ÈTICS DELS ASSAJOS CLÍNICS

D'acord amb l'informe Belmont*, s'han de tenir en compte tres principis bàsics:

- El respecte a les persones. S'ha de tenir en compte que són capaces de prendre les seves pròpies decisions i que s'ha de tenir una protecció especial amb les persones amb autonomia disminuïda.
- El principi de beneficència. S'ha de respectar les decisions de les persones, protegint-les del mals i assegurant el seu benestar.
- La justícia. Els beneficis obtinguts de l'assaig no s'aplicaran sols a les classes més benestants sinó a tots els grups socials que es puguin beneficiar del tractament.

L'ÈTICA DE L'ASSAIG CONTROLAT AMB PLACEBO

La declaració de Hèlsinki** afirma que “en tot estudi mèdic s'ha d'assegurar que cada pacient rebi el millor mètode de diagnòstic i la millor teràpia”. Més endavant, afirma que un estudi que violi els seus preceptes no ha de ser acceptat per a una publicació. D'aquestes dues afirmacions es deriva la conclusió que no és èticament correcte l'ús de placebo en els humans. Això és objecte d'un ampli camp de debat.

Trobem un contrapunt que incita a usar el placebo en un estudi clínic, ja que a vegades, els principals organismes reguladors, poden no aprovar certs medicaments perquè han estat només comparats amb medicaments ja establerts, i no ho han estat amb placebos.

Tot i així, l'assaig amb placebos, és evident que vulnera el principi que diu que els pacients han de rebre el millor tractament disponible. Però permetre el tractament amb placebo, també te els seus avantatges, ja que ajuda als investigadors i als comitès ètics a jutjar la quantitat de molèsties i d'efectes secundaris que pot donar el medicament en fase d'aprovació.

*Informe Belmont: informe creat pel Departament de Salut, Educació i Benestar dels Estats Units. És un important document històric en el camp de la ètica mèdica. Aquest informe va ser creat el 18 d'abril de 1979

**Declaració de Hèlsinki: promulgada per l'Associació Mèdica Mundial (WMA) com una part dels principis ètics que ha de guiar la comunitat mèdica i altres persones que es dediquen a l'experimentació amb els éssers humans.

Donades aquestes situacions, s'ha autoritzat l'ús de placebos sempre i quan es segueixin aquestes normes:

- Que l'assaig no duri el temps suficient per què la malaltia tractada pugui donar lloc a un dany o pèrdua irreversible.
- Que els pacients que no responguin siguin identificats i retirats, com a mesura per protegir-los del tractament inadequat..
- Els fulls d'informació per al consentiment del pacient han d'incloure informació sobre els possibles riscos de la lesió o de l'efecte advers irreversible de l'ús del placebo o d'un medicament que resulti ineficaç.

5.

TREBALL DE CAMP

5.1. ENTREVISTA A JOSÉ RIQUELME LÓPEZ, PRESIDENT D'AVITE

José Riquelme López és el president de l'associació de Víctimes per a la Talidomida a Espanya i altres inhabilitats (AVITE).

Ser el representat d'aquesta associació significa representar a totes les víctimes de la Talidomida que hi ha aquí a Espanya assumir la responsabilitat de fer-se escoltar i aconseguir que el Govern no faci cas omís de les seves demandes i d'aquesta manera que tots els damnificats espanyols es puguin aprofitar de les ajudes que ofereix el Govern, ara per ara, només a vint-i-quatre persones talidomídiques.

La seva vida ha estat una lluita constant. Primer de tot per aconseguir viure amb les seves malformacions causades per un medicament que va ser aprovat sense passar cap assaig clínic i segon per haver donat la cara i fundat, juntament amb tres socis més, aquesta associació que representa més d'un grup de persones, representa una part de la població que fins avui havia estat ignorada pel Govern espanyol.



(29) José Riquelme

Crec que aquestes són raons suficients per entrevistar a José Riquelme i així tenir el seu punt de vista sobre la Talidomida, els seus efectes i la seva opinió sobre l'acció del Govern en aquest tema:

- **¿Porque cree que el gobierno no había querido reconocer que se vendieron medicamentos con el principio activo de la Talidomida hasta ahora?**

Porque supondría un gasto importante para los presupuestos del Estado.

- **¿Cómo ha vivido personalmente estos 52 años de lucha continua?**

Con amargura y tristeza, pero al mismo tiempo, con muchas ganas de seguir luchando día a día.

- **¿Alguna vez ha pensado en dejar de luchar para obtener las indemnizaciones y el reconocimiento del gobierno?**

No, nunca.

- **¿De dónde se sacan las ganas de luchar al ver que el gobierno les ignora?**

El gobierno nos va a ayudar muy poco y a pocos, con una medida insuficiente que se ha quedado muy corta, con el reciente RD aprobado, y que figura en nuestra web.

- **¿Cómo prevé el futuro para las personas afectadas por el medicamento, cree que el gobierno dará más indemnizaciones y que la farmacéutica Grünenthal reconocerá su culpa?**

El futuro para los afectados, es muy negro e incierto. La vejez, las degeneraciones físicas se agudizan día a día, los familiares que nos cuidan se van muriendo, etc, etc. La farmacéutica, se resiste a ayudarnos, por activa y por pasiva.

- **¿Qué le diría a una persona afectada por la Talidomida y que no está afiliada en AVITE para que se uniera? ¿Qué ventajas le supondría?**

Primero que mire nuestra web, y vera lo que hemos hecho a día de hoy, como asociación, y lo que nos queda por hacer. Y luego animarla, porque en solitario, no se llega a ninguna parte.

- **¿Cómo ve la utilización de la Talidomida actualmente?**

Positiva como paliativo en los enfermos de cáncer de medula ósea, pero siempre y cuando se utilice con verdaderos controles estrictos, para que no se vuelvan a producir bebés mutilados y malformados.

- **¿Cómo se sintió al descubrir que sus malformaciones fueron a causa de la Talidomida? ¿cómo reaccionaron sus padres?**

Fue una confirmación, a lo que se presumía.

- **¿Cómo le afectó física y psicológicamente la Talidomida?**

Nací sin la pierna derecha, y con graves secuelas internas, en vista, estomago, etc.

- **¿Qué dificultades se encuentra en su vida diaria?**

Son muchas, pero se intentan superar, como buenamente se puede, supliendo las carencias, con ingenio e imaginación.

- **¿Cómo vivió su infancia?**

Fue, dura, muy dura, sobre todo en la adolescencia.

- **¿Cómo ve la sociedad actual a los afectados por la Talidomida?**

Hasta ahora, no existíamos, la gente no sabía ni conocía lo que significa esa palabra. Solo nuestros familiares. Hoy día, gracias a los medios de comunicación, todo el mundo sabe lo que significa esa palabra y que existimos. Esto nos da mas fuerzas para seguir luchando y ahora intentar clavarle el diente a la farmacéutica Grünenthal, pero con uñas y dientes.

5.2. ENTREVISTA A MAGDALENA ESTELRICH GRIMALT

Magdalena Estelrich Grimalt és una de les milers de persones afectades per la Talidomida. Com tots els altres afectats ha de viure una vida diferent a la de les persones “normals” i a causa de les seves malformacions ha tingut dificultats per ser acceptada socialment, sobretot en la infància i per entrar al món laboral.

A més, la Magdalena és membre fundadora de l'associació d'AVITE i part de la junta directiva. Va ser gràcies a aquesta associació que m'hi vaig poder posar en contacte perquè m'ajudés en el treball i poder reflectir una mica la seva vida en aquesta entrevista:



(30) Magdalena Estelrich Grimalt

- **Com t'ha afectat física, psicològica i fisiològicament la Talidomida?**

Físicament, els anys m'estan passant factura per les males postures, que s'han anat repetint al llarg de la vida. Igual que altres afectats, tenim la columna feta pols i amb problemes degeneratius.

Psicològicament; hem hagut d'aprendre a viure amb les nostres discapacitats i no ha estat gens fàcil. La societat no ens ha ajudat gens.

- **Com va reaccionar la teva mare i el teu pare al descobrir la teva malformació?**

Va esser una deshonra familiar. Mon pare no ho ha superat i ma mare va fer tot el que va poder per alleugerar-me la vida i va cercar tots els recursos que estaven al seu abast perquè me sentís com un “normal” més.

- **Com van reaccionar al saber que va ser a causa de la Talidomida?**

Com que no hi havia res a fer se conformaren amb el que els havia tocat. No és com ara que se denuncia, eren altre temps i la gent pensava d'una altra manera.

- **Com els metges van relacionar la teva malformació amb la Talidomida?**

Per les característiques de la meva malformació.

- **Com vas viure la teva infantesa?**

“Durilla, durilla”! Va ser difícil. Era difícil que m'acceptessin, t'ho haves de “currar” i encara així hi havia problemes.

○ **Quines dificultats et trobes en la vida quotidiana?**

És molt difícil explicar-ho. Cada moment té ses seves dificultat especificues. T'has d'inventar estratègies per poder sobreviure en qualsevol moment. Per exemple: si no t'arribes a segons quins llocs del teu cos i en aquest moment no tens ningú que t'ajudi i ets a un lloc públic com t'arregles?

○ **Com has encaixat al món laboral?**

Ha costat molt, però amb esforç i "tozudez" s'aconsegueixen moltes coses. Sa meva dita és;"Querer es poder" i a vegades la majoria de les coses surten com has pensat.

○ **Com és la teva situació familiar actual?**

Som una familia unifamiliar.

○ **Quines ajudes t'ha proporcionat el fet de pertànyer a l'organització AVITE?**

Psicològicament moltes. En molts moments depressius l'associació ha estat un dels llocs on m'he sentit recolzada i compresa.

○ **Quin és el teu paper dintre d'aquesta organització?**

Soc sòcia fundadora i membre de la junta directiva.

○ **Quins ajuts oficials i extraoficials has rebut?**

Cap.

5.3. PRÀCTICA 1 :

GUPPYS EXPOSATS A LA SULFADIAZINA

PROBLEMA:

Es vol observar els efectes d'un medicament, la sulfadiazina, sobre l'embrió d'un organisme senzill com un peix del gènere: *Poecilia reticulata* (Guppy).

Aquest experiment es relaciona amb els efectes de la Talidomida, ja que aquest també interfereix en la divisió cel·lular d'un organisme.

L'ideal seria poder comprovar-ho directament amb la Talidomida, però com s'ha vist anteriorment no afecta als animals i la seva obtenció és molt difícil a causa del seu risc teratogènic.

HIPÒTESI:

Una de les propietats de la molècula de sulfadiazina és inhibir (impedir l'acció) l'àcid fòlic.

L'àcid fòlic és imprescindible per a la producció i manteniment de les noves cèl·lules. Encara és més important durant el període de divisió i creixement cel·lular en l'infància i durant l'embaràs. L'àcid fòlic és necessari per a la replicació de l'ADN, consegüentment, la seva inhibició dificultarà la síntesi de l'ADN i la divisió cel·lular. Tot i així la síntesi d'ARN no s'obstaculitzarà, ni la de proteïnes, això comportarà que es formin cèl·lules sanguínies de forma allargada (megaloblasts) donant com a conseqüència una anèmia.

D'aquesta manera, si la sulfadiazina afecta al creixement embrionari d'una manera similar a la de la Talidomida, pot ser que l'embrió del peix, també pateixi una malformació.

ACCIÓ:

S'afegirà una certa quantitat de sulfadiazina a l'aigua de l'aquari. D'aquesta manera, els peixos la ingeriran.

RESULTAT:

Tal i com s'ha esmentat abans en la hipòtesi, la inhibició de l'àcid fòlic comportarà que les cèl·lules no es divideixin correctament i això podrà provocar malformacions a l'embrió de l'organisme afectat. A més a més, podria comportar anèmia a la mare i a la resta de peixos, ja que a ells també els hi afectarà.

DIFERENTS VARIABLES:

- **VARIABLES INDEPENDENTS:**
 - **FIXADES:**
 - Temperatura: 23 °C
 - pH de l'aigua: 7
 - Aliment: menjar en escames per a peixos tropicals
 - Volum d'aigua a l'aquari: 10 L
 - Llum: llum solar procedent de l'exterior
 - **NO FIXADES:**
 - Sulfadiazina: 1 pastilla cada 10 L
- **VARIABLES DEPENDENTS:**
 - Morfologia de l'embrió
 - Anèmia als peixos de l'aquari (es comprovarà comparant el seu comportament i la seva motilitat)

POBLACIÓ EN ESTUDI:

En aquest cas, s'utilitzarà tal i com s'ha dit abans uns organismes senzills, els peixos Guppy. Concretament, dos mascles i quatre femelles

Aquests peixos són ovovivípars i omnívors. Són d'aigua dolça i procedeixen de centre Amèrica. El seu hàbitat natural és el corrent baix dels rius i llacs.

Són uns peixos bastant fàcil de cuidar i de reproduir-se, per aquesta raó s'han escollit com a subjectes del nostre experiment ja que en poc temps, es podrà observar els efectes de la sulfadiazina.

- **MANTENIMENT:**

Els Guppys necessiten l'aigua a uns 23-25 °C, tot i que són peixos molt tolerants amb les condicions de l'aigua, fent que sigui possible que es puguin criar a temperatura ambient si aquesta no s'allunya gaire d'aquest interval.

El pH de l'aigua no ha de ser inferior a 6,5 ni superior a 8.

- **ALIMENTACIÓ:**

Aquests peixos s'alimenten a la superfície de l'aigua, no solen recollir el menjar del fons. Tenen un metabolisme molt ràpid, per la qual cosa és recomanable alimentar-los en petites quantitats però varis cops al dia. En el nostre cas, s'alimentaran amb una pinçada del menjar en escames per a peixos tropicals.

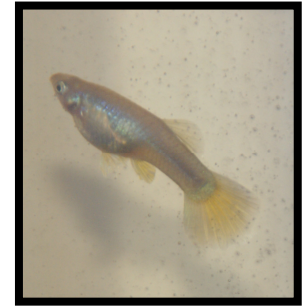
En el seu hàbitat natural, la seva alimentació és a base de larves de mosquit vermell, la qual cosa la fa ser una espècie per controlar la població de mosquits vermells i per lluitar contra la malària.

○ **MORFOLOGIA:**

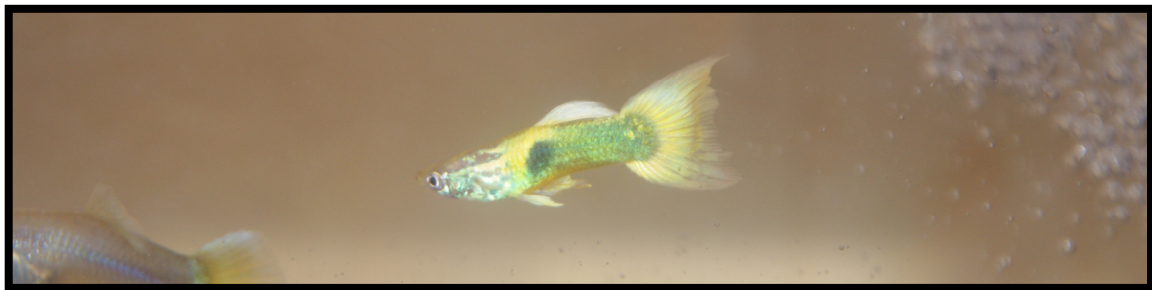
Els Guppys mascle són més petits que les femelles i posseeixen una aleta a la part inferior amb forma de tub anomenada gonopodi, que és la que utilitzen per reproduir-se. Les femelles en lloc de gonopodi, tenen una aleta.

Els guppys mascles adults, poden arribar als 3 centímetres d'allargada i es distingeixen de les femelles pels colors verds, blaus o vermells. En canvi, les femelles són més grans, poden arribar a mesurar fins a 6 centímetres però els seus colors no són tan vistosos (color oliva) i només tenen color a la seva aleta dorsal i a la cua.

La seva esperança de vida és d'aproximadament un any.



Guppy femella



Guppy mascle

○ **REPRODUCCIÓ:**

Els Guppys són peixos ovovivípars, les femelles desenvolupen els ous al seu interior fins que aquests, són madurs. Quan les mares pareixen els peixos surten del ventre completament desenvolupats des d'on cauen primer al fons per immediatament nedar.

Tarden tres mesos a arribar a la maduresa sexual.

Durant l'acte sexual, el mascle utilitza el gonopodi per disparar paquets d'esperma per fecundar la femella. Aquesta els utilitzarà per fecundar el òvuls però també se'n pot guardar per autofecundar-se més endavant.

Al període de gestació (aproximadament d'un mes), la femella, s'engreixa visiblement i mostra una taca negra a la part posterior.

Com més gran i més fosca és la taca, més pròxim és el moment de parir.

Quan arriba el moment, pot ser que no els pareixi tots d'un sol cop, sinó que aquests vagin naixent durant varis dies. Normalment, neixen entre 5 i 35 alvins cada part.

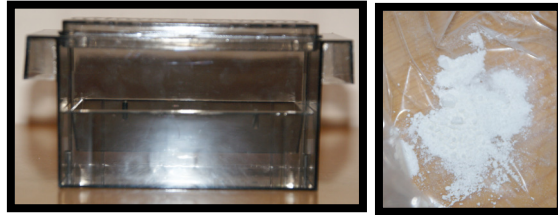
Per fer l'experiment, s'utilitzaran parideres ja que els Guppys són peixos omnívors i les femelles es solen alimentar del seu propi fill acabat de néixer. Gràcies a les parideres es podrà protegir els alevins de la mare i es podran estudiar.



(31) Guppys reproduint-se

MATERIAL:

- 2 aquaris
- 2 filtres
- Salabret
- 2 termòstats
- Menjar per als peixos
- 2 parideres
- 2 Guppys mascles
- 4 Guppys femelles
- Sulfadiazina Reig Jofré



A l'esquerra, la paridera A la dreta, una pastilla de sulfadiazina triturada

PROCEDIMENT:

1. Es preparen els dos aquaris amb un filtre i un termòstat cada un. La temperatura de l'aigua ha de ser d'uns 23 °C.
2. Un cop està tot apunt, és necessari posar els Guppys inicialment amb la bossa en què han estat transportats perquè no notin la diferència de temperatura.
3. Passat un quart d'hora ja es poden treure els peixos de la bossa i posar-los a l'aquari. Un mascle i dues femelles en cada aquari.
4. S'alimenten amb el menjar especial per a peixos tropicals.
5. Per tal a què els peixos s'habituin al nou hàbitat se'ls hi donarà un període de dos dies. Un cop passat aquests dos dies es començarà l'experiment.
6. Hi haurà un aquari control, en aquest no s'hi tirarà sulfadiazina i l'altre serà l'aquari experimental on s'hi tirarà una pastilla de sulfadiazina triturada a l'aigua.
7. S'anoten tots els canvis, incidències i observacions que hi hagi en les dues peixeres (femella embarassada, reacció a les sulfadiazines, mort dels peixos, naixement dels peixos,...)
8. Quan es veu que alguna femella ja està a punt de donar llum (té el ventre molt inflat i molt fosc), es posa dins la paridera perquè pareixi a dins i d'aquesta manera poder protegir als peixos de ser devorats pels seus pares.
9. Un cop la femella ja ha parit, s'espera un parell de dies a retirar-la de la paridera, perquè com ja s'ha dit abans pot parir durant diferents dies, un cop passat aquest període es treu la femella de dintre la paridera.
10. Es deixen els alvins a dins per tal de poder-los estudiar i comparar-los entre els que han estat exposats per la sulfadiazina i els que no.
11. Es treuen les conclusions oportunes.

DIARI DE LA PRÀCTICA:

○ PRIMER DIA:

Un cop muntats els dos aquaris i col·locats els peixos als seus respectius aquaris (2 femelles i un mascle en cada un). S'observa que els Guppys es comporten amb normalitat. Se'ls hi dona menjar i pugen a la superfície a buscar-lo.

No hi ha cap diferència entre els de l'aquari control amb els de l'aquari experimental.

Sembla haver-hi una femella embarassada a l'aquari control i una altra a l'aquari experimental.



Aquari experimental



Aquari control

○ SEGON DIA:

Tot segueix igual que el primer dia. No hi ha diferències entre l'aquari control i l'aquari experimental.

○ TERCER DIA. PRIMER DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA:

S'afegeix la pastilla triturada de sulfadiazina a l'aigua de l'aquari experimental. S'observa que els peixos pugen ràpidament a la superfície a buscar la pols de sulfadiazina. La ingereixen ràpidament com si fos menjar, és més segueixen buscant les restes que cauen al fons de l'aquari. S'estan aproximadament cinc minuts buscant restes del medicament. Crida l'atenció aquest fet, ja que quan se'ls hi dona solament menjar per a peixos no reaccionen tant efusivament i potser al cap d'un minut ja el deixen estar.

Al cap d'unes 2 hores es dona la mateixa quantitat de menjar per a peixos als dos aquaris. S'observa el fet que havíem esmentat anteriorment. Al cap d'un minut ja fan cas omís del menjar.

Comparant els peixos de l'aquari control amb els experimentals s'observa que potser estan més actius i es mouen més els de l'aquari control que els de l'experimental, doncs aquests últims estan més quiets i a la superfície.

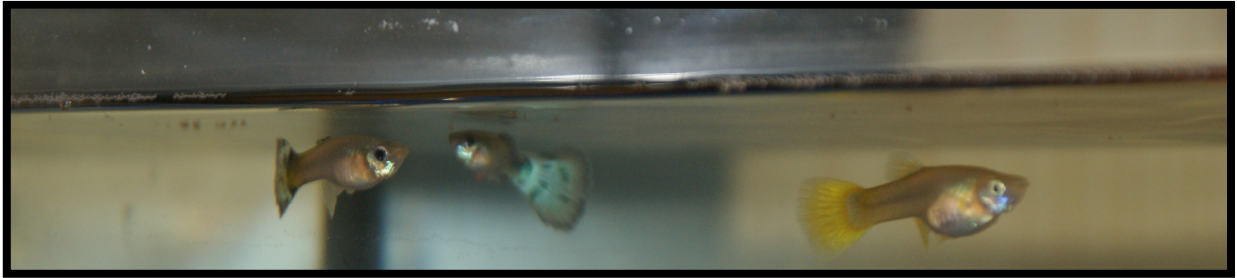
Al cap d'unes 8 hores després d'haver-los alimentat per últim cop (ja és al vespre), se'ls hi torna a donar menjar.

Observem que els peixos de l'aquari experimental continuen quiets a la superfície però quan se'ls hi tira el menjar, reaccionen amb normalitat i el van a buscar.

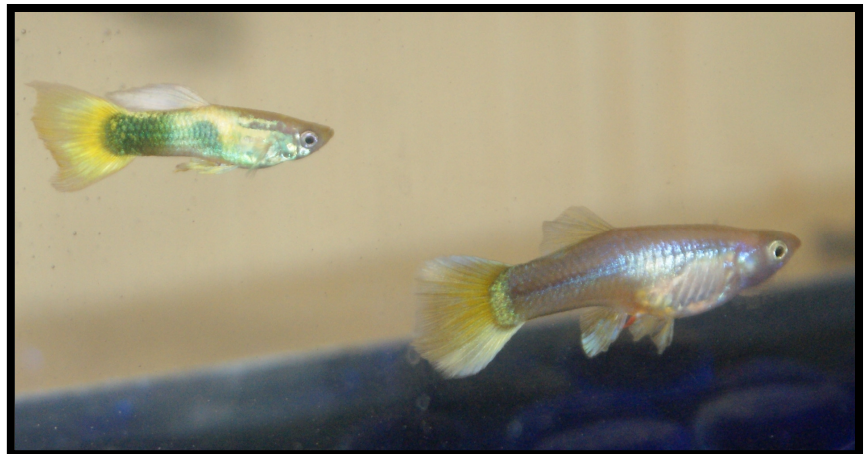
○ **QUART DIA. SEGON DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA:**

Al migdia els peixos de l'aquari experimental continuen bastant inactius. A més, s'observa que els ulls d'un mascle i els d'una femella s'han enfosquit. La femella restant té els ulls normals iguals que els ulls dels peixos de l'aquari control.

A l'intentar pescar-los amb el salabret, els peixos dels diferents aquaris reaccionen de la mateixa manera. Els de l'aquari experimental, tot i estar més inactius intenten fugir de ser agafats.



A dalt (el mascle i la femella) amb els ulls més enfosquits. Són els peixos de l'aquari experimental.
A la dreta, un mascle i una femella de l'aquari control.

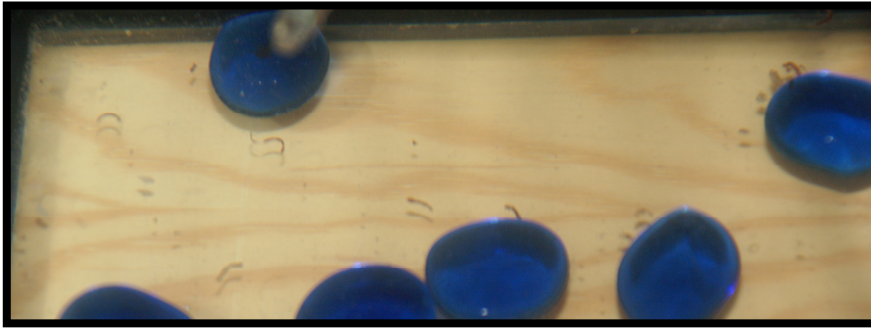


○ **CINQUÈ DIA. TERCER DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

El comportament dels peixos de l'aquari experimental és el mateix: inactius i a prop de la superfície de l'aigua.

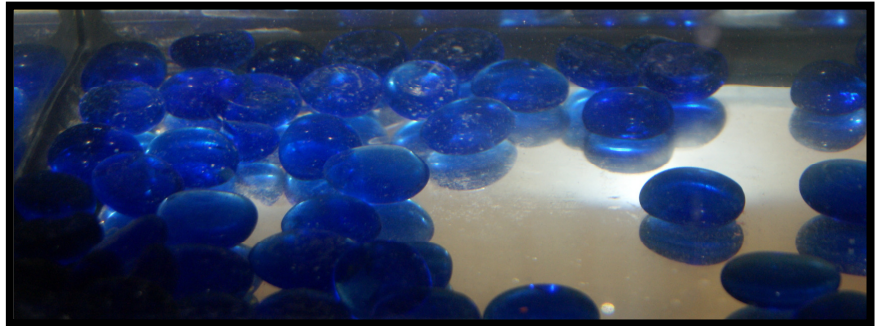
A l'hora d'intentar-los pescar amb el salabret, tenen els mateixos reflexes que els peixos de l'aquari control. No hi ha cap diferència aparent.

Hi ha una cosa però que crida l'atenció. Al terra dels peixos de l'aquari experimental hi ha més excrements que al terra de l'aquari control. A més a més, alguns d'aquests excrements són d'un color vermellós.



Terra de l'aquari experimental

Terra de l'aquari control



- **SISÈ DIA. QUART DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

No hi ha cap canvi, el comportament dels peixos de l'aquari experimental és el mateix que el de l'aquari control. Ja no hi ha cap peix a l'aquari experimental amb els ulls més foscos que l'habitual. S'alimenten dos cops al dia, un al migdia i un altre al vespre. Els peixos dels dos aquaris reaccionen de la mateixa manera davant l'aliment.

- **SETÈ DIA. CINQUÈ DIA EXOPSATS A LA SULFADIAZINA**

De bon matí s'observa que a l'aquari experimental neden una espècie de cossos estranys. Parant més atenció a aquest petits organismes, s'ha pogut veure que són cries de Guppy. Per tant durant la nit o de bon matí algun Guppy femella ha parit.

Amb l'ajuda del salabret s'agafen i es posen en un got ple d'aigua a part, ja que anteriorment s'ha intentat posar-los a les parideres per protegir-los de ser devorats pels altres Guppy però s'han escapat.

Un cop dins el got, aquest es posa dins l'aquari perquè les cries tinguin la mateixa temperatura que els altres Guppys.

S'han pogut salvar aproximadament 8 cries. Segurament la femella Guppy n'ha donat a llum alguns més però pot ser se'ls ha menjat, també mentre s'intentaven posar dins del got, un ha caigut a fora i ha mort.

S'estudien atentament les cries per intentar identificar algun tipus de malformació. No es poden comparar amb els de l'aquari control, ja que aquests encara no han tingut cap aleví. Per tant, de moment només es basarà amb la intuïció.

A ull nu no s'observa cap tipus de malformació, també cal dir que són molt petits i amb prou feines es distingeix una cria de les restes de menjar.

Mirant la seva psicomotricitat, aquesta sembla normal: reaccionen al ser perseguits pels seus pares depredadors intentant fugir de la seva boca. Això també ens indica que tenen els ulls bé, ja que sinó no els veurien i si es guessin per la corrent que el depredador produeix segurament no arribaria tan lluny i prendria una direcció equivocada per finalment ser devorat. Això no passa, per tant afirmem que s'hi veuen perfectament.

També cal esmentar que no sabem amb tota seguretat s'hi ha nascut algun aleví amb algun tipus de deformació, no s'ha pogut presenciar el part en directe ni s'ha pogut posar la femella a la paridera perquè els seus fills estiguessin segurs i no fossin devorats. Per tant, hi ha una mínima opció que hagi nascut algun aleví amb malformacions i que els seus pares se l'hagin menjat.



7 cries de Guppys

○ **VUITÈ DIA. SISÈ DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

El comportament dels peixos de l'aquari experimental ja s'ha normalitzat. Tenen un comportament actiu i no resten tota l'estona a la superfície de l'aigua.

Els 8 alvins, tenen un comportament aparentment normal.

Per aquesta raó, es decideix encara que no estava previst al protocol inicial, afegir una altra pastilla de sulfadiazina a l'aquari experimental. Es fa amb l'objectiu de veure si amb el temps que queda per realitzar l'experiment, l'altre femella Guppy es queda embarassada, i el resultat és diferent a l'anterior (si hi ha hagut malformacions als alevins).

Un cop s'ha tirat la pastilla triturada, els peixos van a buscar-la molt efusivament, igual que el primer cop. S'estan una estona considerable buscant la pols de la pastilla i ingerint-la. No hi ha cap diferència respecte el primer cop.

També es separa els 8 alvins en dos grups de quatre cada un i es posen en gots diferents. En un se'ls hi tira també, un polsim de pastilla de sulfadiazina triturada amb l'objectiu de provar si la sulfadiazina inhibeix el seu creixement.

Al cap d'una hora no s'observa cap diferència de comportament als peixos de l'aquari experimental. Aquest cop sembla que la pastilla de sulfadiazina no hagi fet cap afecte al seu organisme, ja que el primer cop ja estaven completament quiets i inactius. No s'observa cap diferència als ulls (no s'han enfosquit).

Els alevins dels dos gots també es comporten completament igual, no hi ha cap diferència.

Al final del dia (transcorregudes 8 hores) s'alimenten els peixos dels dos aquaris i els alevins dels dos gots. Pel què fa als Guppys dels aquaris tots reaccionen de la mateixa manera, no hi ha cap diferència.

○ **NOVÈ DIA. SETÈ DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

S'alimenten dos caps al dia, un al migdia i un altre al vespre, els alevins també. No hi ha cap diferència de comportament física entre els peixos experimentals i els de control. Tampoc s'observa cap diferència entre els dos gots.

S'afegeix tres gots d'aigua a cada aquari perquè ja s'ha evaporat bastant aigua.

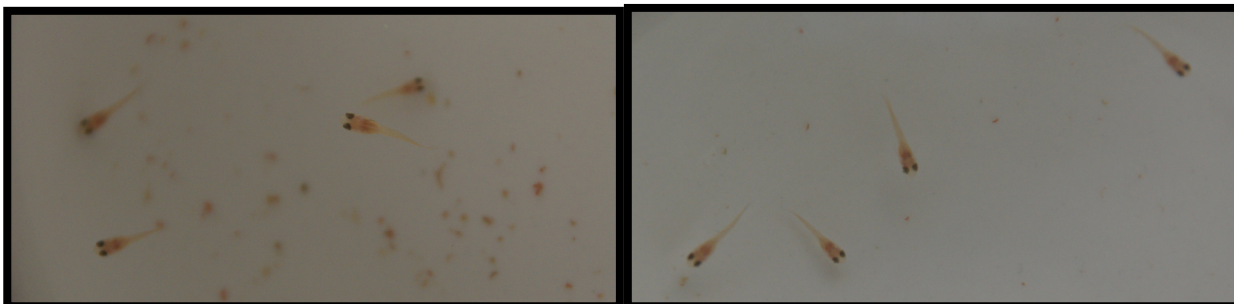
○ **DESÈ DIA. VUITÈ DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

Es canvien d'aigua els alevins. S'observen detingudament per trobar algunes diferències (sobretot en el creixement) però no se'n veu cap a ull nu. Els dos són iguals.

A l'hora d'agafar-los amb el salabret tampoc es veu cap diferència: tots intenten evitar-lo i fugir.

L'única diferència que s'ha observat és que un cop amb l'aigua neta, els alevins del got control es quedaven al fons del vas, en canvi els altres es quedaven nedant a la superfície. Tot i això, no es considera una diferència important.

Com que s'ha canviat l'aigua i s'ha netejat el got, segurament, s'ha perdut pols de sulfadiazina que hi havia dissolta a l'aigua, per tant, al got dels alevins que havien estat exposats a la sulfadiazina se'n hi torna a afegir un altre polsim.



Alvins del got experimental

Alvins del got control

- **ONZÈ DIA. NOVÈ DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

Els Guppys s'alimenten dos cops al dia, un al migdia i un altre al vespre. Els alevins només al migdia, ja que al vespre s'observa que encara els hi queda menjar.

No s'observen diferències entre els peixos de l'aquari experimental i els de l'aquari control. Tampoc s'observen diferències entre els alevins del got control i els del got experimental.

- **DOTZÈ DIA. DESÈ DIA EXPOSATS A LA SULFADIAZINA**

S'observa que hi ha una cria de Guppy morta al got experimental. Es treu la cria i és guarda en un recipient a part amb aigua, per ser estudiada posteriorment. Per tant, ens quedem amb tres cries al got experimental. S'aprofita per canviar l'aigua dels dos gots. Com el cop anterior, hi afegim un altre polsim de sulfadiazina a l'aigua dels peixos experimentals.



Got experimental

Got control

- **DEL TRETZÈ DIA AL QUINZÈ. TRETZE DIES EXPOSATS A LA SULFADIAZINA:**

Durant aquest període de dies, s'ha anat alimentant als Guppys dos cops al dia, igual que els alevins. No s'ha observat diferències de comportament en cap dels dos casos (Guppys adults i Guppys petits). Es decideix tancar l'experiment, ja que no es creu que es pugui observar cap més canvi significatiu en un període de temps curt, sinó que aquests poden ser a llarg termini i no es disposa de tant temps.

CONCLUSIONS

Analitzant els resultats, comparant-los amb la hipòtesi inicial, es veu que aquesta no s'ha complert, ja que l'objectiu principal era comprovar si una substància similar a la Talidomida produïa efectes semblants sobre el desenvolupament embrionari dels Guppys.

No s'observen deformacions importants als alevins procedents de la femella Guppy de l'aquari experimental. Tot i així, s'ha de tenir en compte que l'experiment encara hauria de continuar fins que aquests alevins arribessin a la seva maduresa sexual i, d'aquesta manera mirar si es poden reproduir

entre ells (no fos cas que la sulfadiazina els hagués provocat alguna mena de problema als seus òrgans sexuals) i si tenen descendència, si aquesta surt sense cap mena de deformació (que el medicament no els hagués afectat als gens). També seria important deixar-los fins a l'edat adulta per comprovar realment si tenen algun tipus de malformació que no sigui gaire important, ja que de petits no es veu amb claredat el seu cos. Tot i que sembla que estan ben formats (es mouen perfectament, reaccionen al ser caçats pel salabret i no xoquen contra les parets del vas).

No podem dir, però que la sulfadiazina no hagi tingut cap efecte sobre els peixos. Com s'ha anat anotant a l'estudi diari, s'ha observat que amb la primera administració de sulfadiazina els peixos van quedar inactius (quiets) i a vora la superfície de l'aigua de l'aquari. Aquest símptoma podria indicar anèmia, tal i com s'havia indicat en les hipòtesis. Tot i així, s'ha de descartar que l'enfosquiment dels ulls sigui un símptoma d'anèmia, ja que s'ha buscat informació i aquest enfosquiment dels ulls és com a conseqüència de canvis en l'estat d'ànim dels peixos.

El segon cop que s'administra la sulfadiazina, s'observa que els peixos no reaccionen de la mateixa manera com van reaccionar al primer cop, ja que es comporten igual que els peixos de l'aquari control, no hi ha cap mostra d'inactivitat. Probablement, això és degut a que l'organisme dels peixos ja s'ha acostumat a aquesta substància i no reacciona.

Es creu que l'experiment, no ha donat el resultat esperat (deformacions dels alevins) per dues possibles raons. La primera pot ser que la femella de l'aquari experimental que va parir, ja estigués embarassada quan es va comprar i estigués a punt de donar a llum. D'aquesta manera, els alevins ja estarien prou desenvolupats per patir qualsevol tipus de malformació. La segona possible raó és que la sulfadiazina no penetrés dintre els ous dels alevins, aquesta però no sembla prou encertada, ja que posteriorment, quan també se'ls hi dona sulfadiazina a una part dels alevins, aquest no reaccionen com van reaccionar els seus pares el primer cop que van ser exposats a la sulfadiazina.

També cal esmentar que podria ser que la sulfadiazina hagués accelerat el procés de gestació de la femella, ja que aquesta ha parit molt ràpid. Per dir això, ens fonamentem amb un altre experiment que s'ha fet: *faves exposades a la sulfadiazina*, on s'ha observat que les faves regades amb aigua i sulfadiazina barrejada creixien més ràpid.

Quant a la causa de la mort de la cria del got experimental, es pensa que és una mort per algun factor independent de la sulfadiazina, ja que les altres cries del got experimental no han mort i analitzada posteriorment, no s'ha vist cap tipus de malformació.

S'ha de dir que també pot ser que no s'hagi escollit la població d'estudi correcta, ja que podria ser que als peixos Guppy no els hi afecti la sulfadiazina de la manera esperada en el desenvolupament embrionari.

Finalment s'ha d'esmentar que per poder elaborar de forma correcta unes conclusions que rebutgin o acceptin la hipòtesi d'un experiment, és necessari repetir-lo més d'una vegada. També hagués estat més profitós per valorar la hipòtesi, disposar de diferents aquaris on posar-hi una concentració diferent de sulfadiazina i comparar els resultats. Tot això no s'ha pogut dur a terme perquè no s'ha disposat del temps ni del material suficient.

Tot i així, la realització d'aquest experiment ha servit positivament per aprendre a dissenyar un experiment seguint el mètode científic i analitzar els resultats obtinguts. A estat un aprenentatge que segurament serà de gran profit en un futur pròxim.

5.4. PRÀCTICA 2:

FAVES EXPOSADES A LA SULFADIAZINA

PROBLEMA:

Es vol observar els efectes que comporta la inhibició o una incorrecta divisió cel·lular en un organisme, ja que la Talidomida produeix uns efectes similars. Anteriorment ja s'ha provat en un peix. Aquest cas, però es provarà amb el creixement d'una favera .

Com s'ha dit a l'experiment anterior, fer-ho amb Talidomida no és viable, ja que la seva obtenció és molt difícil. Per aquest motiu, s'utilitzarà la mateixa substància que s'ha utilitzat en l'experiment dels peixos: Sulfadiazina.

HIPÒTESI:

Una de les propietats de la molècula de Sulfadiazina és inhibir l'àcid fòlic.

L'àcid fòlic és imprescindible per a la producció i manteniment de les noves cèl·lules. Encara és més important durant el període de divisió i creixement cel·lular en l'infància i durant l'embaràs. L'àcid fòlic és necessari per a la replicació de l'ADN, conseqüentment, la seva inhibició dificultarà la síntesi de l'ADN i la divisió cel·lular.

D'aquesta manera, si la sulfadiazina afecta al creixement embrionari d'una manera similar a la de la Talidomida, pot ser que la planta no creixi correctament o directament que la llavors no germinin.

ACCIÓ:

Afegirem una certa quantitat de sulfadiazina al sòl de la llavor. D'aquesta manera, la llavor l'absorbirà.

RESULTAT:

Tal i com hem esmentat abans en la hipòtesi, la inhibició de l'àcid fòlic comporta que les cèl·lules no es divideixin correctament, el que pot provocar malformacions a la planta o inhibir el seu creixement.

DIFERENTS VARIABLES:

- **VARIABLES INDEPENDENTS**
 - **FIXADES:**
 - Temperatura: 23 graus (temperatura a l'interior d'una casa)
 - pH de l'aigua amb la qual la reguem: 7

- Periodicitat i volum d'aigua amb la qual la reguem: (depenent de la sequedat del sòl, però quan es reguen es regaran totes les torretes)
- Llum: llum solar procedent de l'exterior
- Volum de sòl i nutrients inicials: traurem la terra del mateix lloc per omplir les torretes, que són de mig litre cada una.
- **NO FIXADES:**
 - Sulfadiazina: una pastilla per litre i 1/10 de pastilla per litre
- **VARIABLES DEPENDENTS:**
 - Germinació de la llavor
 - Malformacions de la planta

POBLACIÓ EN ESTUDI:

En aquest experiment, s'utilitzaran les faves, ja que és un aliment que ens aporta molt àcid fòlic i és molt recomanat a les dietes de les dones embarassades.

A més, el seu creixement és bastant ràpid i potser això permetrà conèixer amb facilitat si la sulfadiazina l'afecta a simple vista.

MATERIAL:

- 3 ampolles d'aigua mineral d'1L buides
- 3 torretes petites
- 9 faves
- Terra ja preparada per plantar plantes
- Sulfadiazina Reig Jofré

PREPARACIÓ DE LA SULFADIAZINA AMB AIGUA:

La intenció és fer el mateix que s'ha fet anteriorment amb els Guppys, però aquesta vegada fer-ho amb faves. Per tant, com que l'aquari era de 10 L en una ampolla s'afegirà una dècima part de la pastilla de Sulfadiazina. Com que aquest és un experiment fàcil de realitzar farem una altra prova experimental, diluint una pastilla de sulfadiazina de 500 mg en un litre.

Per preparar les dilucions:

1. Es tritura una pastilla de Sulfadiazina i s'aboca en una ampolla d'un litre.
2. S'omple d'aigua i es sacseja per tal de que es barregi correctament la sulfadiazina.
3. Es tritura una altra pastilla de sulfadiazina i es pesa en una balança 50 mg. S'aboquen en una altra ampolla.
4. S'afegeix la quantitat d'aigua que falta per arribar al litre. D'aquesta manera s'obté una ampolla on hi ha 500 mg per litre i en una altra que hi ha 50 mg en un litre.
5. Amb l'ampolla sobrant, s'omple d'aigua normal.

És important marcar amb una etiqueta quina dilució conté cada ampolla per no tenir confusions a l'hora de regar-les.

PROCEDIMENT:

1. Es preparen les torretes amb la terra ja preparada i s'omplen fins a unes $\frac{3}{4}$ parts aproximadament, premsant-la amb les mans.
2. Es posa una etiqueta o una marca identificativa per conèixer quina serà la torreta la qual es regarà amb cada aigua.
3. Es rega la terra per tal de que sigui una mica humida.
4. Es planten tres llavors en cada una de les torretes
5. Es colguen les faves amb una mica més de terra. Aquesta però es premsa.
6. Es deixen passar els dies, si es nota que la terra està seca, es torna a regar. És molt important que no equivocar-se a l'hora de regar la torreta i es farà amb l'aigua corresponent per a cada torreta.
7. Es farà un estudi diari i posteriorment, es trauran les conclusions oportunes.

DIARI DE LA PRÀCTICA:

○ PRIMER DIA:

Un cop preparada la terra i regada, s'han plantat les faves i s'han guardat en una habitació on hi toqués el Sol.



○ DEL SEGON DIA AL SISÈ DIA:

El tercer dia es rega cada torreta amb la seva aigua corresponent.

Es comença a veure que les faves de la torreta on hi ha una pastilla de sulfadiazina comencen a germinar.

En canvi, les faves que es reguen amb aigua normal, no sembla que germinin, igual que les que es reguen amb l'aigua que hi ha 50mg per litre de sulfadiazina.



Torreta amb 500mg/L de sulfadiazina



Torreta amb aigua normal



Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

○ **DEL SETÈ DIA AL NOVÈ:**

No s'han regat més les faves, ja que la terra encara continua humida

Les faves continuen creixent. S'observa que totes han germinat. Hi ha alguna petita diferència entre les que s'hi ha aplicat sulfadiazina i les que no. Sembla que les regades amb sulfadiazina creixin més ràpid (resultat no esperat)



Torreta amb 500mg/L de sulfadiazina



Torreta amb aigua normal



Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

○ **DEL DESÈ DIA A L'ONZÈ :**



Torreta 500 mg/L de sulfadiazina



Torreta amb aigua normal



Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

Les faves continuen creixent ràpidament, no es veu clarament les diferències entre les faves on s'hi ha aplicat sulfadiazina i la que no.

Sembla que les plantes regades amb sulfadiazina creixin una mica més ràpid, tot i que no es veu clarament a les imatges anteriors.

○ **DEL DOTZÈ DIA ALTRETZÈ**



Torreta amb 500 mg/L de sulfadiazina



Torreta amb aigua normal



Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

El sòl de les plantes es nota sec i es rega una mica, cada torreta amb el seu tipus d'aigua corresponent.

Tal com ja portàvem observant anteriorment, sembla que les faves de les torretes que es reguen amb aigua i sulfadiazina creixin més ràpid que les que són regades amb aigua normal.

S'observa que una de les faves regades amb aigua normal té un color porpra característic. Les dues restants tenen color verd, per tant pot ser que la planta estigui malalta, pot ser que sigui per falta de minerals.

○ **CATORZÈ DIA**



Torreta amb 500 mg/L de sulfadiazina



Torreta amb aigua normal



Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

Com es veu clarament en les fotografies, les plantes regades amb sulfadiazina creixen més ràpidament que les regades amb aigua normal. A més a més, s'observa que la torreta amb aigua normal hi ha una fava que li costa una mica més créixer en comparació a la de les mateixes torretes. La fava que tenia un color porpra el continua tenint tot i créixer, per tant, es descarta que pugui tenir alguna malaltia.

○ **DEL QUINZÈ DIA AL SETZÈ:**

Les plantes segueixen el seu creixement a excepció a la planta de la torreta de control que s'ha quedat tal i com estava.

S'observa que les que creixen més ràpid són les de la torreta regada amb 500 mg/L de sulfadiazina i que ja els hi costa aguantar-se dretes sense l'ajuda de la paret, a causa de l'allargada i de la feblesa de la tija. En canvi les altres, que no han crescut tant, segueixen el seu creixement sense cap problema.

S'observa que en totes ja comencen a desenvolupar les fulles.

Es decideix tancar l'experiment, ja que no s'observa cap tipus d'afectació per la sulfadiazina i tardaria massa en poder observar si la planta dona fruits i si aquests són comestibles.



Torreta amb 500 mg/L de sulfadiazina

Torreta amb aigua normal

Torreta amb 50 mg/L de sulfadiazina

CONCLUSIONS

Analitzant els resultats, comparant-los amb la hipòtesi, es veu que aquesta no s'ha complert, ja que les plantes no han patit cap malformació ni la sulfadiazina n'ha inhibit la germinació.

Analitzant el resultat, es creu que l'experiment no ha sortit com s'esperava per diverses raons. Una podria ser que les plantes no haguessin absorbit la sulfadiazina a causa de la grandària de la molècula. Potser, la sulfadiazina necessitava ser descomposta per microorganismes descomponedors d'aquesta molècula en sals minerals i així poder aportar a la planta els oligoelements necessaris per al seu creixement (utilitzant la sulfadiazina d'adob). Conseqüentment, la sulfadiazina no ha produït cap efecte advers les plantes. Una altra raó podria ser que aquest medicament no afectés a la planta de cap manera.

Aquesta última però sembla descartar-se ja que sembla que les plantes regades amb sulfadiazina han germinat i crescut més ràpid (resultat totalment inesperat). Conseqüentment, es podria dir que la sulfadiazina estimula els factors de creixement. Tot i així, per poder corroborar aquesta afirmació (i no

pensar que ha estat fruit de la casualitat) seria necessari repetir l'experiment unes quantes vegades amb més proves per poder donar credibilitat a aquesta afirmació.

També remarcar que no s'ha observat cap diferència entre les torretes regades amb 500 mg/L de sulfadiazina per litre amb les regades amb 50 mg/L de sulfadiazina per litre. Per tant, podríem dir que la concentració de sulfadiazina no és un factor determinant.

També s'ha de dir que l'experiment no estaria finalitzat completament, ja que podria ser que la sulfadiazina afectés posteriorment al desenvolupament de la planta o que aquesta no produís fruit o que aquest fos tòxic.

CONCLUSIÓ DEL TREBALL

Gràcies a la realització d'aquest treball, he pogut contestar les preguntes inicials que m'havia proposat i moltes més que m'han anat sorgint en la seva elaboració.

He pogut descobrir la fam pels diners i la fama que tenen les persones i la incompetència d'altres amb l'aprovació de la Talidomida, sense cap mena de proves clíniques per demostrar els seus efectes secundaris. Tot i així, també he descobert que mai es pot parlar en general, ja que en aquest món també hi ha persones responsables que vetllen per la salut de les persones.

Una altra intriga que tenia al principi, era saber el mecanisme d'acció en la teratogènesi de la Talidomida. Tot i que no està del tot clar i encara s'està investigant, he descobert que és a causa de la seva infiltració a les cadenes de l'ADN i de la inhibició d'alguns factors de creixement determinants a l'hora de desenvolupar els vasos sanguinis de les extremitats. A més a més, també he vist que a part d'aquest mecanisme d'acció també en té d'altres, com els antiinflamatoris.

Com que em vaig quedar parat al descobrir que un medicament amb uns efectes secundaris tant importants encara s'utilitzés, vaig investigar per a què s'utilitzava i vaig descobrir que era una gran arma per curar o millorar algunes malalties que fins aleshores no tenien cura o el tractament impartit no sorgia efecte. Algunes d'aquestes malalties són una complicació de la lepra: eritema nodós leprós, el mieloma múltiple o la síndrome de Behçet. També cal dir que la aplicació de la Talidomida, en la majoria d'aquestes malalties es troba en fase experimental.

A més a més com a conseqüència de veure les malalties en què s'utilitzava la Talidomida, vaig voler saber quins eren els seus efectes secundaris. Vaig descobrir que n'hi havia un munt, alguns d'aquests de poca importància, però d'altres com la neuritis perifèrica o la teratogènesi (esmentada abans) podrien comportar un gir radical a la vida de les persones que prenen aquest medicament.

No havia sentit a parlar mai de les persones talidomídiques, per això vaig buscar per Internet i vaig descobrir que aquí a Espanya existia AVITE, l'organització per persones talidomídiques. Em va sobtar molt veure el munt de coses que havien fet (manifestacions, reunions,...) fins a arribar al punt de fer-se conèixer per al Govern Espanyol que aquest reconegués que es va vendre Talidomida a Espanya i com a conseqüència recompensar econòmicament a les persones afectades.

Finalment, gràcies a les entrevistes concedides per al president i una membre fundadora d'AVITE, he pogut comprovar com aquestes persones han lluitat per fer-se sentir enmig d'una societat que els hi girava l'esquena, mentre en d'altres països aquestes persones ja havien estat indemnitzades.

Tot i respondre aquestes preguntes inicials, he descobert moltes altres coses amb la realització d'aquest treball, com per exemple fer el disseny d'un experiment i treure'n les conclusions oportunes, eina que crec que em serà molt útil de cara al futur.

Afegir, que aquest treball, a més a més de tractar de temes científics i farmacològics, també deixa entreveure una part del comportament i del pensament de les persones i de la societat en general. Amb la realització d'aquest treball, m'he adonat de com estava i està el món.

Llegint i analitzant detingudament punt per punt el treball, es pot veure com la nostra societat valora més els diners que el benestar de les persones, n'és un clar exemple la farmacèutica Grünenthal, que va donar preferència a la popularitat i l'ambició pels diners, abans que a la salut i al benestar de milers de persones.

També es veuen reflectides les diferents actituds que tenen les persones amb càrrecs de responsabilitat i conseqüentment alguns països, ja que en aquest cas en concret, tothom va aprovar el medicament sense la necessitat de passar cap tipus de prova ni d'assaig. Segurament, molts països van seguir els altres donant permís per comercialitzar la Talidomida, influenciats per països més importants econòmicament. Tothom, menys els Estats Units, que per tenir al capdavant de la FDA una dona primmirada, que no es va deixar influenciar per altres persones, va denegar la sol·licitud d'aprovació de la Talidomida.

A més a més, també s'ha vist l'actitud del Govern espanyol davant aquesta catàstrofe. Gairebé han passat cinquanta anys perquè el Govern admetés que a Espanya es va vendre Talidomida i els afectats poguessin ser reconeguts com a tals. A diferència d'altres països on aquestes persones ja havien estat indemnitzades feia temps. Això ha estat gràcies a la insistència i a les ganes de lluitar dels membres de la fundació AVITE. Gràcies a aquest treball he tingut l'oportunitat d'acostar-me als seus problemes i posar-me al seu lloc i he vist que és molt difícil viure amb aquestes condicions, i més si es pensa que aquesta catàstrofe segurament s'hagués pogut evitar.

Tot i així, després de tot aquest munt de coses negatives, sempre n'hi ha de positives. A conseqüència d'aquesta catàstrofe, van sorgir un seguit de lleis i mesures molt més restrictives a l'hora de treure un medicament i de receptor-lo. A més la Talidomida tampoc és un medicament "maligne", ja que com s'ha vist actualment s'està utilitzant i s'està investigant per curar diverses malalties.

En definitiva, crec que aquest treball intenta mostrar des d'una perspectiva científica el rerefons de tot un món de fama i ambicions que gran part de les persones volen aconseguir.

FONTS FOTOGRÀFIQUES

Foto de portada:

- www.wikipedia.org
 - www.avite.org
1. <http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Thalidomide-2D-skeletal-wavy.svg>
 2. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Barbituric_acid.png
 3. Subministrada per José Riquelme al reportatge *Píldoras en su laberinto*
 4. <http://davidjohnthoth.com/gcp/gcpfoundations.html>
 5. http://www.archivos.alergia.org.ar/material/22005/2005_02_04_revision.pdf
 6. <http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid%20PI%2072991-10.pdf>
 7. http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Adenine_chemical_structure.png
 8. http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Guanine_chemical_structure.png
 9. Font pròpia
 10. Chemie-Grünenthal / Thalidomide.org
 11. Dirección General de Farmacia y Medicamentos, año 1981. Cuadro obtenido de "Hijos de la Talidomida" – Cortesía de José Riquelme (Murcia - España).
 12. Journal of the Association of Children's Prosthetic-Orthotic Clinics (JACPOC), extret del reportatge *Píldoras en su laberinto*
 13. http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Leprosy_thigh_demarcated_cutaneous_lesions.jpg
 14. <http://www.miportal.edu.sv/portal/comunidad/blogs/jfernandoq/default.aspx>
 15. http://www.guiadelodontologo.com.uy/Paginas/tap_122.asp
 16. <http://www.teknon.es/endoscopia/imagenes.htm>
 17. http://ca.wikipedia.org/wiki/Fitxer:Kaposi%27s_Sarcoma.jpg
 18. <http://elcirco.net/EkEkpVIFEFVILxeTBh.html>
 19. http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Patterns_of_CD.es.svg
 20. <http://apple-ipod-accessory.org/index.php?key=cecal&page=4>

21. <http://www.monclovitas.com/foro/showthread.php?t=38672&page=7>
- 22'. www.avite.org
23. www.avite.org
24. www.avite.org
25. www.avite.org
26. www.avite.org
27. www.avite.org
28. www.avite.org
29. www.avite.org
30. <http://www.youtube.com/watch?v=QYTCM7EDQ8A>
31. http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Poecilia_reticulata.JPG

Les fotografies dels experiments (punts 5.3. i 5.4.) són totes de font pròpia menys la número 31.

BIBLIOGRAFIA

- ROCK BRYNNER I TRENT STEPHENS (traducció de l'anglès al castellà per Ana C. Vera Garrido). *Oscuro remedio. El impacto de la Talidomida i su resurgimiento como una medicina vital*. 1a ed. En castellà. Estats Units d'Amèrica: Basic Brooks, 2010.
- ALBERT L.LEHNINGER (Traducció de l'anglès al castellà pel Prof. Dr. Jorge Bozal). Bioquímica. *Las bases moleculares de la estructura y función celular*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Omega, 1982. ISBN 84-282-0211-7
- ARTHUR C.GUYTON (Traducció de l'anglès al castellà per Jordi Origaza Samperio). *Tratado de fisiología médica*. 6a edició. Madrid: Interamericana, 1985. ISBN 84-7605-029-1

WEBGRAFIA

1. LA TALIDOMIDA

- *Talidomida: los secretos de los criminales que fabricaron impunemente un infierno en laboratorio*. Diasproweb. [juny del 2010]
 - <http://diasporaweb.es/92.html>
- *Grünenthal*. Grünenthal. [juny del 2010]
 - http://www.grunenthal.es/grt-cw/Grunenthal_Pharma/54700014.jsp
- Celgene. *THALOMID® (thalidomide) Capsules*. Estats Units, 2010. [setembre del 2010]
 - <http://www.thalomid.com/pdf/Thalomid%20PI%2072991-10.pdf>
- *Mecanismo de acción de Talidomida*. Ilusiones. [setembre del 2010]
 - <http://eriilinda.blogspot.com/2009/03/mecanismo-de-accion-de-talidomida.html>

2. EFECTES SECUNDARIS DE LA TALIDOMIDA

- *¿ Por qué es tan difícil identificar las malformaciones causadas por la Talidomida?*. El Mundo. [juliol del 2010]
 - <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2010/03/23/medicina/1269361303.html>
- *Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta*. Sefap. [agost del 2010]
 - <http://www.sefap.org/revista/pdf/3.2.5.pdf>
- *Píldoras en su laberinto*. UAH. [juny del 2010]
 - <http://www2.uah.es/vivatacademia/anteriores/n40/ambiente.htm#focomelia>

- *Neuropatía periférica*. NINDS. [juliol del 2010]
 - http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuropatia_periferica.htm#Qu%C3%A9
- *Drogas y embarazo. Categorías de riesgo de la FDA*. Cancerteam. [juliol del 2010]
 - <http://www.cancerteam.com.ar/poli014.html>
- *Aparición de neuropatía en los pacientes con mieloma tratados con Talidomida: patrones de aparición y utilidad de la monitorización electrofisiológica*. Journal of Clinical Oncology. [juliol del 2010]
 - <http://jco.ascopubs.org/content/24/27/4507.full.pdf.es>

3. USOS DE LA TALIDOMIDA A L'ACTUALITAT

- *Una explicación de la Terapia con la Talidomida*. Myeloma. [setembre del 2010]
 - http://myeloma.org/pdfs/UThal_Spanish.pdf
- *Guía para el paciente*. Myeloma. [setembre del 2010]
 - http://myeloma.org/pdfs/PH05-Span_d3.2.pdf
- *Mieloma múltiple*. Medline Plus. [setembre del 2010]
 - <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/multiplemyelomaspanish/oct791s3.pdf>
- *S.T.E.P.S. Thalidomide*. [agost del 2010]
 - http://www.thalomid.com/thalomid_pi.aspx
- *Tratamiento del Eritema Nodoso Leproso*. ILEP. [octubre del 2010]
 - http://www.ilep.org.uk/fileadmin/uploads/Documents/Technical_Bulletins/tb09sp.pdf
- *Eritema nodoso*. Saludisima. [octubre del 2010]
 - <http://info.saludisima.com/eritema-nodoso/>
- *Lepra*. Web medica argentina. [octubre del 2010]
 - <http://www.webmedicaargentina.com.ar/TEMAS/lepra.htm>
- *Talidomida*. The Oncology Institute of Hope & Inovation. [novembre del 2010]
 - http://www.theoncologyinstitute.com/pdfs/chemotherapy_drugs/spanish/Thalomid%20-%20thalomide%20SPANISH.pdf
- *El resurgimiento de la Talidomida*. Journal. [novembre de 2010]
 - <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no44-5/RFM44506.pdf>
- *Talidomida y análogos de Talidomida*. Alergia. [desembre del 2010]
 - http://www.archivos.alergia.org.ar/material/22005/2005_02_04_revision.pdf
- *Síndrome de desgaste*. Users. [desembre del 2010]
 - <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/vihws.htm>
- *Optimización en el tratamiento de formas complicadas de la enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn fistulizante*. ISCIII. [desembre del 2010]
 - <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n1/revision.pdf>

4. REPERCUSSIONS SOCIALS I MÈDIQUES QUE HA GENERAT LA TALIDOMIDA

- *Asociación de Víctimas de la Talidomida en España y otras inhabilidades*. AVITE. [juny del 2010]
 - www.avite.org
- *Qué es y qué no es la Medicina Basada en Pruebas. La información médica y sus problemas*. Fistera. [desembre de 2010]
 - http://www.fistera.com/guias2/fmc/que_es.asp#
- *El Estado indemniza a un murciano afectado por la Talidomida*. La Opinión de Murcia. [novembre de 2010]
 - <http://www.laopiniondemurcia.es/comunidad/2010/07/31/indemniza-murciano-afectado-talidomida/261538.html>
- *El ensayo clínico controlado (ECC)*. Escuela médica. [desembre de 2010]
 - <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/PDF/estExper03.pdf>
- *El Gobierno pagará 30.000 y 100.00 euros a los afectados por la Talidomida*. Epsocial. [novembre del 2010]
 - <http://www.europapress.es/epsocial/noticia-gobierno-pagara-30000-100000-euros-afectados-talidomida-20100730153307.html>
- *Afectados por la Talidomida*. Rtve. [novembre del 2010]
 - <http://www.rtve.es/mediateca/videos/20100730/afectados-talidomida/841447.shtml>
- *Proceso de desarrollo de fármacos*. Laboratorios Novartis. [desembre de 2010]
 - http://www.novartis.es/portales/web/es/apartados/menuprincipal/05_investigacion_desarrollo/proceso_de_desarrollo_medimento.html
- *El proceso de desarrollo de un fármaco nuevo. Manual del centro para la evaluación e investigación de fármacos (CDER) FDA 1998. Quiminet*. [desembre de 2010]
 - http://www.quiminet.com/ar2/ar_advcsDFarm-el-proceso-de-desarrollo-de-un-farmaco-nuevo.htm

5. TREBALL DE CAMP

- *Poecilia Reticulata*. Wikipedia. [gener de 2011]
 - http://es.wikipedia.org/wiki/Poecilia_reticulata

AGRAÏMENTS

Aquest treball és el fruit del temps dedicat d'una bona part del curs de batxillerat i del sacrifici de vacances i temps lliure. Segurament, sense l'ajuda de moltes persones no hauria sortit així.

Gràcies a la insistència de la meva família, he fet el treball a consciència i amb dedicació, sense deixar-lo de banda en certs moments difícils. A més a més, la competitivitat amb els meus amics, que també estaven fent el Treball de Recerca, m'ha encoratjat a treballar dia a dia, fent que tota aquesta feina fos menys feixuga.

La realització d'aquest treball també ha estat possible gràcies a la meva tutora que m'ha ajudat corregint cada part del treball, criticant les parts que havia de criticar i donant-me suport quan el necessitava. També agrair-li la idea de proposar-me fer un experiment amb Guppys.

Tampoc em puc oblidar de les persones que vaig poder entrevistar, dedicant-me el seu temps, tal com en José Riquelme i la Magdalena Estelrich, sense elles aquest treball estaria mancat de subjectivisme i de la realitat que hi aporten. També, la Magdalena Estelrich que em va proporcionar un seguit de webs per trobar les ajudes aprovades pel govern a les persones talidomídiques, i que em va respondre molts dels dubtes em van anar sorgint al llarg del treball.

Finalment, i no per això menys important, els meus agraïments també són per a la Maria Sarret Pons, Cap d'estudis de química i professora Titular del Departament de Química Física de la Universitat de Barcelona, pel seu temps i els seus coneixements per resoldre dubtes i per explicar-me tot el què li demanava sobre el treball. No oblidar-me a l'Antoni Mesa, dels laboratoris Merck Serono, per aportar el seu granet de sorra a l'hora de fer la part dels assajos clínics, ja que ell em va facilitar molta informació útil.

Moltes gràcies a tots.

*“- On són els miracles?
- Jo veig la teva mà, i quan aixeques aquesta mà, per a mi,
això és el miracle.”*

*Tony Meléndez, guitarrista, compositor i
cantant. Toca la guitarra amb els peus com a
conseqüència de les malformacions causades
per la Talidomida.*