

## Vida y muerte de un fármaco en el siglo XXI. Del libro *Mediator*<sup>®</sup> 150mg. *Combien de morts?* (I. Franchon, 2010) a la película *La fille de Brest* (E. Bercort, 2016)

M Teresa ICART ISERN<sup>1</sup>, Montserrat DÍAZ MEMBRIVES<sup>1,2</sup>, M Carme ICART ISERN<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Escuela de Enfermería. Universidad de Barcelona. España. <sup>2</sup>Hospital Duran i Reynals/HUB| Institut de Diagnòstic per la Imatge. <sup>3</sup>Àrea Bàsica de Salut "Sant Josep" (Instituto Catalán de la Salud).

Autor para correspondencia: M Teresa Icart Isern. Correo electrónico: [mticart@ub.edu](mailto:mticart@ub.edu)

Recibido el 9 de junio de 2017; aceptado el 26 de junio de 2017.

**Como citar este artículo:** Icart Isern MT, Díaz MembrivesM, Icart Isern MC. Vida y muerte de un fármaco en el siglo XXI. Del libro *Mediator*<sup>®</sup> 150mg. *Combien de morts?* (I. Franchon, 2010) a la película *La fille de Brest* (E. Bercort, 2016). Rev Med Cine [Internet] 2018;14(1): 5-12.

### Resumen

*La fille de Brest*, basada en hechos reales, relata los sucesos vividos por la Dra Irène Franchon y su equipo durante los cuatro años en los que se enfrentan al gigante farmacéutico francés Servier y a la Agencia de Seguridad Sanitaria de Productos para la Salud. Su objetivo era conseguir la retirada del fármaco Mediator<sup>®</sup> 150mg, administrado como coadyuvante en pacientes diabéticos y también como anorexígeno, causante de graves valvulopatías. Este artículo sigue el curso del film *La doctora de Brest* (título de la versión española) y presenta las diferentes actividades propias de la investigación iniciada en el hospital de Brest (Bretaña, Francia) en 2006, y que culminó con la retirada del fármaco en 2009. A Mediator<sup>®</sup> se le imputan al menos 500 muertes durante los treinta y tres años en los que estuvo en el mercado francés. El análisis de la película puede servir para la docencia ya que permite observar la labor de diferentes profesionales asistenciales (cardiólogos, neumólogos, enfermeras de investigación, estadísticos, etc.) y de la administración sanitaria (farmacólogos). También ilustra problemas clínicos y éticos de interés para diferentes especialidades (cardiología, endocrinología, etc.).

**Palabras clave:** Mediator<sup>®</sup>, Benfluorex, Irène Franchon, farmacovigilancia, valvulopatías, investigación.

### Life and death of a drug in the 21st century. From the book *Mediator*<sup>®</sup> 150mg. *Combien de morts?* (I. Franchon, 2010) to the film *La fille de Brest* (E. Bercort, 2016)

#### Summary

*La fille de Brest*, based on real events, reports the events experienced by Dr. Irène Franchon and her team during the four years they face the French pharmaceutical giant Servier and the Health Product Safety Agency. Its goal was to obtain the withdrawal of the drug Mediator<sup>®</sup> 150mg, administered as an adjuvant in diabetic patients and also as anorexigen, causing severe valvulopathies. This article follows the course of the film *La doctora de Brest* (title of the Spanish version) and displays the different activities of the research initiated in the hospital of Brest (Brittany, France) in 2006, and which ended with the withdrawal of the drug in 2009. At least 500 deaths were attributed to Mediator during its thirty-three years in the French market. The analysis of the film can be used for teaching medical, nursing and pharmacy students since it allows the observation of the work of different health care professionals (cardiologists, pneumologists, research nurses, statisticians, etc.) and health administration (pharmacologists). It also illustrates clinical and ethical problems of interest to different specialties (cardiology, endocrinology, etc.).

**Keywords:** Mediator<sup>®</sup>. Benfluorex. Irène Franchon. Pharmacovigilance. Valvulopathies. Research.

Las autoras declaran que el artículo es original y que no ha sido publicado previamente.

## Ficha técnica

**Título:** *La Doctora de Brest.*

**Título original:** *La fille de Brest.*

**País:** Francia.

**Año:** 2016.

**Director:** Emmanuelle Bercot.

**Música:** Martin Wheeler.

**Fotografía:** Guillaume Shiffman.

**Montaje:** Julien Leloup.

**Guión:** Emmanuelle Bercot.

**Intérpretes:** Sidse B. Knudsen (Irène Frachon), Benoît Magimel (Antoine Le Bihan), Patrick Ligardes (Bruno Frachon), Raphaël Ferret (bioestadístico), Christophe Meynet (colaborador de investigación), Nicolas Moreau (profesor Launay), Luc Gentil (Presidente de la comisión Afssaps (Pharmaco), Alain Cauchi (Presidente comisión Afssaps (AMM), Claire Conty (Presidente Afssaps, Gestión de Riesgos), Ahmed Khalifa (cirujano cardíaco), Philippe Ménasché (experto cardiólogo comisión Afssaps), Bruno Rodet (Director CNAM), Nicolas Buchoux (experto laboratorio comisión AMM), Eric Toledano (experto laboratorio de la comisión Farmacología), Emilie Martin-Ozanne (médica legalista), Mireille Lescouet (ayudante médica legalista), Patricia Baley (enfermera de investigación), Aurélia Le Hir (enfermera de investigación), Lydia Le Vourc'h (enfermera de investigación), Sylvie Le Gouil (paciente fumadora), Charlotte David (joven asmática), Aurélie Mestrius (enfermera de reanimación), Hafida Benyagoub (secretaria del CHU), Philippe Sprang (periodista de Le Figaro).

**Color:** color.

**Duración:** 128 minutos.

**Género:** drama.

**Idioma original:** francés.

**Productora:** Haut et Court, France 2 Cinéma, Canal+,...

**Sinopsis:** El film se basa en el libro *Mediator® 150mg. Combien de morts?* y describe la investigación la Dra Irène Franchon y de su equipo que se enfrenta al desdén y a las amenazas de quienes priman sus intereses económicos y menosprecian los problemas de salud de los consumidores franceses. En 2010, la Seguridad Social Francesa estimó que habrían muerto al menos 500 personas; pero de acuerdo a los informes forenses, Mediator® podría haber

provocado 2.100 muertes durante los 30 años que estuvo en el mercado.

**Premios:** Premio César (Francia, 2017): Nominación a Mejor Actriz (Sidse Babet Knudsen), Mejor Guión Adaptado Séverine Bosschem y Emmanuelle Bercot. Premio Lumière (Francia, 2017): Nominación a Mejor Actriz (Sidse Babet Knudsen).

**Enlaces:**

<http://www.imdb.com/title/tt5247544>

<https://www.filmaffinity.com/es/film406770.html>

## Trailer



Cartel de la versión española *La Doctora de Brest*.

## Introducción

El objetivo de este texto es presentar la investigación de la fue objeto *Mediator® 150mg*, un fármaco comercializado por el laboratorio francés Servier entre 1976 y 2010. Dicha investigación se plasma en el libro *Mediator® 150mg. Combien de Morts* (Irène Franchon, 2010. Brest: editions-dialogues.fr)(foto 1)<sup>1</sup>. Su autora, la Dra. Irène Franchon, interpretada por Sidse B. Knudsen



**Foto 1.** La Dra Irène Franchon con el libro del que es autora.

(foto 2), es la protagonista de la película *La fille de Brest* (E. Bercort, 2016), titulada *La doctora de Brest*, en la versión española.

El libro comprende cuatro apartados: Prólogo: historia de la Isomerida®, Intermedio: Paris-Brest, Estudio: historia de Mediator® y Epílogo, en los que explica las dificultades y logros en el proceso de una investigación que incluye: observación, revisión bibliográfica, formulación de hipótesis, diseño de un caso-control, etc. Tanto el texto como la película nos acercan a un grupo de profesionales cuyo compromiso les lleva a enfrentarse a uno de los mayores laboratorios franceses (Servier), a lo largo de un proceso por el que desfilan las diversas comisiones de la Afssps (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*) responsables de la farmacovigilancia.

Franchon describe su trabajo y vivencias de forma cronológica desde su primer destino en Tailandia como integrante de Médicos sin Fronteras en 1990; su formación como neumóloga especializada en hipertensión arterial pulmonar (HTAP, enfermedad que cursa con disnea e insuficiencia cardíaca y que en ocasiones es mortal)



**Foto 2.** De izquierda a derecha, la actriz S. Knudsen, la directora E. Bercort y la Dra. I. Franchon.

en el hospital Antoine Béchère, posteriormente en el hospital Foch, hasta llegar a su actual destino como adjunta de investigación clínica en el *Centre Hospitalier Universitaire* (CHU) de Brest (Bretaña, Francia). Será en este hospital donde identificará la relación entre Mediator® y la muerte de algunas de sus pacientes afectadas de valvulopatías.

### La metodología de la investigación

**Observación.** La doctora de Brest se inicia en junio de 2009, en la sala de autopsias donde Franchon toma fotos del corazón de una paciente en el que observa evidentes alteraciones de la válvula mitral (engrosamiento de las cuerdas tendinosas de los músculos papilares). En ese momento ya intuye cierta relación entre la administración de un fármaco (Mediator® 150mg) y la patología cardíaca.

Un *flashback* nos indica que sus sospechas se iniciaron tres años atrás, en 2006, ante la lectura de un artículo publicado en la revista *Prescrire*<sup>2</sup> sobre una molécula (benfluorex) comercializada desde 1976 con el nombre de Mediator® (recetado como adyuvante para pacientes diabéticos). Este fármaco compartiría un componente con otro producto inhibidor del apetito de la familia de las anfetaminas, la Isomerida®, prohibido en 1997; las propias anfetaminas también fueron prohibidas en 1999. Mientras que Mediator®, no etiquetado como anorexígeno, continuaba siendo comercializado.

En 2006, Mediator® contaba con 10 millones de consumidores, ocupaba el lugar 44 de la lista de fármacos más vendidos, y era subvencionado en un 65% por la Seguridad Social francesa<sup>1</sup>. Franchon atiende pacientes con HTAP, su especialidad, algunas de las cuales eran usuarias de Mediator®.

**Revisión bibliográfica.** Las primeras búsquedas de Franchon las realiza en Google, Wikipedia y PubMed y emplea como palabras clave “benfluorex” (molécula principal de Mediator®) asociado a “fenfluramina” (molécula principal de Isomerida®), también combina “benfluorex AND HTAP”. Estas búsquedas son infructuosas; no obstante, le conducen a: “régimen Mediator®”, y a la identificación de foros donde abundan todo tipo de consejos entre usuarias que precisamente emplean Mediator® como adelgazante. También le derivan a la web del Dr. D. Dupage que ya en 2004 advertía sobre los riesgos del uso indiscriminado del citado fármaco, por parte de mujeres con sobrepeso.

**Trabajo en equipo.** Siendo HTAP una enfermedad calificada como rara o huérfana, Franchon acude a sus conexiones

con especialistas de otros hospitales para recabar información sobre pacientes con HTPA y usuarios de Mediator®. Con los resultados obtenidos contacta con la Afssaps para informar de los posibles efectos secundarios de Mediator®. El trabajo en equipo permite que un cardiólogo, colega de Franchon, identifique a una paciente diabética, a la que en 2000 se le practicó un ecocardiograma (resultado normal) y que siete años más tarde presentaba alteraciones valvulares similares a las provocadas por la Isomerida®; destaca el hecho de que esta paciente tomaba Mediator® desde 2001.

**Revisión bibliográfica.** Franchon vuelve a PubMed y esta vez identifica un artículo publicado en 2003 en la Revista Española de Cardiología<sup>3</sup> que relaciona el uso de Mediator® con los mismos efectos que la Isomerida®. Entonces constata que Mediator®, comercializado en España como Modulador<sup>4,5</sup> fue prohibido en nuestro país y en Italia, pero que se seguía comercializando en Francia y Portugal. También le llama la atención que ya en 2005 la Afssaps contaba con el informe sobre 15 casos de HTAP, relacionados con Mediator®, pero la comisión evaluadora había atribuido los efectos secundarios al consumo previo de Isomerida®.

**Infradeclaración.** Franchon es consciente de que, debido a la enorme burocracia, menos del 5% de los efectos indeseables son declarados a los centros de fármaco vigilancia de la Afssaps. Además, la puesta en marcha de estudios epidemiológicos por parte de esta agencia enlentece los mecanismos para la posible retirada de los fármacos. Es obvio que se trata de estudios necesarios pero no van acompañados de la suspensión temporal de los fármacos no indispensables.

De forma paralela, en 2007 la comisión que autoriza la comercialización de los medicamentos (AMM) había propuesto una actualización del prospecto de Mediator® en el que se añadían los efectos secundarios ("agitación, delirio alucinaciones"), se retiraba la indicación "coadyuvante de la dieta en casos de hipertriglicéremia", pero mantiene la indicación "adyuvante de la dieta de diabéticos con sobrepeso". El prospecto de Biopharma, distribuidora y filial de Servier, no mencionaba la posible relación de Mediator® con la HTAP.

**Más observaciones y revisión bibliográfica.** Tanto el libro *Mediator® 150mg. Combien de morts?*<sup>1</sup> como la película *La doctora de Brest*, transmiten las vivencias de Franchon al presenciar el doble recambio de válvulas aorta y mitral en una de sus pacientes. Al comparar el aspecto microscópico de las válvulas extraídas observa la similitud con las alteraciones producidas por la

Isomerida® y publicadas en un artículo del *New England Journal of Medicine*<sup>6</sup> en 1997.

Precisamente los estudios de cohortes realizados en los EEUU con pacientes obesas indican que la clave está en la norfenfluramina que aparece en sangre tras la administración de Isomerida®. Dicha sustancia se adhiere a receptores presentes en las válvulas cardíacas y en sus cuerdas tendinosas donde acaba depositándose en forma de materia blanquecina y fibrosa que retrae dichas estructuras. La norfenfluramina afectaría tanto a estructuras pulmonares como cardíacas provocando HTAP como valvulopatías, respectivamente.

Franchon se pondrá en contacto con la revista *Prescrire* para obtener más información sobre aquel primer artículo que en 2006 llamó su atención. Recibe un trabajo publicado en 1970 por Raven Press<sup>7</sup> que trata de los efectos del benfluorex (derivado de la fenfluramina), presente en Mediator®. En ese sentido, un editorial del *New England J of Medicine*<sup>8</sup> alertaba sobre la toxicidad de los metabolitos del tipo fen/phen (fenfluramina/phentermina), advertencia que en el futuro se debería tomar en cuenta antes de iniciar un ensayo clínico.

No obstante, la respuesta del Director de la División Científica del laboratorio Servier, también tesorero de la Sociedad Francesa de Farmacología y Terapéutica, concluyó que Mediator® 150mgs se diferencia radicalmente de las fenfluraminas, concretamente de la Isomerida® en su estructura química, metabolización, eficacia y tolerancia.

**Comunicación preliminar en un congreso.** *La doctora de Brest*, describe la participación de Franchon en el Congreso Europeo de Neumología (Berlín, 2008), desde la preparación del *abstract*, su envío on-line, las dificultades para su presentación en inglés (ensayos, texto impreso en *times 26'* y acentos tónicos bien visibles) hasta su exposición en la sala dedicada a la HTAP. El tema despierta un interés escaso en la comunidad internacional ya que sólo en Francia se comercializa Mediator®, pero pocos días más tarde la prensa se hace eco del tema.

**Más observaciones y registros.** Se identifican más pacientes con valvulopatías y consumo de Mediator®; la mayoría han sido diagnosticados por cardiólogos que señalan un reumatismo articular agudo como causa principal de la valvulopatía. Pero Franchon va más allá y cuando interroga a un cirujano cardíaco mostrándole las fotos de la válvula de una paciente intervenida, éste responde que se trata de una valvulopatía de causa reumática, a la



vez que confiesa no haber visto valvulopatías relacionadas con Isomerida®. Franchon comprende los prejuicios de algunos cirujanos franceses quienes después de 30 años, por “ignorancia o cerrazón mental” confunden las alteraciones debidas a los efectos tóxicos (Isomerida®) con a las propias de la fiebre reumática.

**Más información y revisión.** La identificación de casos conduce a Franchon al DIM (*Département d'Information Médicale*) del CHU de Brest donde las patologías son codificadas según un programa propio que permite identificar a las pacientes diagnosticadas de HTAP, con valvulopatías o diabetes y consumidoras de Mediator®.

*La doctora de Brest* presenta el escenario de las vacaciones de febrero de 2009, durante las que Franchon revisa cientos de historias clínicas y descubre más casos de valvulopatías asociadas a la Isomerida® y a Mediator®. Navegando por la red descubre que en 2001, Mediator® fue uno de los fármacos que, entre más de 800, escapó a los recortes de la Seguridad Social Francesa. También Google revela que el fundador de Servier figura entre las diez primeras fortunas de Francia y que ha sido galardonado con la Gran Cruz de la Legión de Honor, máxima distinción que otorga la República Francesa.

La pericia de los documentalistas del DIM permite limitar el término Mediator® asociado a valvulopatías e identificar 23 historias clínicas, de las que en 10 casos se desconoce el origen de dicha patología. En todos los casos, se observa la siguiente secuencia: aparición de soplos cardíacos relacionados con alteraciones de las válvulas, después de uno a diez años de la exposición a Mediator®. La mitad de los pacientes ha exigido prótesis valvular, siempre atribuida a un supuesto reumatismo; al ser dados de alta siguen con el tratamiento habitual que incluye Mediator®.

Finalmente, el equipo del CHU de Brest notifica once casos a la Afssaps. El interés de Franchon es el de ampliar las observaciones realizadas en Brest a toda Francia. Con esa finalidad propone el envío de un cuestionario a los colegas neumólogos y cardiólogos (abril de 2009). Es entonces que un colega de Lyon le informa que un año antes el laboratorio Servier había ratificado la no toxicidad de Mediator® a un investigador participante en un estudio internacional que comparaba Mediator® con otro antidiabético de la competencia. Dicho estudio, que incluía un ecocardiograma, se hallaba en el registro de ensayos clínicos de la OMS<sup>1</sup>.

**Diseño del estudio.** El Centro de Investigación Clínica del CHU de Brest inicia un estudio caso-control con sus

pacientes: se seleccionan casos con valvulopatía mitral y se comparan con controles o testigos respecto a la exposición de Mediator® en el pasado. En este diseño se plantea la dificultad para seleccionar a los controles.

En junio de 2009 tiene lugar la exposición del caso Mediator® en la Afssaps, cuya comisión establece la necesidad de ampliar el estudio a otros grandes hospitales franceses para lo cual reúne a un grupo de expertos que reflexionará sobre la metodología a seguir para analizar y resolver el problema. Entre tanto se produce la muerte de la paciente con cuya necropsia se inicia el libro y la película (foto 3).



Foto 3. Franchon con una paciente usuaria de Mediator.

**Comité de ética de investigación clínica (CEIC).** Aunque se trata de un estudio donde no se realiza intervención alguna, es necesaria la aprobación del protocolo por parte del CEIC. Además, dicha autorización será exigida en futuras publicaciones. Al tratarse de un tema que puede generar ansiedad entre los participantes en la futura encuesta telefónica, el responsable del CEIC convoca una reunión de urgencia para debatir cómo responder a las más que previsibles inquietudes de los pacientes. Por esta razón, se solicita la colaboración del *Comité Consultif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domain de la Santé* (CCTIRS).

**Farmacovigilancia.** En julio, Franchon, con el epidemiólogo A. Le Bihan (foto 4) a la sede de la Afssaps, París para reunirse con representantes de Servier y responsables de fármaco vigilancia (foto 5). En su intervención, Franchon argumenta que una serie de valvulopatías similares a los casos que acaba de presentar determinaron la retirada del fármaco en los EEUU. Este argumento es objeto de burla y comentarios despectivos sobre “los pobres americanos”. Se niega que Mediator® sea prescrito para adelgazar, siendo el principal argumento para mantener su comercialización el hecho de llevar más de 30 años en el mercado, el ser utilizado por casi 2 millones de franceses y el que las lesiones valvulares son bastante frecuentes y, por lo tanto, difíciles de atribuir a tal o cual medicamento.



**Foto 4.** La Dra Franchon con uno de sus principales colaboradores, el Dr Antoine Le Bihan.

Mientras tanto el análisis de las encuestas telefónicas da los primeros resultados en el estudio caso-control. En ese sentido, es destacable la labor de los médicos rurales que en el pasado registraron y conservaron las historias clínicas manuales (antes de la digitalización) y que en el presente permiten confirmar a administración el uso de Mediator® asociado al sobrepeso.

**Más estudios.** Se decide iniciar otro estudio caso-control con el equipo de epidemiología del Hospital Bichot, que había investigado el caso de la Isomerida®. Los resultados obtenidos indican que un 70% de pacientes con valvulopatía mitral de causa indeterminada (no reumática) han estado expuestos a Mediator® respecto al 6% de casos con valvulopatía de causa conocida. Aunque los resultados no son concluyentes, el equipo decide publicar estos resultados, una tarea que resulta compleja al tener que adoptar acuerdos entre diferentes autores.

**Publicación de resultados.** Cuando el artículo está preparado aparecen las dificultades para su publicación. Las revistas anglosajonas lo rechazan ya que la relación con una molécula de la Isomerida®, retirada en 1997, no atrae la atención del mundo anglosajón. También es rechazado por el *British Medical Journal* ya que se trata de un estudio menor (el tamaño de la muestra es pequeño), corresponde a un único hospital, existen reservas respecto a la metodología empleada y se considera que tiene poco impacto sobre la salud pública.

**Dificultades para retirar un fármaco.** En setiembre de 2009, Franchon acude nuevamente a la Afssaps y se reúne



**Foto 5.** Franchon en la sede de la Afssps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en París.

con representantes de Servier. Será entonces que un asesor, profesor de la Universidad Paris VII, desacredita el estudio por considerar que carece de un protocolo “decente”, presenta sesgos y acaba calificándolo de fraudulento. En esa misma reunión, una asesora presenta los resultados de las ecografías de un estudio internacional realizado por Servier, en el que se registraron insuficiencias valvulares “menores” en el 15% de pacientes a los pocos meses de recibir Mediator®; dichas valvulopatías no se observaron en pacientes no expuestos. Debido a su carácter “menor o trivial”, el laboratorio concluyó que no había signos de patología alguna.

Las deliberaciones continúan y se concluye que en caso de existir riesgo cardíaco, no es aceptable que los pacientes continúen expuestos a tal riesgo. No obstante, siguiendo el protocolo habitual, Mediator® no se retira del mercado ya que su retirada debe ser ratificada por la Comisión de AMM; por consiguiente, unos 300.000 franceses continuarán estando expuestos a diario.

Por sexta vez Franchon y su equipo acuden a otra reunión en la Afssaps para discutir sobre los riesgos de Mediator®, un fármaco ya solo comercializado en Francia y en algunos países asiáticos. En el momento de las votaciones no hay quórum; la decisión sobre su retirada se retrasa. Se trata de una situación que recuerda lo ocurrido con la Isomerida® que, gracias a los recursos interpuestos por Servier, tardó siete años en ser retirada.

**La retirada de Mediator®.** En noviembre de 2009, después de sucesivos informes, la comisión de AMM vota la recomendación de suspender la autorización para la comercialización de Mediator® en Francia. Aun falta la firma de la Afssaps, el posible recurso del laboratorio y la ratificación por parte de la agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>9</sup> para extender la retirada del medicamento a toda Europa.

Finalmente la Afssaps suspende la autorización para cualquier fármaco que contenga benfluorex, lo hace basándose en la evaluación de los datos que indican sus pocos beneficios en pacientes con diabetes tipo 2 y en la confirmación del riesgo de valvulopatías.

Servier no presenta recurso a esta decisión; no obstante, sus comentarios siguen desacreditando la investigación del CHU de Brest. Mediator® desaparece de las farmacias francesas en noviembre de 2009. Servier interrumpe toda financiación al Congreso anual de la Asociación de diabetólogos y en noviembre el

laboratorio elimina de su web de Servier toda mención a Mediator®; finalmente, se suspende el tratamiento a 300.000 pacientes.

Este acontecimiento genera todo tipo de reacciones entre los pacientes, algunos se sienten alarmados y desconfían de un sistema de fármaco vigilancia que ha mantenido un medicamento no eficaz durante 33 años. Otros lamentan su retirada ya que gracias a Mediator® habían conseguido pérdidas importantes de peso.

**Dificultades para publicar.** A pesar de esta resolución la revista *European Heart Journal* rechaza el artículo con un escueto: “no priority”. También lo rechaza *Fundamental and Clinic Pharmacology*, en este caso uno de los revisores sí recomienda su publicación pero el otro lo rechaza de modo inapelable. Al consultar su filiación, Internet revela que se trata de un profesor de farmacología que es asesor de Servier (¿y el conflicto de intereses de la publicación científica?).

El artículo será finalmente publicado sin correcciones en PloSOne, revista de acceso libre y de carácter internacional<sup>10</sup>.

**Reflexión y análisis.** Se supone que la fármaco vigilancia sirve para detectar los efectos de los fármacos que no lo han sido en las fases previas propias de los ensayos clínicos. El problema reside, al menos en parte, en que los asesores de comités y comisiones que deben vigilar los posibles efectos indeseables de los medicamentos comercializados tienen intereses económicos en la industria farmacéutica. Cabe mencionar la alarma creada por la OMS sobre la gripe que debía asolar Europa en 2009 y que llevó a la adquisición de ingentes cantidades de vacunas que acabaron siendo incineradas<sup>11,12</sup>.

Respecto a Mediator® 150mg, la Seguridad Social Francesa admitió una cifra de al menos 500 muertos a consecuencia de su uso, pero de acuerdo a los informes forenses podría haber provocado 2.100 muertes y unas 3.500 hospitalizaciones durante los 33 años en los que estuvo en el mercado<sup>13-16</sup>.

En junio de 2010, Franchon publicó el libro *Mediator® 150 mg. Combien de morts?*, en el que narra el duro proceso hasta conseguir la retirada del fármaco. Servier emprendió acciones judiciales contra Franchon para conseguir la supresión del subtítulo: *Combien de morts?*, por considerarlo “grave, inexacto y denigrante”<sup>17-20</sup>. Los laboratorios Servier ganaron el juicio pero la sentencia fue anulada por el Tribunal de Apelación en enero de 2011.

## Utilidad en la docencia

*La doctora de Brest* basada en hechos reales y recientes, presenta a una profesional con una personalidad tenaz, valiente, humana, lúcida, enérgica, motivada, positiva..., algo patente en los detalles del relato del libro, en los vídeos donde es entrevistada y en la magnífica interpretación de Sidse B. Knudsen (protagonista de la serie danesa Borgen).

Tanto el libro como el film pueden ser útiles para ilustrar temas clínicos (cardiología, neumología), de investigación (etapas de planificación, obtención y análisis de datos y comunicación oral y escrita), de ética (conflicto de intereses) y del trabajo en equipos interdisciplinarios, entre otros.

Es interesante observar el papel que desempeñan los miembros de equipo del CHU de Brest y que es posible identificar en el reparto que incluye cirujanos cardíacos, neumólogos, anatomo-patólogos, cardiólogos, enfermeras de investigación, estadísticos, epidemiólogos, farmacólogos, becarios, etc. Estos profesionales tratan pacientes con patologías respiratorias, cardíacas, metabólicas. Además se observa la labor de profesionales de la administración sanitaria que integran las comisiones responsables de la fármaco vigilancia, la autorización de medicamentos, etc.

*La doctora de Brest* muestra que todos podemos hacer algo contra las situaciones injustas. En 2011, Franchon fue distinguida con el Premio Ética de la Asociación para la lucha contra la corrupción política (ATICOR)<sup>21,22</sup> pero su lucha continua a favor de las víctimas que intentan ser indemnizadas por el gigante Servier que la Dra Franchon y su equipo tuvieron el valor de desafiar.

## Referencias

1. Franchon I. Mediator 150 mg. Combien de morts? Brest: editions-dialogue.fr; 2010.
2. Prescrire. Benfluorex: hypertensions artérielles pulmonaires et troubles neuropsychiatriques. *La revue Prescrire* [Internet]. 2006;26(273):427.
3. Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(2):215-6.
4. Valvulopatía cardíaca asociada al uso de Benfluorex (Modulator) [Internet].
5. El ‘Mediator’ se retiró en España en 2003 y se llamaba ‘Modulator’. INFOSALUS.com [Internet]. 16 de noviembre de 2010.
6. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997;337:581-8.
7. Chandler PT, Dannenburg WN, Polan CE, Thompson NR. Effect of fenfluramine on appetite and lipid metabolism of the young ruminant. *J Dairy Sci*. 1970;53(12):1747-56.

8. Roth BL. Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med.* 2007;356(1):6-9.
9. EMA European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre la retirada de los medicamentos que contienen benfluorex. European Medicines Agency. [Internet]. 14 de junio de 2010.
10. Franchon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One.* 2010;5(4): e10128. doi: 10.1371/journal.pone.0010128.
11. OMS explicando lo inexplicable del fraude de la gripe porcina. [Internet]. 27 de enero de 2010.
12. Crèvecoeur JJ. La gripe H1N1. Una fabulosa estafa planetaria. Biblioteca Pleyades. [Internet]. 6 de octubre de 2009.
13. Joan A. Mediator: Irène Frachon gagne la bataille de la censure. *Figaro Santé.* [Internet]. 25 de enero de 2011.
14. Benkimoun P. "Mediator 150 mg", d'Irène Frachon: le remède dangereux. *Le Monde.* [Internet]. 3 de julio 2010.
15. Jiménez Barca A. "La sanidad francesa estuvo ciega y sorda ante un fármaco peligroso" (Entrevista: Irène Franchon. Neumóloga que alertó de la letalidad del Mediator). *El País.* [Internet]. 20 de noviembre de 2010.
16. Frison X. "La fille de Brest" Irène Frachon dénonce: "Servier biberonne toujours le corps médical français" depuis le Mediator. *Marianne.* [Internet]. 23 de noviembre de 2016.
17. Krémer P. Irène Frachon: « Avec le Mediator, j'ai déterré un charnier ». *Le Monde.* [Internet]. 20 de noviembre de 2016.
18. Mesguer A. La Erin Brockovich gala. La mujer que destapó el mayor escándalo sanitario de Francia. *La Vanguardia.* [Internet]. 18 de noviembre de 2016.
19. Benhaïem A. "La Fille de Brest": pourquoi Irène Frachon a réussi avec le Mediator là où tant de lanceurs d'alertes ont échoué. *Huffpost.* [Internet]. 23 de noviembre de 2016.
20. Mediator 150 mg. Sous-titre censuré. *La revue Prescrire* 2010;30(325):870.
21. Macho Stadler M. Irène Frachon, "La doctora de Brest". *Mujeres con Ciencia.* [Internet]. 21 de noviembre de 2016.
22. Forum Européen de Bioéthique. Bioéthique/ Médiator: 150 MG, combien de morts. *You Tube.* [vídeo en internet]. 9 de febrero de 2015.



María Teresa Icart Isern. Diplomada en Enfermería. Doctora en Medicina y Cirugía. Máster en S. Pública. Catedrática en Enfermería Comunitaria y S. Pública en la Escuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona. Es profesora de Investigación Clínico-epidemiológica, Comunicación Científica y Evidencia Científica. Coordina la asignatura: Health and disease in the movies. Es co-autora de: *Films in Health Sciences Education. Learning through moving images* (Ed:UB, 2012).



Montserrat Díaz Membrives es doctora en Ciencias Enfermeras por la Universidad de Barcelona. Es profesora de Enfermería de Salud Pública y Comunitaria de la Escuela de Enfermería de la UB y coordinadora de enfermería del Institut de Diagnòstic per la Imatge (IDI) del Hospital de Bellvitge y del Hospital Duran y Reynals (Barcelona).



María Carmen Icart Isern. Diplomada en Trabajo Social. Diplomada en Enfermería. Máster Universitario en Liderazgo y Gestión Enfermera. Enfermera de Atención Primaria en Centro Sant Josep. Profesora Asociada en Escuela de Enfermería de la Universidad de Barcelona.