

### **Anticonceptivos orales: ginecólogos bajo influencia**

Su notoriedad y sus relaciones con los laboratorios han retrasado la consideración de las recomendaciones de salud.

Desde hace cinco años la Alta Autoridad de salud en Francia es categórica: los **anticonceptivos orales** (ACO) de tercera y cuarta generación tienen un riesgo de trombosis más elevado que los precedentes y no tienen que ser recomendados como ACOs de primera elección. A pesar de las advertencias, estas píldoras han sido ampliamente recetadas. ¿Por qué? La investigación de *Le Monde* pone en evidencia la estrecha relación entre los laboratorios y algunos ginecólogos mediáticos. También denuncia fallos en el sistema de vigilancia del fármaco.

Un puñado de médicos, líderes de opinión en ginecología, han sembrado la “buena nueva” de los laboratorios farmacéuticos y han venido afirmando que estos ACOs presentaban menos efectos secundarios que sus predecesores. En efecto los accidentes relacionados con la toma de ACOs de tercera y cuarta generación fueron escasamente notificados a la Agencia nacional de seguridad del medicamento. La ministra de Salud francesa, Marisol Touraine, estaría a punto de pedir a las autoridades europeas una reexaminación de la autorización de venta de estos anticonceptivos.

### **ACOs: investigación sobre los médicos relacionados con los laboratorios**

La polémica sobre la peligrosidad de los ACOs de tercera y cuarta generación no cesa de crecer. Después de la revelación de *Le Monde* del 15 de diciembre 2012 de una primera denuncia en el tribunal penal en Francia por Marion Larat, una joven mujer ahora discapacitada debido a un accidente cerebrovascular que relaciona con la toma de esta píldora, las preguntas no cesan de multiplicarse. Desde 1995, los estudios científicos establecieron el aumento del riesgo trombotico venoso con la toma de estos ACOs en comparación con los de segunda generación. Y desde 2007, la Alta autoridad de salud aconseja a los médicos no recetar los ACOs de tercera generación como tratamiento de primera elección. Hemos querido saber por qué esta recomendación no se aplicó.

Es un poderoso y tranquilizador ruido de fondo que nunca se ha parado. ¿Por qué los médicos han seguido recetando a la mitad de sus jóvenes pacientes ACOs de tercera y cuarta generación a pesar de las recomendaciones contrarias de la Alta autoridad de la salud? Sin duda porque las alertas de la peligrosidad de estos anticonceptivos han sido tapadas por otro tipo de discurso omnipresente: el de los ginecólogos más mediáticos de Francia.

Estos expertos, tanto en la televisión, en las revistas médicas como en los congresos no han dejado de defender que los ACOs de tercera y cuarta generación presentaban menos efectos secundarios que sus predecesores y que las mujeres los toleraban mejor. Estos líderes de opinión solo evocaban los riesgos para minimizarlos y nunca recordaban la necesidad de renunciar a los ACOs como tratamiento de primera elección. En contra del aviso de la Alta autoridad de la salud y en contra de la literatura científica que nunca encontró pruebas de tales beneficios suplementarios pero si avisó de un aumento del riesgo tromboembólico venoso en comparación con los ACOs más antiguos.

El profesor Israel Nisand, responsable del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario de Estrasburgo, es sin duda uno de los expertos más expuestos al tema de

la anticoncepción. El 9 de febrero de 2011 daba una conferencia de prensa para los laboratorios Effik presentando estos ACOs: “ Los ACOs de tercera generación contienen un progestágeno más potente que permite disminuir las dosis de estrógenos permitiendo una mejor tolerancia” , explicaba el Dr. Nisand. Un año antes mientras los laboratorios Effik anunciaban el reembolso de la primera píldora de tercera generación el Dr. Nisand se alegraba de “un verdadero beneficio para las mujeres” en un comunicado de este laboratorio. Comunicado que también citaba a la Dra. Brigitte Letombe, ginecóloga en el Complejo Hospitalario Universitario de Lille y en aquel entonces Presidenta de la federación nacional de los colegios de ginecología médica, que se alegraba de este reembolso esperado “desde hace mas de 20 años”.

Ambos entregaron en febrero de 2012, un informe oficial sobre la anticoncepción y el aborto en las mujeres jóvenes (*¿Y si hablaremos de sexo a nuestros adolescente?*, Odile Jacob). Hacían hincapié sobre “las claras ventajas para los jóvenes” de los ACOs de tercera generación y sugerían “ir en contra de este ambiente de desinformación”, “ los grandes medios de comunicación exageran el posible peligro de la anticoncepción hormonal”. Seis meses más tardes, en septiembre de 2012, lamentaban la abolición del reembolso de los ACOs de tercera generación que volvería a enviar las mujeres hacia ACOs “viejos de más de 40 años”. “Es un montaje del Estado para ahorrar a costa de las mujeres”. Porque “el servicio que se venía ofreciendo era considerable”, según el Dr. M.Nisand.

Desde el 14 de diciembre de 2012, y desde la primera denuncia en Francia en contra de la píldora de Bayer, algunos expertos han seguido en su línea defendiendo a los ACOs en los medios. “No, los ACOs de tercera y cuarta generación no son tan peligrosos como dicen”. Los accidentes- *1000 efectos secundarios graves en 2012 según el director de la Agencia del medicamento*- son “extremadamente raros” asegura el profesor Nisand en la radio Europe1 el 9 de enero: “Existen ACOs de segunda generación que tienen 40 años y que son mucho más peligrosos que los de tercera generación”.

Marion Larat, la denunciante ahora discapacitada, tenía según él, un terreno predispuesto “probablemente hubiera tenido de todas formas un accidente cerebrovascular tomando ACOs de segunda generación y todavía más estando embarazada” (radio France Inter, 14 de diciembre). Sigue dudando de los riesgos trombóticos “el nivel de pruebas que aportan los estudios es insuficiente” asegura a *Le Monde* el 7 de enero. “Y en nuestras consultas se ha demostrado que las mujeres abandonan menos estos ACOs”.

Se demuestra con la experiencia de la práctica. Para Brigitte Letombe estos accidentes se deben a “ser portador de alguna mutación genética” (AFP, 2 de enero) y piensa que los estudios epidemiológicos están equivocados. “Se ve claramente que los ACOs de tercera generación tienen menos efectos secundarios” asegura a *Le Monde*. “Es mi experiencia profesional y la investigación científica no puede evaluarlo”. En cuanto a los riesgos es solo “una interpretación apresurada de resultados que no presentan nada nuevo y que presentan sesgos metodológicos a los cuales se suman el miedo del efecto Mediator”.

Su colega Christian Jamin, ginecólogo parisino, sigue igual de escéptico: el riesgo añadido “está muy lejos de ser aceptado por todos los especialistas del mundo” (radio France Inter, 2 de enero). La mitad de las pacientes a los cuales me resigné a recetarles ACOs de segunda generación vuelven diciendo que preferían los de tercera generación. Entonces “¡no dudemos en cambiarles a algo mejor tolerado!” . La misma postura se observa en Sylvain Mimoun, ginecólogo andrólogo en el Hospital

Cochin. Los ACOs recientes “menos androgenicos” presentan menos efectos secundarios (Le Parisien, 17 de diciembre). “Personalmente no pienso que haya que alarmarse” confía a Le Monde.

En contra de toda evidencia científica, si estos expertos muy mediatizados siguen negando la evidencia rigurosamente adquirida y siguen promoviendo el incumplimiento de las recomendaciones de la Alta autoridad de la salud será porque “los pagan la industria farmacéutica para actuar como su portavoz”. Ésa es la convicción de Martine Hatchuel, copresidenta de la Asociación de los centros de abortos y de anticoncepción. Convicción que comparte Philippe Foucras, fundador del Formindep para una información médica independiente: “cuando los líderes de opinión difunden otra opinión que la de la ciencia, es que muchas veces están influenciados por los laboratorios de los cuales reciben remuneraciones”. *Le Monde* ha rastreado de cerca la actividad de estos expertos y salen a la luz estrechas relaciones con los laboratorios. Israel Nisand, cuyo nombre se asocia constantemente a las comunicaciones de los laboratorios Effik y HRA Pharma explica su proximidad: “tengo intereses con todos los laboratorios que me ayudan a organizar congresos en mi ciudad”, dice en el congreso Infogyn 2012. Nos explica que 25 laboratorios financian su reunión anual de formación de ginecólogos de Alsacia. Afirma que cuando le invitan a título de experto en las conferencias de prensa de Effik, esta empresa solo le “reembolsa la tarde”. “Vengo desde Paris y no voy a pagar a mi cargo los gastos de viaje”. En abril dirigirá los “Sabados de la anticoncepción” en Estrasburgo, una formación financiada por los laboratorios, un mes después que Brigitte Letombe haya dirigido la suya en su ciudad de Lille.

En su informe sobre la anticoncepción, explicando su dialogo con los industriales acerca de un posible “plan de anticonceptivos” para los menores de edad, el profesor Nisand asume la estrategia comercial en la cual participará para su desarrollo. Poniendo en manos de todas las chicas jóvenes un ACO a 7 euros, los laboratorios actuarían “por preocupación por la salud pública”. Pero también es innegable que actúan para la promoción de su propio producto al captar como clientes a mujeres jóvenes que después tendrán poca tentación de cambiar de anticonceptivos pues se trata de dejarles satisfechas con este producto durante sus primeros años de vida sexual. M. Nisand mantiene relaciones igual de cercanas con los laboratorios Nordic Pharma que producen la Mifegyna (RU 486), una píldora abortiva. En 2011 dirigió su conferencia de prensa y seminario sobre la interrupción voluntaria del embarazo, estableció también el protocolo de su estudio (Amaya) llevado a cabo en centros de ortogenia, antes de declarar en el congreso Infogyn de 2012 “Gracias a Nordic por este notable estudio”, que muestra “una formidable tolerancia de la interrupción medicamentosa voluntaria del embarazo”. También defendió la práctica de la interrupción medicamentosa voluntaria del embarazo hasta 14 semanas de amenorrea, postura contradictoria con la recomendación de la Alta autoridad de la salud que lo admite hasta 9 semanas de amenorrea.

En cuanto a la anticoncepción de urgencia, se ha acercado a HRA Pharma que comercializa la píldora del día siguiente, EllaOne. En 2009, participa con un grupo de expertos (entre los cuales se encuentra Brigitte Letombe) sobre los olvidos de la píldora. esto expertos son convocados por este laboratorio bajo la dirección del Dr. Christian Jasmin. El grupo concluyó su trabajo en octubre 2011 promoviendo la toma de EllaOne en una revista obstétrica. A día de hoy es el investigador principal en Francia para HRA Pharma sobre esta píldora.

Por su lado el Dr. Jamin afirma que “trabajo con casi todos los laboratorios interesados en la anticoncepción”. De hecho es consultor retribuido o miembro de un comité de expertos para Bayer,

Teva-Theramex, MSD, HRA Pharma y Effik. Su colega Sylvain Mimoun ha declarado vínculos de interés con Teva-Theramex y Pfizer. Brigitte Letombe reconoce trabajar o haber trabajado con todos los laboratorios de anticonceptivos. En su declaración pública de intereses hecha delante de la Alta autoridad de la salud cita a Bayer, Codepharma, Theramex, HRA Pharma, Pierre Fabre, Organon y Sanofi.

Los médicos que trabajan en hospitales se defienden de cualquier intento de beneficio personal. Aseguran rescatar las cajas de las prestaciones de servicio que crean para financiar todo lo que el Hospital ya no puede financiar. El profesor Nisand dispone de dos asociaciones que corresponden a los dos polos de ginecología obstetricia del complejo hospitalario universitario. "Todo el dinero ganado en estos trabajos de investigación va a estas dos asociaciones, permitiendo pagarles prestaciones a las mujeres". Por ejemplo los médicos del sector privado obtienen una ayuda de las empresas para crear la página web de sus consultas. Establecer enlaces estrechos con las empresas acelera sin duda una trayectoria profesional y confiere prestigio, poder y notoriedad. Implica invitaciones a congresos nacionales o internacionales, en hoteles de Monaco o Deauville. Situarse en la dirección de estudios finales precedentes a la comercialización de un fármaco permite poder acceder a publicaciones prestigiosas. Cuando se saca al mercado un nuevo producto los laboratorios los invitan como expertos para las conferencias de prensa, y organizan sesiones de formación por las que recibirán remuneraciones.

Como en los "Sábados de la anticoncepción", existen jornadas de formación propuestas gratuitamente para los profesionales en las grandes ciudades de Francia, y organizadas por los ginecólogos Christian Jamin y David Elia. Este último, quien actúa como consejero de 27 laboratorios, nos aclara los detalles del modelo económico de estas jornadas: "la jornada está presidida por el jefe del servicio de ginecología del complejo hospitalario universitario local y por un médico líder en la región. Cada laboratorio tiene un puesto para poder presentar sus productos durante las pausas y a cambio financian la organización de la jornada." Nos asegura que no hay ninguna interferencia con la formación médica prestada. "No lo hago para un laboratorio sino para la industria en general. Participar en los proyectos industriales y ayudarles a dirigirse a los médicos me permite conocer mejor el interior de los laboratorios con sus fortalezas y sus debilidades." Durante el mes siguiente a la jornada, los médicos participantes, cuyos datos y direcciones están ahora ya en manos de los laboratorios, reciben visitas de los representantes de cada laboratorio y la evolución de sus recetas empieza a ser objeto de análisis.

Françoise Tourmen, médico y miembro del Formindep y exresponsable de un centro de ortogenia vivió todo esto de muy cerca: "El director de HRA Pharma vino a verme y me puso en relación con su servicio de comunicación para dar apoyo a mi asociación. Me habían transformado en líder local de opinión. Solicitaban mi opinión para documentos del laboratorio. Hablaba con los periódicos locales. Tenía que representarles en organismos de formación continua. HRA Pharma trabaja con sociedades de formación profesional para médicos como por ejemplo *Preuves et pratiques*. El laboratorio proporciona un powerpoint que contiene íntegramente los mensajes que les interesa difundir y paga a 500 euros el cuarto de hora que el ponente dedica a leerlo. El último powerpoint recibido de *Preuves et pratiques* estaba firmado por Brigitte Letombe (en 2010). ¿Pero cuál es el problema?"

Cuando se pregunta a los líderes de opinión sobre unas posibles relaciones entre su postura de defensa de los ACOS y algún tipo de interés comercial se ofenden hasta volverse incluso agresivos en

algunos casos. Se sitúan como totalmente independientes y afirman carecer de cualquier tipo de influenciabilidad por que dicen que trabajar para 25 laboratorios distintos es una garantía de independencia. “El nudo del problema actualmente son estos líderes de opinión. Las recetas están ligadas a un argumento de autoridad: el médico de familia copia la del ginecólogo que copia la del prestigioso líder de bata blanca del complejo hospitalario universitario. Desde un punto de vista estratégico es perfecto para los laboratorios porque con influenciar solo a uno el resto se contagian solos, sobre todo gracias a la formación continua que se ha vuelto una diana estratégica para los laboratorios” comenta el Dr. Foucras fundador del Formindep.

Un informe del 2007 de l' IGAS subrayaba el agotamiento del sistema de los comerciales demasiado costoso para los laboratorios. Ahora se tiende a “la creciente búsqueda de apoyo de expertos, de hospitales universitarios y de líderes de opinión”. Bruno Toussaint, director de la editorial *Prescrire*, revista médica independiente, percibe claramente el mecanismo general de influencias de los laboratorios sobre los prescriptores “ya conocido hace dos años con el caso del Mediator”. Los poderes públicos para ahorrar tratan con los laboratorios para la investigación clínica. Aquellos, financiando los estudios, establecen relaciones con los expertos permitiéndoles ganar en notoriedad debido a que los laboratorios les permiten incrementar su influencia sobre los hospitales, las universidades, los congresos y la formación continúa. Los adjuntos de los líderes de opinión no se eligen por sus capacidades de autocrítica, los estudiantes se acostumbran poco a poco al funcionamiento de este ambiente y los medios de comunicación no hacen preguntas embarazosas. Pero ¿es verdad que estos notorios médicos relacionados con los laboratorios están bajo influencia? “No se puede confiar en ellos” afirma M. Toussaint. “La experiencia muestra que cuanto más participa un experto en el desarrollo de un nuevo fármaco, más favorable será su opinión”.

Los laboratorios que guardan silencio sobre la polémica han pasado a la siguiente etapa estratégica. De aquí en adelante promueven masivamente “los ACOs monofásicos con estradiol natural” mostrando en su publicidad el rostro radiante de dos mujeres tumbadas en la hierba. Qlaira (de Bayer), en el mercado desde 2009, y Zoely (de Teva-Theramex) desde 2012, retoman el papel del ACO milagroso que jugaban antes los de cuarta generación con una ventaja ecológica que tanto está de moda ahora.

La misma mecánica vuelve a arrancar.... Marketing frenético de los laboratorios. Líderes de opinión consiguiendo cada vez más peso. Vídeos extravagantes en la página web de “Sábados de la contraception”. Declaraciones de los doctores Nisand y Letombe ya firmemente convencidos que estos nuevos ACOs supuestamente más naturales tendrán menos efectos secundarios. Sin embargo, la revista *Prescrire* ya se interrogaba sobre este nuevo fármaco con estradiol natural: “el perfil de los efectos secundarios sigue siendo desconocido a pesar de su aspecto más fisiológico en la composición.” Pero una vez más la voz de los expertos tapa este diminuto tono de alerta.

**Pascale Krémer.**

## Nuevo fallo en el sistema de vigilancia de los medicamentos

El ridículo número de accidentes relacionados con los ACOs de tercera y cuarta generación que han llegado a ser notificados a las autoridades señala la llamativa ineficacia de la fármaco- vigilancia.

La onda de choque se expande. Después de las denuncias en Estados Unidos y Francia, la federación de los médicos de Francia anuncio el pasado 9 de enero su intención de denunciar a la Agencia nacional de seguridad del medicamento (ANSM) respecto a los ACOs de tercera generación. “El motivo de esta denuncia es obtener la prohibición de comercialización de este fármaco” indica el sindicato. Según, el periódico *Le Parisien*, la Ministra de Salud, Marisol Touraine estaría a punto de pedir a las autoridades europeas la reexaminación del permiso de comercialización de unos cuarenta compuestos de estrógenos-progestágenos. Después del caso del Mediator y a pesar de una ley vigente desde diciembre de 2011, estos escándalos alrededor de los ACOs de tercera y cuarta generación han puesto de manifiesto los fallos de la vigilancia de la seguridad de los medicamentos. La Agencia nacional de seguridad del medicamento no quiso revelar a *Le Monde* los datos de fármaco-vigilancia sobre los ACOs de tercera y cuarta generación. Según los datos que hemos conseguido, la agencia habría recibido notificaciones de 133 accidentes tromboembólicos y 122 accidentes cerebrovasculares por un total de ACOs tomados por 2,5 millones de mujeres en 2012. Un total tan bajo hace que no queden dudas de que el sistema de farmacovigilancia está lejos de cualquier asomo de exhaustividad.

El sistema de alerta actual es sin duda inoperante. La infra-notificación de las reacciones adversas a los medicamentos ya es común. Más aun cuando se trata de accidentes conocidos y mencionados en las instrucciones del medicamento, como es el caso para las tromboflebitis a consecuencia de los ACOs. Por lo tanto, los accidentes graves o incluso mortales con los ACOs de tercera y cuarta generación (muchos de ellos revelados por *Le Monde*) no fueron notificados a la Agencia nacional de seguridad del medicamento. No hubo registro nacional. Ya sea deliberadamente o por ignorancia muchos prescriptores no cumplieron las recomendaciones formuladas en 2007 por la Alta autoridad de la salud. Se trataba de recomendaciones explícitas de no recetar ACOs de tercera y cuarta generación como primera elección de anticoncepción. Esta puede ser una casa de que luego no se sintiesen propensos a señalar los accidentes relacionados con la toma de dichos ACOs. Además muchos pacientes ignoran que ahora pueden señalar ellos mismos los efectos adversos a la Agencia nacional de seguridad del medicamento mediante un formulario descargable de internet.

¿No debería complementarse este clásico modelo de farmacovigilancia con sistemas de alertas más sensibles? “en todos los países, las declaraciones de efectos adversos no tienen ningún valor para cuantificar con precisión los riesgos tromboembólicos reales en usuarias de ACOs” comenta Oejvind Lindegaard, principal autor de los estudios epidemiológicos sobre este tema en Dinamarca. Algo totalmente diferente es “en cambio el sistema de registro danés que registra todos los eventos médicos y es muy apropiado para un caso como éste que requiere una especial vigilancia”. En Francia no existe un sistema de registro nacional para las tromboflebitis y los ACV. Por otra parte un registro de Dijon, ciudad de 150 000 habitantes recoge de forma exhaustiva desde 1985 todos los casos de ACV: “Observamos un incremento continuo de infartos cerebrales en las menores de 50 años mientras la incidencia permanecía estable en las mujeres más mayores.” nos indica el Dr. Yannick Bejot, director científico de este registro. Este caso confirma el mal funcionamiento del dispositivo

nacional francés de regulación del medicamento con una brecha persistente entre la Agencia nacional de seguridad del medicamento y la Alta autoridad de la salud.

En 2002, la comisión de transparencia (*comission de la transparence*) en aquella época vinculada a la agencia del medicamento emitía ya una advertencia sobre los ACOs de tercera generación: No son más eficaces que sus predecesores y el riesgo de tromboembolismo se multiplica por 1,5 – 2. Sin embargo la advertencia está a favor del reembolso pero con la condición que los laboratorios entreguen los datos que permitan “evaluar la tolerancia de ACOs de tercera generación versus los de segunda”. Durante un nuevo examen en octubre 2007, la comisión de transparencia destacaba que “estos datos nunca aparecieron”. Confirmaba el exceso de riesgo de los ACOs de tercera generación y estimaba que no pueden ser recetados como primera elección. En junio de 2012, basándose en los datos disponibles, la comisión de transparencia adelanta un paso más: Ya no es ni siquiera posible posicionar estos ACOs en tratamientos de segunda elección. Esta comisión independiente califica de “insuficiente” el interés para uso clínico de estos ACOs y recomienda la supresión del reembolso obtenido en 2009. Habrá que esperar al 1 de octubre de 2012 para que la Agencia nacional de seguridad del medicamento ponga en la red un punto de información recomendando los ACOs de segunda generación como los de primera elección. Este documento llegará a los prescriptores a finales de diciembre mientras los medios de comunicación ya se han apoderado del caso. Europa también está en primera línea debido a que la mayoría de estos ACOs han sido autorizados por la Agencia europea del medicamento. Esta agencia analizó las alertas desde 1995 pero nunca se cuestionó la continuación de su uso por considerar que el riesgo tromboembólico seguía siendo escaso.

En mayo de 2011, después de examinar nuevos datos que había reclamados sobre los ACOs de cuarta generación (contienen el progestágeno drospirenona) la Agencia europea del medicamento consideró que el riesgo tromboembólico venoso también para ACOs de cuarta generación era equivalente a los de tercera generación. Pidió que esto se mencionase explícitamente en los documentos de información del producto. Fue una respuesta ampliamente insuficiente según algunos expertos. El pasado 9 de enero tuvo lugar una teleconferencia de la comisión de farmacovigilancia de la Agencia europea del medicamento sobre los ACOs de tercera y cuarta generación.

Nos queda la pregunta de saber cuántos accidentes graves relacionados con la toma de ACOs de última generación se podrían haber evitado si se hubieran seguido utilizando los de segunda generación. Una evaluación retrospectiva traería el riesgo de alimentar una polémica igual que en el caso del Mediator. Desde las primeras alertas de 1995 ninguno de los 31 centros regionales franceses de farmacovigilancia ha sido comisionado para realizar una investigación prospectiva, confía el responsable de uno de ellos a Le Monde.

**Paul Benkimoun et Sandrine Cabut**

## **DOCIENTAS OCHENTA**

Es el número de personas que se consideran víctimas de efectos secundarios graves relacionados con su ACO. Desde el 14 de diciembre de 2012 estas personas han contactado con Jean Christophe Coubris, el abogado de Marion Larat, quien puso la primera denuncia en Francia contra el ACO. Todavía Coubris no nos puede indicar cuantas denuncias serán puestas debido a que los dossiers acerca de los 20 ACOs distintos de tercera y cuarta generación están en proceso de elaboración, y tampoco en qué fecha los llevara ante el tribunal.

## **El modelo francés del ACO llevado a evolucionar.**

**Le Monde.fr | 10.01.2013 a las 20h10.**

He leído que hay más de 15 000 denuncias puestas en Estados Unidos en contra del ACO de tercera generación. ¿Como se explica que en Francia se haya descubierto el problema hace menos de un mes?

**Pascale Krémer y Paul Benkimoun** Por una parte estos ACOs fueron comercializados en Estados Unidos varios años antes que en Europa. Por lo tanto se descubrieron los efectos secundarios graves más temprano. Algunas chicas estadounidenses han pasado a ser víctimas emblemáticas aun mas cuando en Estados Unidos los procesos judiciales en este ámbito son mucho más corrientes que en Francia.

Por otra parte la gran atención mediática actual en Francia se explica por una primera denuncia y por el reciente escándalo del Mediator. Pero las instituciones adoptaron posturas diferentes, como por ejemplo la Alta autoridad de la salud a partir de 2007. Solo se descubrió el problema en diciembre incluso en la prensa.

-Cybel: Porque los ACOs de tercera y cuarta generación serian más peligrosos que sus predecesores?

El primer punto es que los ACOs de tercera y cuarta generación no tienen la misma composición que las de segunda, debido a que contienen distintos progestágenos.

El segundo punto es que múltiples estudios en diferentes países han demostrado un incremento del riesgo asociado a los ACOs de tercera y cuarta generación. Y es una constatación establecida después de llevar muchos años recetándolos.

-Louisa: Porque el gobierno anuncia la supresión del reembolso de los ACOs de tercera generación? Si son tan peligrosos hay que prohibirlos y si no lo son, hay que reembolsarlos, ¿no?

Es efectivamente una pregunta legítima que se puede separar. La presencia en el mercado de estos fármacos depende de una autorización establecida por la Agencia europea del medicamento. Es por tanto Europa quien tiene el poder de anular esta autorización. De ahí el recurso que puede parecer una medida a medias. Sin embargo, la ministra de sanidad, Marisol Touraine, parece estar a punto de pedir a las autoridades sanitarias europeas la reexaminación de la autorización de comercialización. El proceso puede ser largo.

-Visitante: Acerca de los ACOs de tercera generación ¿por qué el estado toma decisiones (supresión del reembolso, supuesta prohibición...) después de las revelaciones de los medios de comunicación? ¿No actúo antes por no saber o por no poder?

No se puede decir que estaba en la ignorancia porque las primeras alertas científicas consideradas por la Agencia europea del medicamento son de 1995. De hecho esta pregunta fue motivo de investigación de algunas instituciones como la de la Alta autoridad de la salud. Lo que puede parecer sorprendente, en este contexto, es que algunos ACOs de tercera generación empezaron a ser reembolsados en 2009, a raíz de una decisión adoptada por Roselyne Bachelot. En cambio, la detección de efectos secundarios graves a través del sistema de farmacovigilancia no parece haber

funcionado correctamente. Y también el discurso de los ginecólogos más mediáticos de Francia, parece haber minimizado constantemente los riesgos sacados a la luz por la investigación y haber valorado los supuestos beneficios de estos ACOs de tercera y cuarta generación.

Como he dicho anteriormente el carácter europeo de la autorización de comercialización limita el margen de actuación de las autoridades nacionales.

- Gérardine: Me gustaría saber a partir de cuántos muertos por año se considera un fármaco peligroso. Si he entendido bien, el ACO de tercera generación ha hecho en 2012 el doble de víctimas (1000 casos de accidentes tromboembólicos venosos dentro de los cuales 10 a 20 fueron mortales) que los ACOs de primera y segunda generación (500 casos de accidentes con 5 a 10 muertes). ¿Existe por lo tanto un umbral simbólico de 10 muertos?

No existe un umbral, ni siquiera oficial. Lo que cuenta es el contexto. ¿Es un fármaco para tratar una enfermedad grave o no? ¿Aporta un mayor beneficio en comparación con otro fármaco ya existente? ¿Existen alternativas? ¿es esencial mantenerlo en el mercado?

En el caso de los ACOs recientes no existe enfermedad y tampoco un mayor beneficio, pero si existen alternativas como las de segunda generación y todo otro abanico de métodos anticonceptivos. Por lo tanto mantenerlo en el mercado no resulta indispensable.

-Manon: Estuve tomando estos ACOs durante más de seis años hasta que me encontraron por casualidad una anomalía de la coagulación. Me pregunto porque no se realizan estas pruebas de forma sistemática cada vez que se recetan estos ACOs.

Es probable que en un futuro la detección (aunque en la actualidad tiene un precio elevado) de estos tipos de anomalías que favorecen el riesgo se vaya haciendo cada vez mas. Estos factores de hipercoagulabilidad tienen una prevalencia del 8% en la población francesa según el INSERM. Sin embargo el riesgo decrece pasado el primer año de utilización, pero no desaparece.

-Marie: Me da la sensación que los reproches se focalizan en los laboratorios cuando a mi me parece que los médicos y sobretodo los especialistas son los más culpables recetando estos ACOs de tercera y cuarta generación sin explicar los riesgos y sin preguntar acerca de los antecedentes familiares. ¿Les harán rendir cuentas también?

Muchos de estos médicos influenciados por el discurso de los líderes de opinión han pasado por alto las recomendaciones de la Alta autoridad de la salud y han seguido recetando masivamente estos ACOs como primera elección. Desde este punto de vista tienen que rendir cuentas.

Sin embargo, a pesar de que los laboratorios hayan seguido la reglamentación y se hayan protegido jurídicamente informando del riesgo trombótico en las instrucciones (en letra pequeña), no tenían ningún interés en restringir estas recetas abusivas.

-Marie: Entonces está diciendo que los riesgos se descubrieron después de la comercialización de estos ACOs de tercera y cuarta generación. ¿No se supone que estos riesgos se tienen que detectar antes de la autorización de comercialización? ¿En otras palabras hemos sido conejillos de indias?

Toda autorización de comercialización de un fármaco se basa sobre estudios de población restringida, del orden de unos miles de participantes. Por lo tanto algunos efectos secundarios poco

frecuentes solo se observan después de la comercialización del producto a gran escala. Lo que justifica un estricta farmacovigilancia para que las autoridades sanitarias estén informadas de cualquier efecto indeseable. Es lo que parece haber fallado más estos últimos años en Francia.

-Sylvain André: Es habitual que se comercialice un fármaco cuando se ha demostrado una mejoría con su utilización. ¿Para los ACOs de tercera y cuarta generación cuál era esta mejoría?

En 2002, la comisión de transparencia, vinculada en aquel momento a la Agencia del medicamento, constató una ausencia de ventajas en comparación con los de segunda generación. En cambio su eficacia anticonceptiva era la misma.

- Anaïs: Nos llega demasiada información y ya no se sabe a quién creer. Llevo cuatro años tomando un ACO de tercera generación (Varnoline) y acabo de llamar a mi ginecóloga que me ha dicho que si no me ha pasado nada durante los tres primeros meses no tengo que preocuparme más.

No es totalmente cierto. Efectivamente después del primer año el riesgo disminuye pero nunca desaparece. Se vieron accidentes con este tipo de ACO varios años después de su inicio. Este riesgo también depende de otros factores favorecedores: tabaco, viajes en avión, inmovilidad prolongada, anomalía genética de la coagulación...

-Visitante: ¿Que ocurre con los ACOs monofásicos de estrógeno natural? ¿También existe el mismo riesgo?

Estos ACOs monofásicos con estradiol natural (Qlaira, Zoely) llegaron al mercado francés en 2009. Según la revista médica independiente Prescrire sus efectos secundarios-sobre todo los más graves-siguen siendo desconocidos.

Según la revista, no existe ninguna razón para que tenga menos efectos secundarios y mejor tolerancia que los otros ACOs. Serán necesarios estudios epidemiológicos y una vigilancia a largo plazo.

-Louisa: ¿Existen similitudes entre el caso del ACOs de tercera generación y el caso del Mediator o del Distilbène?

Sin duda más en el caso Mediator que en el Distilbène donde los efectos secundarios aparecieron en las siguientes generaciones. Similitudes con el Mediator sobre todo a nivel de la vigilancia con un desarrollo parecido: varias señales de alertas sin ninguna reacción por parte de las autoridades, y todo este mecanismo de influencia de los laboratorios sobre los médicos a través de los líderes de opinión. El mediador fue utilizado para fines distintos de los previstos por la autorización de comercialización (como supresor del apetito y no como antidiabético). Además, presentaron a los ACOs de tercera y cuarta generación como un nuevo avance científico mientras el Mediator no podía pretender esto.

Se puede añadir que ambos casos, las personas que hicieron saltar la alarma (la neumóloga Irène Frachon para el Mediator; los padres de las víctimas de los ACOs mediante la asociación AVEP) recorrieron un largo camino en el desierto antes de ser escuchados por los medios de comunicación.

-Visitante: ¿Debemos dejar de tomar ACOs de tercera y cuarta generación? ¿Que hacer en el caso que no se pueda tomar otros ACOs?

No existe una urgencia para parar vuestro tratamiento, pero si hay que hablar con vuestro médico sobre las alternativas. Los ACOs de segunda generación presentan un mejor perfil de seguridad. Además, existen muchos otros métodos de anticoncepción adaptados para la mujer.

El modelo anticonceptivo francés se basa en los ACOs, pero tendera a desarrollarse y a diversificarse como es el caso de muchos países vecinos.

Chat moderado por François Béguin.