

## Efectos psicosociales en farmacología: ¿algo más que una anécdota?

Luis Salvador-Carulla<sup>a</sup> e Indalecio Leonseguí<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Profesor titular de Psiquiatría. <sup>b</sup>Profesor ayudante de Psicología Médica. Departamento de Neurociencias. Universidad de Cádiz.

### factores psicosociales, prescripción de medicamentos

En la mayoría de los casos, el conocimiento del médico sobre los aspectos psicosociales de la farmacología se limita al efecto placebo y a unas vagas nociones sobre el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, en su ejercicio profesional, el médico se encuentra ante diversos efectos «paradójicos», que además de influir sobre la respuesta clínica del paciente (efecto placebo), van a condicionar tanto las pautas de prescripción del propio médico, como el juicio de expertos o la propia política sanitaria. El profesional, al carecer de un marco conceptual que los explique, tenderá a ignorarlos o a considerarlos como fenómenos marginales. En la **tabla 1** se recoge un listado de efectos psicosociales en farmacología junto con su definición operativa. De una forma genérica, puede diferenciarse entre una serie de efectos que influyen directamente sobre la respuesta terapéutica y otros que lo hacen sobre las pautas de prescripción.

### Efectos psicosociales relacionados con la respuesta terapéutica

El estudio de estos efectos se relaciona fundamentalmente con su papel como factores de sesgo en los ensayos clínicos. De hecho, el interés por una mayor definición de los modificadores psicosociales del efecto terapéutico ha influido notablemente en el estudio del efecto placebo, y en su diferenciación de otros efectos psicosociales relacionados con la respuesta terapéutica. Blanz<sup>1</sup> ha efectuado una extensa revisión sobre la historia y las definiciones operativas del término. Es importante diferenciar entre efecto placebo como análogo del efecto terapéutico, y el efecto nocebo como análogo del efecto adverso producido por un fármaco. El carácter multidimensional de estos fenómenos hace necesaria una evaluación detallada de dos factores relacionados con los mismos: la motivación y las expectativas tanto del paciente como del propio médico<sup>2</sup>. La necesidad de control de estas fuentes de sesgo ha llevado al desarrollo de nuevos diseños experimentales en ensayos clínicos, como el triple ciego o el diseño de doble expectativa<sup>3</sup>. Sin embargo, las motivaciones y las expectativas siguen condicionando poderosamente el efecto clínico de los fármacos en el medio natural, y de forma secundaria, la propia investigación farmacológica. Aunque la diferenciación entre ambos conceptos no resulta nítida en todos los casos, es importante su delimitación y estudio.

Algunos efectos psicosociales presentan una relación clara con una motivación objetiva o material, como el efecto Hawthorne y el efecto de complacencia. El «efecto Hawthor-

ne» ha sido estudiado en diversos medios incluyendo la atención primaria<sup>4</sup>, y el de «complacencia» se ha descrito de modo anecdótico en ensayos clínicos<sup>5</sup>. Los «efectos de expectativa»<sup>3</sup> se relacionan más con las creencias y las actitudes que con ventajas objetivables desde un punto de vista material. Tal es el caso del «efecto Edipo»<sup>6</sup>, relacionado con

TABLA 1

### Efectos psicosociales en farmacología

#### A. Efectos que inciden en la respuesta terapéutica

##### 1. Efecto placebo

La administración de una sustancia inerte determina efectos clínicos significativos que, en una proporción variable de sujetos, y en determinadas patologías, permiten su comparación a los de un fármaco de referencia. El diseño doble ciego y sus derivados pretenden que dicho efecto no dependa de la motivación ni de las expectativas

##### 2. Efecto nocebo

La administración de una sustancia inerte determina efectos adversos significativos, que en una proporción variable de sujetos, y en determinadas patologías, permiten su comparación a los de un fármaco de referencia. El diseño a doble ciego y sus derivados pretenden que dicho efecto no dependa de la motivación ni de las expectativas

##### 3. Efecto Hawthorne

Una fuerte motivación de los sujetos de un estudio y/o del personal investigador condiciona el resultado final de la investigación

##### 4. Efecto de complacencia

El deseo de presentar resultados positivos por parte del investigador puede condicionar una tasa anormalmente alta de los mismos

##### 5. Efecto Edipo

En determinadas circunstancias, una fuerte expectativa del médico sobre un fármaco influye de forma significativa en la respuesta terapéutica del paciente. Un vaticinio oracular acaba por producir el propio efecto que vaticina

##### 6. Efecto Lourdes

En determinadas circunstancias, una fuerte expectativa del paciente sobre un fármaco influye de forma significativa en la respuesta terapéutica

#### B. Efectos que inciden en las pautas de prescripción

##### 1. Efecto CNN (media effect)

En determinadas circunstancias, una noticia en los medios de comunicación prima sobre el conocimiento científico disponible sobre la materia, incluso en los propios profesionales

##### 2. Efecto avestruz

En determinadas circunstancias, el conocimiento preciso y detallado de los efectos secundarios y de las contraindicaciones parciales de un fármaco, determina por parte del médico la elección de un producto alternativo sobre el que la información científica es insuficiente o escasa

##### 3. Efecto del predicador

En determinadas circunstancias, las creencias de un experto priman sobre la evidencia científica en las pautas de prescripción y en la toma de decisiones administrativas

##### 4. Efecto del chivo expiatorio

En condiciones de estigmatización de un grupo farmacológico, un solo producto puede ser foco de las críticas y ser retirado, aun cuando sus características no difieran sustancialmente de las del resto de la familia

##### 5. Efecto tomate

En determinadas circunstancias, un fármaco de demostrada eficacia clínica es rechazado según creencias no científicas o un insuficiente conocimiento sobre su mecanismo de acción

Correspondencia: Dr. L. Salvador-Carulla. Centro de Investigación de Minusvalías. Ed. CYCAS, 7. C. Urbanización El Bosque. 11405 Jerez de la Frontera. Cádiz.

Manuscrito aceptado el 17-5-1994

Med Clin (Barc) 1995; 105: 464-469

las expectativas del terapeuta, o del «efecto Lourdes», relacionado con las expectativas del paciente. En el apartado dedicado a la historia de la clozapina se ilustra la diferencia entre algunos de estos efectos.

### Efectos psicosociales relacionados con las pautas de prescripción

Al contrario de lo que acontece con los anteriores, estos efectos han sido generalmente ignorados, probablemente por su papel como modificadores de la prescripción más que del efecto terapéutico. Algunos han sido apuntados de forma circunstancial por diversos autores, aunque sin llegar a una definición formal de los mismos, como el «efecto CNN» (media effect-cfr *Lasagna, 1980*)<sup>7</sup>, o el «efecto del chivo expiatorio» (cfr. Nino-Murcia, 1992)<sup>8</sup>. Sobre otros, como el «efecto avestruz» y el «efecto del predicador» no se han encontrado referencias previas en la literatura. Para su estudio es necesario investigar las pautas de prescripción en la práctica clínica, así como la evolución de las mismas en el curso temporal. Estas pautas difieren de las pautas académicas o institucionales<sup>9</sup>, y su investigación había sido infravalorada hasta muy recientemente, por lo que la información disponible al respecto es escasa. Por otro lado, la historia comercial de los fármacos aporta una notable cantidad de información para identificar patrones de actitudes y de comportamientos de la población y del personal sanitario ante los fármacos. Dicha historia deja así su papel puramente anecdótico y circunstancial para convertirse en objeto de investigación.

Dada la falta de referencias sobre estos modificadores psicosociales del efecto, la presente revisión se centra en la descripción de los mismos. Para ello nos basamos en la historia comercial de una benzodiacepina (triazolam), un anti-depresivo (fluoxetina) y un antipsicótico (clozapina). En función de dicha historia se describen algunos efectos psicosociales asociados a las pautas de prescripción de estos productos.

### Historia comercial del triazolam (Halción®)

El triazolam es una benzodiacepina de vida media corta comercializada desde los años setenta. Se trata de un hipnótico eficaz, con efectos secundarios similares a los de otros hipnóticos benzodiacepínicos que tiene una vida media corta<sup>10</sup>. De hecho, y hasta 1989, el triazolam era el hipnótico de primera elección en los países con economía de mercado consolidada. A pesar de ello, diversos factores no científicos, fundamentalmente la campaña negativa en los medios de comunicación, marginaron este producto. Rothchild ha efectuado una excelente revisión sobre esta curiosa historia<sup>11</sup>.

El 6 de julio de 1979, el Dr. Van der Kroef publicó un artículo en el *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* titulado: «Triazolam: ¿un hipnótico inocuo?», en el que describía reacciones comportamentales adversas y conductas antisociales en 4 pacientes tras el consumo de triazolam. El artículo vino acompañado de una campaña de prensa muy negativa en periódicos y en televisión. Uno de los artículos periodísticos llevaba el siguiente titular: «Halción: peor que el asunto de la talidomida». En una de las entrevistas televisadas, el Dr. Van der Kroef estaba apoyado por un miembro del Ministerio de Sanidad holandés. Posteriormente este autor publicó una carta en la revista *The Lancet* de contenido similar<sup>12</sup>. Un mes después de la aparición del primer artículo en la prensa el Halción era retirado del mercado en Holanda, sin tener en cuenta la abrumadora mayoría de datos que contradecían

los hallazgos de Van der Kroef, y las dudas señaladas sobre la solidez de sus conclusiones<sup>7</sup>. Esta decisión llevó a la compañía Upjohn a presentar una alegación al Consejo de Estado holandés, que en 1985 dictaminó que la decisión había sido adoptada con excesiva rapidez y sin una revisión cuidadosa de la literatura existente sobre el tema. Sin embargo, esta resolución no fue óbice para que en la «Guía farmacológica de atención primaria», publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo español en 1987<sup>13</sup>, se afirmara:

«El uso de triazolam para el tratamiento del insomnio es peligroso: se han descrito numerosos casos de amnesia, a menudo acompañada por comportamiento delictivo, entre personas que han utilizado este fármaco. Estos casos han producido en ocasiones desconcierto entre los propios pacientes, familias, jueces y policía, y es posible que el papel del triazolam haya pasado desapercibido en casos de comportamiento anormal.»

El 17 de febrero de 1989, el escándalo estalló nuevamente en los EE.UU. El programa «20/20» de la cadena ABC transmitió un reportaje titulado «Cuando el sueño se convierte en pesadilla», en el que se relataba el caso de una mujer que mató a su madre coincidiendo con el consumo de Halción, y que había alegado esta razón como eximente ante los tribunales (Cfr. Rothschild, 1992)<sup>11</sup>. En los medios de comunicación se dio por sentada la relación causal entre el consumo de Halción y conducta criminal, sin tener en cuenta lo anecdótico del caso (en ese mismo año se habían realizado 11 millones de prescripciones de triazolam en los EE.UU.)<sup>14</sup>. Tampoco se consideró que la agresividad paradójica es un efecto adverso infrecuente de muchos fármacos de esta familia, o la presencia de psicopatología previa en la mujer. De hecho las prescripciones en el medio ambulatorio descendieron a 8,5 millones en 1989, después de las publicaciones negativas en los medios de comunicación<sup>15</sup>. La FDA revisó el fármaco en dos ocasiones (1989 y 1992), determinando que era un hipnótico seguro y efectivo. A pesar de ello, el tratamiento negativo en los medios de comunicación continuó, y ha influido en las pautas de prescripción médica. Tal y como señalan Walsh y Engelhart<sup>14</sup>: «... en determinadas situaciones, los medios de comunicación influyen más en las prácticas médicas que los datos científicos disponibles», algo que podemos denominar «efecto de los medios de comunicación», o si se quiere un apelativo más acorde con los tiempos, «efecto CNN».

La segunda ola de descrédito del triazolam tuvo su repercusión europea. Entre 1988 y 1989 se observó un descenso marcado de las prescripciones de triazolam en Gran Bretaña<sup>16</sup>, así como un estancamiento de las mismas en España. Un año más tarde, la polémica arreció en toda Europa. Esta vez los artículos de prensa contaban con el apoyo de una serie de trabajos científicos que concluían que el triazolam presentaba una elevada proporción de efecto de rebote y efectos «idiosincráticos» relacionados con síntomas psicóticos y conducta antisocial procedentes fundamentalmente del grupo de investigación sobre sueño de la Universidad del Estado de Pennsylvania. El Halción fue retirado del mercado en Gran Bretaña en octubre de 1991, y un mes más tarde, su uso se restringió cauteladamente en otros países de la CEE como España y Francia. Aunque estas restricciones han sido levantadas en el último año, la «guerra de los medios», ha supuesto, de hecho, el hundimiento comercial del producto, que difícilmente superará las cotas marginales del mercado. Ello a pesar de que la inmensa mayoría de los ensayos clínicos y los estudios de farmacoepidemiología existentes indican que el efecto de rebote y otros efectos idio-

sincráticos no muestran diferencias significativas con respecto a otros hipnóticos benzodiacepínicos de vida media corta o a los productos hipnóticos que no necesitan receta médica<sup>17,18</sup>. Lo que es más importante, la frecuencia de síntomas psicóticos y antisociales es similar a la encontrada en la población insomne no consumidora de psicofármacos, y los sujetos que consumen hipnóticos benzodiacepínicos se muestran en su mayoría satisfechos con los mismos, en oposición a las afirmaciones de los medios de comunicación<sup>19</sup>. Sobre la principal base científica de las críticas señaladas, Rothschild<sup>11</sup> concluye:

«... la inmensa mayoría de los artículos que señalan que las benzodiacepinas hipnóticas de acción corta pueden producir efectos adversos idiosincráticos han sido publicadas por un reducido grupo de investigadores clínicos, muchos de los cuales trabajan juntos o han sido formados en el mismo centro, y son coautores en las publicaciones del resto. Estos y otros estudios del grupo han sido criticados por problemas metodológicos, medidas inadecuadas, interpretación inapropiada de los datos y publicaciones múltiples.»

A la luz de la evidencia actual, parece que las afirmaciones de Kales et al sobre los efectos adversos de algunas benzodiacepinas hipnóticas<sup>20</sup> eran, cuando menos, exageradas. ¿Cabe suponer una «mala fe» por parte de estos investigadores? Ciertamente no. Las contribuciones de este grupo al estudio del sueño han sido notables. El problema se halla probablemente en un factor personal (el «insomnio de rebote» fue descrito por este autor)<sup>21</sup>, y en un sesgo metodológico: generalizar conclusiones extraídas de un escaso número de sujetos atendidos en un medio altamente especializado a la población general. Un sesgo similar motivó el establecimiento de una relación incorrecta entre crisis febriles y epilepsia infantil<sup>22</sup>, o la apreciación errónea de que el test de supresión con dexametasona era válido para el diagnóstico de la depresión mayor<sup>23</sup>.

De todas formas, este ejemplo es ilustrativo de cómo la falta de una ponderación adecuada de la literatura en favor y en contra de una hipótesis puede determinar la formulación de postulados más cercanos a la creencia y a la opinión que a la evidencia científica, aun por investigadores expertos en la materia. Estas afirmaciones «pontificadoras» de expertos<sup>19</sup> en determinadas circunstancias condicionan, no sólo las pautas de prescripción, sino también las decisiones sanitarias y las regulaciones administrativas. Este fenómeno puede denominarse como «efecto del predicador».

El último capítulo de la historia del triazolam se relaciona con la omisión de un estudio efectuado sobre población penal en la documentación presentada por la compañía farmacéutica para la aprobación del fármaco por la FDA<sup>24</sup>. Este estudio presentaba importantes deficiencias metodológicas, por lo que no permite cuestionar la seguridad del fármaco<sup>25</sup>. Sin embargo, ha reabierto la polémica sobre el uso del triazolam, como reflejan las más de 10 cartas publicadas sobre el tema en el *British Medical Journal* en el último año.

El sino del triazolam es difícil de entender si no se sitúa en el contexto de la estigmatización de su familia farmacológica. Sorprendentemente, la descripción exhaustiva y pormenorizada de los efectos adversos relacionados con estos fármacos llevó en los años ochenta a aconsejar el uso de clormetiazol en Europa para el insomnio en ancianos o en pacientes médicos graves, o de hidrato de cloral en los EE.UU. como hipnótico autorizado en ensayos clínicos en lugar de benzodiacepinas. Con ello se produjo un fenómeno paradójico a nivel internacional: el conocimiento preci-

so del mecanismo de acción y los efectos adversos de un grupo de sustancias y sus contraindicaciones parciales, propició el uso de otros fármacos peor conocidos, tanto en lo referente a su eficacia como a sus efectos adversos. Este «efecto avestruz» se ha repetido en los últimos años al optarse por el uso de antidepresivos para el tratamiento del insomnio. Así, en el periodo 1987-1991, el uso de benzodiacepinas hipnóticas en los EE.UU. decreció un 30% y el de antidepresivos para el tratamiento del insomnio aumentó un 100% en el mismo periodo<sup>15</sup>. A priori, esta elección parece adecuada en función de la documentación existente sobre seguridad y efectos adversos de los nuevos antidepresivos, pero es muy cuestionable en el caso de los tricíclicos convencionales (p. ej., amitriptilina). Además, debe tenerse en cuenta que prácticamente se desconocen los datos sobre el efecto hipnótico de estas sustancias en sujetos sin depresión, así como la dosis de respuesta hipnótica. Las pruebas utilizadas habitualmente para evaluación de la eficacia de un hipnótico (test de latencia múltiple de sueño, escalas DISCAN para cansancio, sedación diurna o calidad de sueño) no han sido empleadas en la valoración de antidepresivos, salvo en contadas excepciones<sup>15</sup>.

A partir de los años setenta, varios expertos en psicofarmacología y diversos organismos oficiales sugirieron que el consumo de benzodiacepinas en los países occidentales era excesivo<sup>26</sup>. Esta consideración se fundamentó exclusivamente en el número de prescripciones totales, sin tener en cuenta otros factores relevantes como:

1. La prevalencia del insomnio (20-30%)<sup>27</sup>, y la de los trastornos de ansiedad (16%)<sup>28</sup>.
2. El deterioro del funcionamiento, la tasa de accidentes y la discapacidad asociada a estos trastornos.
3. Los elevados costes sociales y económicos de la ansiedad y (probablemente) del insomnio.
4. El impacto sobre la calidad de vida de las benzodiacepinas en estos cuadros.

La restricción y la estigmatización del consumo de benzodiacepinas fue promovida desde los propios estamentos oficiales y, de hecho, el consumo se redujo significativamente en la mayoría de países con una economía de mercado desde mediados de los años setenta<sup>29</sup>. Dicha tendencia se acrecentó en el transcurso de la siguiente década. El ejemplo mejor estudiado de las políticas de restricción de consumo de benzodiacepinas fue el sistema de formulario triple para prescripción implantado en la ciudad de Nueva York en 1988<sup>30</sup>. Este formulario disminuyó en un 40% el consumo de benzodiacepinas en un solo año, a la par que se incrementaba de forma similar el uso de sustancias alternativas como la buspirona, el hidrato de cloral, los barbitúricos y los antihistamínicos<sup>30</sup>. Otro ejemplo fue el del Reino Unido, donde tras las regulaciones del Committee on Safety of Medicines de 1988 y 1991, se restringió el uso de benzodiacepinas a 3 semanas, a la par que se recomendaba la sustitución de estos fármacos por terapia de relajación. En este caso nuevamente podemos hablar de efecto avestruz, dada la falta de información sobre eficacia comparada, cumplimiento y tasa de abandonos de estas técnicas en relación a las benzodiacepinas. Dement ha comentado con anterioridad lo lejos que este tipo de recomendaciones pueden estar del sentido común y de la práctica clínica en asistencia primaria<sup>19</sup>.

El caso de la regulación británica es claramente paradójico pues recomendaba una restricción a 3 semanas del tratamiento paliativo de un trastorno crónico (el DSM-III requie-

re una duración mínima de 6 meses para el diagnóstico de ansiedad generalizada<sup>31</sup>. Así, no es de extrañar la avalancha de demandas judiciales por mala práctica fundamentadas en la falta de información sobre el riesgo de dependencia que se produjo en este país, y que han sido desestimadas recientemente. En contraste, la Comunidad Económica Europea se plantea en la actualidad incluir en los criterios de evaluación de ansiolíticos de una evidencia de eficacia del tratamiento de un mínimo de 6 meses (!) (S. Montgomery, comunicación personal).

Un estado de opinión pública, los medios de comunicación y las actitudes y creencias de algunos líderes de opinión sanitaria e instituciones oficiales, habían determinado la estigmatización de este grupo de fármacos ya antes de la aparición del artículo de Van der Kroef en 1979. En este caso, cabe hablar de dos efectos adicionales: el efecto del predicador y el efecto del chivo expiatorio. El primero, como ya se ha dicho, se refiere a la actitud categórica de algunos líderes de opinión y gestores sanitarios, influida más por creencias que por una sólida documentación científica, y que determina la toma de decisiones políticas. El efecto del chivo expiatorio recoge una expresión que ha sido utilizada por Nino-Murcia<sup>5</sup> para referirse a los problemas de triazolam a nivel mundial, al intentar explicar cómo el consumo del fármaco había sido más influido por una acumulación de datos anecdóticos que por la evidencia científica. Comentaba al respecto la necesidad de estudio del caso desde el punto de vista sociológico y antropológico. No deja de ser curioso que la palabra griega *Pharmakon* signifique precisamente «chivo expiatorio».

#### Historia comercial de la fluoxetina (Prozac®)

La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina con una eficacia similar a la de la imipramina en el tratamiento de la depresión mayor y con escaso número de efectos adversos, que fue comercializado en 1988. En 1990 se publicó un artículo sobre 6 casos de ideación suicida asociados al consumo de esta sustancia<sup>32</sup>. Este artículo fue recogido inmediatamente por los medios de comunicación y uno de los autores apareció varias veces en televisión. Como en otros casos, la prensa abordó el tema desde una perspectiva sensacionalista, sin hacer mención al aspecto anecdótico de los casos, ni a la extensa literatura científica que apoyaba la seguridad del fármaco y al hecho de que no existían diferencias en la aparición de dicho efecto adverso con otros antidepresivos de referencia. Algunos grupos de presión como la Iglesia de la Cienciología solicitaron la retirada del fármaco, y la FDA convocó una comisión para evaluación del producto. Ésta concluyó en octubre de 1991 que la fluoxetina era un fármaco seguro y eficaz y que no requería cambios en su etiquetaje.

Prácticamente de forma paralela, se ha dado un fenómeno en la dirección inversa. En 1990 el semanario *New York Magazine* le dedicó una portada y un artículo extraordinariamente favorable, y el libro de Peter Kramer «Atención al Prozac» se ha convertido en poco tiempo en un best-seller a nivel internacional. Así, la fluoxetina se ha «puesto de moda» en los EE.UU. y después en otros países occidentales. En este caso, los beneficios de la sustancia han sido sobrevalorados apoyándose en información anecdótica, y sugiriendo que prácticamente se trata de un promotor de la felicidad. Esta idea ha sido transmitida desde los medios de comunicación en los EE.UU. y en Europa. Un artículo sobre este tema en el semanario español *Tiempo* (10; 1; 1994) llevaba por título: «Polémica por el fármaco de moda: píldoras de la felicidad.»

#### Historia comercial de la clozapina (Leponex®)

La clozapina es un antipsicótico atípico no selectivo con una historia comercial también atípica, que ha sido revisada recientemente por McKenna y Baley<sup>33</sup>. Los primeros ensayos clínicos fueron efectuados en 1961 con resultados poco esperanzadores. Aunque resulte paradójico, la ausencia de efectos extrapiramidales contribuyó más que la propia falta de eficacia a la relegación del producto. En 1966, y a dosis más elevadas, la clozapina mostró un potente efecto antipsicótico. En 1975 se había comercializado en más de 30 países, y los datos sobre aparición de agranulocitosis eran similares a los de otros antipsicóticos (0,3%). Sin embargo, en ese año se produjeron en el sur de Finlandia 16 casos de agranulocitosis, ocho de ellos letales. La clozapina fue retirada de muchos países y en otros se restringió su uso. El fármaco se convirtió así en un producto de uso marginal, a pesar de su excepcional perfil clínico y de efectos secundarios. En los años ochenta, fue adquiriendo poco a poco un prestigio creciente en círculos restringidos de expertos. En 1988, el proceso culminó al publicarse un estudio en los EE.UU. sobre la eficacia del fármaco en la esquizofrenia refractaria al tratamiento convencional<sup>34</sup>. La revalorización del fármaco ha sido extraordinaria, y hoy día se considera de segunda elección a pesar del riesgo de leucopenia. Paradójicamente, este proceso coincidió en el tiempo con la retirada de la clozapina del mercado español, para ser nuevamente comercializada en 1993 de forma restringida y a un precio 20 veces superior al original. La comercialización del antipsicótico en los EE.UU. y en Gran Bretaña abrió la polémica de los costes en psicofarmacología, debido a los gastos asociados a la realización de hemogramas seriados y al alto precio del producto. David Healey publicó recientemente un interesante análisis crítico sobre los estudios de eficacia publicados en los últimos años<sup>35</sup>. Dado el carácter abierto de los estudios, y al peculiar seguimiento por los controles hemáticos, este autor se plantea la importancia de dos efectos psicosociales en los estudios de eficacia del fármaco publicados en los últimos 5 años: el efecto Hawthorne y el efecto Edipo. Estos dos efectos, como el efecto placebo, condicionan la respuesta en estudios clínicos.

En primer lugar, Healey se plantea la influencia de la motivación de los sujetos del estudio y del personal sobre los resultados obtenidos<sup>35</sup>:

«La combinación de emoción y supervisión continua de resultados puede estar asociada a mayores tasas de respuesta que las obtenidas en la supervisión rutinaria del esquizofrénico crónico... Debe también considerarse la comparación entre clozapina e insulina... el éxito de esta última (en el tratamiento de la esquizofrenia) se debió sobre todo al entusiasmo sobre un nuevo tratamiento revolucionario y a la mejora general de la moral del personal.»

Aunque el autor no lo menciona, se refieren aquí los dos extremos del «efecto Hawthorne»: la influencia de la motivación en los sujetos del estudio por un lado y en el personal investigador por el otro. Este efecto se describió en un estudio sobre productividad laboral en la central de electricidad de Hawthorne (EE.UU.) entre 1927 y 1929<sup>36</sup>. Al igual que el término «placebo», este efecto tiene un carácter multifactorial y requiere una definición operativa. Aunque el entusiasmo y las expectativas contribuyeron de forma marcada al aumento de productividad encontrado en el estudio original, el beneficio tangible ligado a la motivación puede considerarse como el factor fundamental para su uso en farmacología. En el caso de la clozapina, los beneficios para los pa-

cientes se relacionan con un mayor control médico y una supervisión continuada, factores importantes en un grupo de pacientes escasamente atendidos, como los esquizofrénicos crónicos resistentes al tratamiento convencional. En otros ensayos clínicos, el pago a los pacientes o la posibilidad de seguir tratamiento en un centro de prestigio pueden estar relacionados con este efecto.

El segundo efecto psicosocial planteado en el caso de la clozapina es el «efecto Edipo», aunque la aplicación que efectúa Healey es algo confusa, tal vez por la falta de referencia explícita al «efecto Hawthorne» por parte del autor. Tal y como lo describe Shepherd<sup>6</sup>, el efecto Edipo puede aparecer en los estudios de clozapina a causa de la expectativa generada por el propio fármaco en el terapeuta y, de forma secundaria, en el propio paciente. Este fenómeno pudo ser acentuado por la prescripción restringida o la necesidad de importación desde el extranjero anterior a su «segundo lanzamiento» en los años noventa. Posteriormente, se ha producido en este caso un «efecto CNN» menos intenso que en los 2 fármacos anteriores, en relación a una campaña de prensa favorable en los EE.UU. y en Europa que alcanzó su primer cénit en 1992.

### Comentarios

Dado que la estigmatización sobre las benzodiacepinas persiste, es previsible que efectos similares a los descritos en el caso del triazolam (CNN, avestruz, predicador, chivo expiatorio) ocurran en los próximos años con éste y con otros fármacos de la misma familia. Estos fenómenos afectarán con mayor probabilidad a las benzodiacepinas de vida corta y de uso muy extendido. La estigmatización de un fármaco o de un grupo farmacológico también puede dar lugar al «efecto tomate», así denominado por considerarse en Estados Unidos que este vegetal era venenoso hasta finales del siglo XIX. En medicina se refiere al rechazo de un tratamiento de demostrada eficacia clínica según creencias no científicas o a un insuficiente conocimiento sobre su mecanismo de acción<sup>37</sup>. Este efecto ha sido descrito en el caso del tratamiento con electroconvulsivoterapia de la esquizofrenia<sup>38</sup>. Por otra parte, la historia comercial de la fluoxetina es sumamente interesante. Pertenece a un grupo tradicionalmente estigmatizado (psicofármacos), y sufre un «efecto CNN» en relación a la posible inducción de ideas suicidas. A pesar de la influencia de expertos y de grupos de presión, no se puede hablar en este caso de efecto del predicador, pues ésta no llegó a determinar cambios en regulaciones oficiales, aunque sí reuniones de comités de revisión. Un corto tiempo después apareció un «efecto CNN» de signo contrario, que puso de moda al compuesto, aun cuando de nuevo los argumentos empleados son de tipo anecdótico y no científico.

Es previsible la modificación en las pautas de prescripción de fluoxetina en relación a la información de los medios de comunicación y no de la evidencia científica en un futuro. Dicho impacto puede determinar también la atenuación de la estigmatización de los psicofármacos. Por otro lado, la información en los medios de comunicación es preferentemente anecdótica y no científica, por lo que puede darse una nueva inversión del efecto. El previsible punto de mira público en el compuesto y el mayor gasto sanitario asociado al mismo pueden favorecer la aparición del efecto del predicador. Ello haría aconsejable intensificar al máximo la recogida de datos en el medio natural y los estudios a largo plazo de uso de fluoxetina en un futuro inmediato.

La comparación de los 3 fármacos citados es sumamente interesante, sobre todo en lo que respecta al tratamiento del

producto en los medios de comunicación y al posterior desarrollo de un «efecto CNN». De hecho las campañas de prensa parecen fundamentarse en datos anecdóticos aun en el caso de que sean a favor de la evidencia científica, adquieran fácilmente una difusión internacional y pueden seguir un patrón cíclico, que en el caso del triazolam puede trazarse desde hace 15 años. En cada ciclo, la campaña muestra una línea de homogeneidad sorprendente (a favor o en contra del producto), que puede variar entre dos ciclos diferentes, como ha acontecido en el caso de la fluoxetina. Ello justificaría una reticencia de las compañías farmacéuticas a que un producto se sitúe en el punto de mira de la atención pública, aunque sea desde una perspectiva favorable.

La comparación de la historia comercial del triazolam y de la clozapina merecería un estudio detallado. El primero es un fármaco efectivo y con amplios márgenes de seguridad que ha sido prácticamente eliminado del mercado. El segundo es un fármaco eficaz pero con efectos secundarios graves, alto coste y necesidad de múltiples controles, que ha pasado del descrédito al amplio reconocimiento. De hecho, los efectos anteriormente expuestos han motivado, y motivarán previsiblemente en el futuro, cambios drásticos en las pautas de prescripción de todas las familias importantes de psicofármacos (benzodiacepinas, antidepresivos, antipsicóticos).

De modo puramente orientativo, la historia comercial de estos fármacos permite apuntar una serie de conclusiones con respecto a la importancia del estudio de los efectos psicosociales en farmacología:

1. Los aspectos psicosociales desempeñan un papel importante en la prescripción de al menos algunos fármacos, por lo que es necesario que el farmacólogo clínico, el médico y el estudiante se familiaricen con estos efectos y manejen de forma adecuada algunos conceptos claves procedentes de la medicina psicosocial (p. ej., estigma, actitud, información y creencias de salud).
2. Su importancia económica y sanitaria hace necesario un estudio detallado de los mismos, así como su descripción formal y estandarizada.
3. La psicofarmacología es una subdisciplina particularmente vulnerable a los efectos psicosociales.
4. La descripción, el estudio y la comprensión de los efectos psicosociales en farmacología pueden conducir a la formulación de hipótesis y de predicciones testables, siguiendo un modelo histórico y comparativo.
5. La historia comercial de los fármacos puede tener un marcado interés científico para la identificación, descripción y comprensión de la farmacología psicosocial.
6. El estudio de algunos efectos psicosociales puede ser clave en el diseño de campañas de investigación por parte de la industria farmacéutica.
7. Un mejor conocimiento por parte de especialistas y autoridades de estos efectos puede influir marcadamente en su atenuación en el futuro.

### Agradecimiento

Los autores agradecen a Charo Gómez su ayuda en la redacción final del manuscrito.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanz M. Placebos: aspects in medical history and approaches to definition. *Forsch Neurol Psychiatr* 1991; 59: 361-370.
2. Jensen MP, Karoly P. Motivation and expectancy factors in symptom perception: a laboratory study of the placebo effect. *Psychosom Med* 1992; 53: 144-152.

3. Peck C, Coleman G. Implications of placebo theory for clinical research and practice in pain management. *Theor Med* 1991; 12: 247-270.
4. Diwan VK, Eriksson B, Sterky G, Tomson G. Randomization by group in studying the effect of drug information in primary care. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 124-130.
5. Sacristán JA, Soto J, Alanís A. Complacency bias in clinical trials. *Lancet* 1992; 340: 375.
6. Shepherd M. The neuroleptics and the Oedipus Effect. *J Psychopharmacol* 1990; 4: 131-135.
7. Lasagna L. The Halcion story: trial by media. *Lancet* 1980; 1: 1.815-1.816.
8. Nino-Murcia G. En: Discussion: new epidemiological findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatr* 1992; 53 Supl: 40-41.
9. Lasagna L. Cost containment and Pharmaceuticals: Issues for future research. Introductory remarks. *Pharmacoeconomics* 1992; 1 Supl 1: 8.
10. Jonas JM, Coleman BS, Sheridan AQ, Kalinske RW. Comparative clinical profiles of triazolam versus other shorter-acting hypnotics. *J Clin Psychiatr* 1992; 53 Supl: 19-31.
11. Rothschild AJ. Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Supl: 10-17.
12. Van der Kroef C. Reactions to triazolam [carta]. *Lancet* 1979; 2: 256.
13. Ministerio de Sanidad y Consumo: Guía farmacológica para la asistencia primaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1987; 122.
14. Walsh JK, Engelhart CL. Trends in the pharmacologic treatment of insomnia. *J Clin Psychiatr* 1992; 53 Supl: 10-17.
15. Wysowski DK, Baum C. Outpatient use of prescription sedative-hypnotic drugs in the United States, 1970 through 1989. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1.779-1.783.
16. Farid BT, Bulto M. Benzodiazepine prescribing [carta]. *Lancet* 1989; 2: 917.
17. Balter MB, Uhlenluth EH. The beneficial and adverse effects of hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Supl: 16-23.
18. Balter MB, Uhlenluth EH. New epidemiological findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatr* 1992; 53: 34-39.
19. Dement WC. The proper use of sleeping pills in the primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Supl: 50-56.
20. Kales A, Scharf MB, Kales JD. Rebound insomnia: a new clinical syndrome. *Science* 1978; 201: 1.039-1.041.
21. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Early morning insomnia with short-acting benzodiazepines. *Science* 1983; 220: 95-97.
22. Ellenberg JH, Nelson KB. Sample selection and the natural history of disease. Studies of febrile seizures. *JAMA* 1980; 243: 1.337.
23. Baldessarini RJ, Finklestein S, Arana GW. Predictive power of diagnostic tests. En: Flach F, editor. *Psychobiology and psychopharmacology*. Nueva York: Norton, 1988; 175-189.
24. Adam K, Oswald I. Unpublished manufacturers research unfavourable. *Br Med J* 1993; 306: 1.475-1.476.
25. Dinan TG, Leonard BE. Triazolam. As safe as other benzodiazepines. *Br Med J* 1993; 306: 1.475.
26. Dunlop D. The use and abuse of psychotropic drugs. *Proc R Soc Med* 1970; 63: 1.279-1.282.
27. Rosekind MR. The epidemiology and occurrence of insomnia. *J Clin Psychiatr* 1992; 53 Supl: 4-6.
28. Regier DA, Farmer ME, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: The Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990; 24 Supl: 3-14.
29. Bury M, Gabe J. A sociological view of tranquillizer dependence: Challenges and responses. En: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, editores. *Benzodiazepines: Current concepts*. Chichester: Wiley, 1990; 211-225.
30. Weintraub M, Singh S, Byrne L, Maharaj K, Guttmacher L. Consequences of the 1989 New York State triplicate benzodiazepine prescription regulations. *JAMA* 1991; 226: 2.392-2.397.
31. American Psychiatric Association: Manual de diagnóstico estadístico 3.<sup>a</sup> ed. DSM-III-R. Barcelona: Masson, 1989.
32. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatr* 1990; 147: 207-210.
33. McKenna PJ, Baillie PE. The strange story of clozapine. *Br J Psychiatr* 1993; 162: 32-37.
34. Kane K, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison versus chlorpromazine and benztropine. *Arch Gen Psych* 1988; 45: 789-796.
35. Healey D. Psychopharmacology and ethics of resource allocation. *Br J Psychiatr* 1993; 162: 38-42.
36. Gregory L. *The Oxford companion to the mind*. Nueva York: Oxford University Press, 1987; 303.
37. Goodwin JS, Goodwin JL. The tomato effect: rejection of highly efficacious therapies. *JAMA* 1984; 251: 2.387-2.390.
38. Hertzman M. ECT and neuroleptics as primary treatment for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 217-220.