

El placebo en la cirugía urológica

Plata Salazar, Mauricio
Urólogo Fundación Santa Fé de Bogotá
Bogotá Colombia
Mail: mail@mauricioplata.com

Resumen

El efecto placebo y la utilidad de experimentación clínica con placebos son continuo debate en el ámbito epidemiológico y bioético. En cirugía aun mas cuando la utilización de un placebo puede no ser tan inocuo. Esta revisión invita a reflexionar sobre la escasa experimentación clínica en cirugía y los bajos estándares con los que son adoptados procedimientos quirúrgicos y tecnología médica específicamente en urología pero también sobre el papel del placebo o cirugía ficticia en las patologías quirúrgicas urológicas y describe algunos lineamientos si es justificado usarlos.

Palabras clave: Placebo, cirugía ficticia, Experimentos clínicos aleatorizados.

Abstract

The Placebo Effect and the utility of placebo controlled clinical trials are constantly being debated in the bioethical an epidemiologic environment. The use of placebo during surgical procedures is even more controversial, because its use may not be as harmless as one thinks. This revision is intended for us to think about the lack of clinical trials on surgical topics and the low standards applied to evaluate new surgical techniques or medical advances specifically in Urology and about the role of placebo or fictitious surgery in some urological pathologies and describes some steps to follow when their use might be needed.

Key words: Placebo, Sham surgery, Randomized clinical trials.

El término placebo consiste en el uso deliberado de cualquier sustancia inerte para la evaluación de la eficacia de tratamientos, con el objetivo de estimar la magnitud del efecto del tratamiento nuevo o experimental. El efecto placebo se define como cualquier efecto atribuible a una pastilla, poción o procedimiento pero no a sus propiedades farmacodinámicas o propiedades específicas.

Es importante resaltar que el simple hecho de ser observado como ocurre en la experimentación clínica conlleva a una inducción de respuestas terapéuticas. Tener esto en cuenta es de suma importancia pues hace que la medición de la respuesta a una intervención terapéutica no fuera real. El hecho de participar en un estudio clínico, la actitud del grupo de investigación, las conversaciones con otros sujetos del estudio tienen un efecto profundo en inducir respuestas terapéuticas. Allí nace la importancia de cuantificar el efecto placebo para determinar la efectividad de una inter-

vención. Como consecuencia, los placebos son utilizados en los experimentos clínicos para controlar este efecto, teniendo así un grupo de comparación similar en cuanto a todas las características pero que no reciba la intervención en estudio. Es importante también, que el sujeto ni el investigador sepan que tipo de intervención esta siendo administrada.

Blackwell y colaboradores, ilustraron muy bien este ejemplo en una población de 56 estudiantes de medicina en los cuales se evaluó el efecto estimulante o sedativo de una medicación, sin embargo el medicamento era un placebo. Encontró una respuesta relacionada a la "medicación" del 30%. El color de las cápsulas y el número también marcaron una diferencia en cuanto al efecto

Para la cirugía, el efecto placebo puede definirse como la diferencia entre el efecto actual de la cirugía y el efecto específico del procedimiento. Se calcula que el efecto placebo de los procedimientos quirúrgicos pueda estar en el orden del 35-50% igual que para las intervenciones médicas. Esto quiere decir que hasta una tercera parte de los resultados de una cirugía pueden deberse a este efecto. Además de la cirugía, el ambiente del hospital, la cicatriz y otros factores, se han asociado a aumento de este efecto. El efecto placebo dado por la personalidad del cirujano también ha sido analizado. Los resultados de un cirujano "entusiasta" pueden ser mejores que los que obtiene un cirujano "escéptico" Esto fue cuantificado por Beecher hace mas de 50 años, quien encontró que cuando un procedimiento no tiene efectos específicos el entusiasta obtiene mejores resultados.

Esta es una situación preocupante sobre todo cuando la introducción de biotecnología en el área quirúrgica muchas veces no sigue los mismos estándares de investigación y de regulación de la investigación biomédica en el área farmacéutica. Se calcula que solo el 7% de los diseños de investigación usados en cirugía son experimentos clínicos aleatorizados. El aceptar el empirismo como método científico y el atribuir el conocimiento científico a la experiencia, han sido los fundamentos en el área quirúrgica para adoptar algún tipo de procedimiento. Esto conlleva a que muchas

técnicas quirúrgicas sean incorporadas en la practica médica con estudios de menor rigor epidemiológico que los usados para intervenciones farmacológicas y así los resultados falsos positivos de intervenciones son incluidos muchas veces como estándares de practica. En nuestra formación seguramente lo vivimos muchas veces. En un ambiente jerárquico, los superiores en rango (jefes de servicio, instructores e inclusive residentes mayores) definían de manera autoritaria basados en tradición oral y posiblemente experiencias previas, como debía ser manejado algún caso en particular.

De manera que esto implicaría que cada vez que se evaluara una nueva tecnología y se quisiera mirar su efecto real, deba evaluarse con la estrategia de investigación mas fuerte en cuanto a diseño, es decir el experimento clínico aleatorizado.

La utilización de un placebo en general esta indicado cuando se quiere medir el verdadero efecto del tratamiento experimental. Sin embargo existen cuestionamientos éticos para su utilización pues en ciertas patologías no es justificable usarlos sobretodo si se conoce que la terapia "tradicional" por la simple lógica biológica y por la certeza del paso del tiempo, ha funcionado. Es difícil encontrar a alguien que se le ocurriría utilizar un placebo para comparar la efectividad de un nuevo antibiótico en una pielonefritis aguda. Seguramente la estrategia ideal seria comparar la nueva medicación con una de las alternativas disponibles considerada como la mas efectiva. Sin embargo lo contrario también es válido. Son múltiples las intervenciones usadas en el pasado que han sido abandonadas porque simplemente al compararlas de manera aleatoria con un placebo, no han demostrado ser mas efectivas que este. Existen ejemplos históricos en medicina de procedimientos utilizados por mucho tiempo y luego abandonados cuando se ha demostrado su ineficacia o inclusive daño. La nefropexia para el "riñón flotante" o laparotomía para la tuberculosis con el fin de que la entrada de "aire" a la cavidad peritoneal curara la enfermedad son algunos ejemplos. Sin embargo, el ejemplo clásico de este fenómeno es el uso de la ligadura de la arteria mamaria interna para el tratamiento de la angina de pecho, técnica

sugerida por Fieschi en 1939. Esta fue una técnica muy popular a mediados del siglo XX. Dos experimentos clínicos aleatorizados en los cuales se sometían un grupo de pacientes a la intervención y el otro grupo a intervención placebo (incisión en piel) fueron necesarios para demostrar su falta de efectividad. De hecho llamo la atención que un paciente en el grupo placebo, mejoró sus síntomas.

Sin embargo, el placebo en una intervención quirúrgica y un placebo en una intervención farmacológica son diferentes ya que en este último, el placebo es una sustancia inerte y no conlleva ningún riesgo para el paciente mientras que la cirugía placebo puede tener riesgos. La operación ficticia o cirugía placebo implica someter al individuo a todo el proceso de preparación para la intervención incluyendo la evaluación previa, exámenes preoperatorios, anestesia durante el procedimiento e inclusive la incisión quirúrgica pero no el procedimiento específico.

Existen ejemplos de cirugía placebo en medicina. El trasplante de células de sustancia negra fetal para el tratamiento del Parkinson ha sido analizado a través de experimentos clínicos aleatorizados, controlados con un brazo de cirugía placebo. En ortopedia también existen ejemplos en cirugía artroscópica de rodilla. En urología hay experimentos que han incluido un brazo de cirugía placebo, la gran mayoría para evaluar la efectividad de una terapia novedosa para el tratamiento del crecimiento benigno de la próstata y los síntomas que este genera. Bdesha y colaboradores, realizan un experimento clínico en pacientes con síntomas urinarios por crecimiento prostático candidatos para una prostatectomía y los aleatorizan a tratamiento con microondas o a cirugía placebo ofreciendo la opción al grupo placebo de ser llevados a prostatectomía convencional o tratamiento con microondas posteriormente. De los pacientes que reciben la cirugía placebo, el 50% se sentían mejor en cuanto a sus síntomas urinarios después de la intervención. Otros autores utilizando también terapia con microondas comparada con cirugía placebo reportan hallazgos similares.

Otras técnicas como la ablación con aguja transuretral (TUNA) han sido evaluadas

comparándose con cirugía placebo. Leskinen en un grupo de 33 pacientes con prostatitis crónica categoría III de la clasificación de NIH fueron aleatorizados a TUNA o a cirugía placebo. Nuevamente los pacientes en el grupo placebo mejoran al igual que los pacientes en el grupo de tratamiento en cuanto a parámetros subjetivos como el IPSS u objetivos como flujometría.

El argumento de aquellos a favor de la cirugía placebo radica en el beneficio global para la sociedad con los resultados de un estudio de estas características pues se evitaría realizar muchas intervenciones inefectivas. En otras palabras el riesgo en unos pocos salvaría en teoría a muchos otros lo cual según el contexto en el que se mire puede ser moralmente aceptable. Thompson describe criterios específicos en los cuales esta posición puede ser justificada. 1. Un grupo específico debe estar a riesgo de daño por el evento (exposición a cirugía "novedosa"). 2. Experimentos que tienen controles ficticios de cirugía involucran únicamente sujetos con la condición médica en cuestión. 3. Los controles ficticios son empleados en un subgrupo de pacientes que son candidatos para la intervención "novedosa". 4. El riesgo igual existe así no se utilicen controles placebo en cirugía a pues igual el tratamiento "novedoso" ya fue o será introducido igualmente. Por último un adecuado diseño y estudio adecuadamente ejecutado que tenga unos estándares científicos y éticos justificará la utilización de un placebo.

Por otro lado, el objetivo final de la investigación con seres humanos busca el avance del conocimiento médico sin comprometer el bienestar y la integridad de los sujetos que participan en el proceso. Aquellos en contra de la cirugía placebo argumentan que uno de los pilares de la ética médica es el de beneficencia y no maleficencia y que una cirugía placebo sería una violación a los derechos en investigación en seres humanos

Por esta razón para evitar el riesgo de una cirugía placebo se podría escoger un diseño de investigación diferente como un estudio observacional de tipo cohorte o casos y controles. La ventaja del experimento clínico aleatorizado, radica en el control de factores de confusión

conocidos y también desconocidos lo cual lo hace la mejor opción en cuanto a diseño. Si existe una terapia estándar, esta debe ser la comparación de cualquier terapia novedosa. Si esta no existe o si no hay una terapia estándar aceptada, el experimento clínico que incluya un brazo con cirugía placebo, puede ser justificado siempre y cuando se tengan en cuenta una adecuada evaluación de la pertinencia y de los riesgos.

Dejar la responsabilidad en manos del cirujano no es aceptable razón por la cual en diferentes lugares del mundo existen asociaciones encargadas de evaluar la experimentación clínica de los procedimientos. En el Reino Unido esta evaluación la hace el instituto nacional de excelencia clínica NICE www.nice.org.uk. En Australia lo hace el registro de eficacia y seguridad de nuevas procedimientos intervencionistas AERNIP-S www.surgeons.org/asernip-s/ que hace parte del Colegio Australiano de Cirujanos.

La asociación médica Americana ha definido unos criterios básicos para la utilización de placebos en cirugía como son:

1. No otro diseño de investigación nos puede proporcionar las respuestas que queremos contestar con un experimento clínico y un control con placebo.
2. Particular cuidado en la aplicación del consentimiento informado. Explicar amplia y explícitamente riesgos, así como las diferencias en los tratamientos en cada uno de los brazos del estudio
3. El uso de controles placebo en cirugía puede ser justificado cuando una terapia aceptada y en uso esta evaluando su efectividad. No esta justificado cuando se quiere determinar la efectividad de una terapia novedosa
4. Cuando una terapia quirúrgica se esta introduciendo en la practica y no existe una opción quirúrgica previa para comparar

Pareciera entonces que los estándares éticos van en contravía con los estándares de diseño, sin embargo un balance entre los riesgos y beneficios de cada caso en particular con

una adecuada justificación metodológica en cuanto a pertinencia y una juiciosa evaluación por un comité de ética permitirían determinar la pertinencia de una cirugía placebo.

Bibliografía

1. Wolf S. Pharmacology of placebos. *Pharmacol rev* 11: 689, 1959
2. Blackwell B, Bloomfield SS, Buncher CR. Demonstration to medical students of placebo responses and non-drug factors. *Lancet* 10;1(7763):1279-82, 1972
3. Johnson, Alan G. Surgery as a placebo. *Lancet*. 344(8930):1140-1142, October 22, 1994.
4. Beecher HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *JAMA* 1961; 176: 1102d-1107
5. Reeves B. High-technology assessment in surgery. *Lancet* 1999; 353 (Suppl 1): 513d515
6. Cobb L.A and others: Evaluation of internal-Mammary-artery Ligation by double blind technic: *N eng J med* 260;1115,1958
7. Freeman TB, Vaulter DE, Leaverton PE, Godbold JH, Hauser RA, Goetz CG, Olanow CW. Use of placebo surgery in controlled trials of a cellular-based therapy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 988d992
8. Olanow CW. Transplantation for Parkinson's disease: pros, cons, and wheredo we go from here? *Mov Disord* 2002;17(S5):S15.
9. Moseley JB, Omalley K, Petersen NJ, et al: A controlled trial of arthroscopic surgery for arthrosocopic surgery of the knee. *N eng J med* 2002, 347: 81-8
10. Bdesha A S, Bunce C J, Kelleher J P, Snell M E et al. Transurethral microwave treatment for benign prostatic hypertrophy: a randomised controlled clinical trial. *BMJ* 1993,306:1293-6
11. Albala DM, Fulmer BR, Turk TM, Koleski F, Andriole G, Davis BE, Eure GR, Kabalin JN, Lingeman JE, Nuzzarello J, Sundaram C. Office-based transurethral microwave thermotherapy using the TherMatrix TMx-2000. *J Endourol*. 2002 Feb;16(1):57-61.
12. Aaltomaa S, Ala-Opas M. The effect of transurethral needle ablation on symptoms of chronic pelvic pain syndrome—a pilot study. *Scand J Urol Nephrol*. 2001 Apr;35(2):127-31.
13. Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis-specific assessment questionnaires. *J Urol* 1996; 155: 1950-5.
14. De la Rosette JJ, de Wildt MJ, Alivizatos G, Froeling FM, Debruyne FM. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) in benign prostatic hyperplasia: placebo versus TUMT. *Urology*. 1994 Jul;44(1):58-63
15. Blute ML, Patterson DE, Segura JW, Tomera KM, Hellstein DK. Transurethral microwave thermotherapy v sham treatment: double-blind randomized study. *J Endourol*. 1996 Dec;10(6):565-73.
16. Meier AH, Ambergen AW. Localized hyperthermia versus the sham procedure in obstructive benign hyperplasia of the prostate: a prospective randomized study. *J Urol*. 1994 Jun;151(6):1657-8.
17. Zerbib M, Steg A, Conquy S, Martinache PR, Flam TA, Debre B. Localized hyperthermia versus the sham

- procedure in obstructive benign hyperplasia of the prostate: a prospective randomized study. *J Urol.* 1992 Apr;147(4):1048-52.
18. Leskinen MJ, Kilponen A, Lukkarinen O, Tammela TL.
 19. Transurethral needle ablation for the treatment of chronic pelvic pain syndrome (category III prostatitis): a randomized, sham-controlled study. *Urology.* 2002 Aug;60(2):300-4.
 20. Thomson JJ. The trolley problem. In: Thomson JJ. *The Realm of Rights.* Cambridge: Harvard University Press, 1990:176-204.
 21. Macklin R. The ethical problems with sham surgery in clinical research. *N Engl J Med* 1999;341:992-6.
 22. London AJ, Kadane JB. Placebos that harm: sham surgery controls in clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2002;11:413-27.
 23. Weijer C. Comment: I need a placebo like I need a hole in the head. *J Law Med Ethics* 2002;30:69-72.
 24. Clark PA. Placebo surgery for Parkinson's disease: do the benefits outweigh the risks? *J Law Med Ethics* 2002;30:58-68.
 25. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/8425.html>