

REPASANDO EN AP

Representación de pacientes ancianos en ensayos clínicos. Revisión bibliográfica

Rubio López JM

*Médico de Familia. Martos (Jaén)
Unidad de Residencias Jaén-Jaén Sur
Servicio Andaluz de Salud*

CORRESPONDENCIA

Juan M^a Rubio López
E-mail: juan.maria.rubio.lopez@gmail.com

Recibido el 24-02-2020; aceptado para publicación el 26-06-2020
Med fam Andal. 2020; 3: 175-181

INTRODUCCIÓN

Los pacientes ancianos no son objeto de representación en Ensayos Clínicos (EC) en la mayoría de las ocasiones, idea que nos hace reflexionar porque gran parte del gasto farmacéutico de un país es generado por la población anciana. Se consume un porcentaje considerable de medicamentos, tanto en cantidad como en diversidad. De hecho, no son pocos los pacientes con patologías crónicas que están recibiendo medicamentos durante mucho tiempo. Una idea que hemos de manejar con respecto es la inercia terapéutica (capacidad de no modificar un tratamiento prescrito para una patología concreta) llevada a cabo por el médico es alta. De modo que tenemos prescripciones que son arrastradas en el tiempo con poca evidencia científica. En la práctica médica habitual existen diversos programas o algoritmos para la desprescripción (como pueden ser los Criterios Beers¹⁷, que han sido actualizados en el año 2020) que raramente son contemplados por el médico responsable.

Considerando al paciente como un modelo complejo, plurimedcado y generador de gran gasto farmacéutico, está pobremente representado en los ensayos clínicos precomercialización.

No está claro a día de hoy si puede ser comparable un modelo prescriptor de una población

añosa con una no añosa. Otro dato que debe tenerse en cuenta es que la gran parte de medicamentos que usamos a día de hoy en nuestras consultas, no tenemos evidencia suficiente sobre su aplicación en la población anciana.

Un tema fundamental que se debatirá en esta revisión bibliográfica es la frecuencia de patología cardiovascular, muy frecuente en el paciente anciano. En cuanto a otra patología de elevada prevalencia como es el EPOC no hemos de olvidar que las recientes guías GesEPOC excluyeron a los pacientes mayores de 80 años.

Antes de comenzar el tema, se puede hablar para contextualizar de ageismo o edadismo (no aplicar medios diagnósticos o terapéuticos en un paciente que pudiera beneficiarse de ellos, atendiendo exclusivamente a su edad avanzada). En cuanto al ageismo, Levy et al, nos muestran que las actitudes de ageismo disminuyen la vida de un paciente unos 8 años, el fundamento de este, por el stress cardiovascular, así como el trato con actitudes negativas¹.

Las ideas que pueden surgir a priori de su pobre representación en EC

pueden ser de diversa índole, como trasfondo se debe de tener en cuenta su baja tasa de éxito

en alcanzar objetivos planteados al inicio del ensayo y otros pueden ser: mortalidad, tiempo de supervivencia y unos criterios de inclusión muy estrictos. Otros datos a tener en cuenta para el desarrollo de un EC: niveles farmacológicos, su alta comorbilidad, su situación de fragilidad, su estado basal o su situación de discapacidad. Otro efecto a tener en cuenta es alta tasa de eventos adversos, así como su alta sensibilidad a estos. Los motivos de esta baja representación pueden ser éticos o legales. Otras motivaciones para la inclusión o no en un EC pueden ser su capacidad o discapacidad para proporcionar un consentimiento informado.

OBJETIVOS

Es muy importante tener en cuenta y asegurar la representación de las personas mayores en los ensayos clínicos. De la misma manera, teniendo en cuenta que la mayoría de las prescripciones son en pacientes ancianos estos deben de ser más estudiados. El objetivo de esta revisión es:

1. ¿Han sido probados en pacientes ancianos?
2. ¿Han demostrado eficacia en pacientes ancianos?
3. ¿Están representados los ancianos en los ensayos clínicos necesarios para la comercialización de los fármacos?
4. Cómo se puede mejorar la presencia de ancianos en ensayos clínicos.
5. ¿Son los datos extrapolables de los ensayos clínicos a la población mayor?
6. ¿Debo de dar un medicamento que no ha sido probado en un anciano?

METODOLOGIA

Otro argumento que debe de ser tratado de forma preliminar para entender el contexto es la definición de paciente geriátrico para el EC. Esta definición lleva intrínsecos algunos conceptos; como son la edad (existe una clasificación de la

población anciana en cuanto a su edad¹; (Young Old: de los 65 a los 74. Middle Old; de los 75 años a los 84 años y Old Old: de los 85 años en adelante) el género (masculino o femenino¹), la fragilidad (la cual debe de ser ampliamente representada en los estudios), el número de medicamentos prescritos (se habla de 6 o más al mismo tiempo) y los posibles criterios de exclusión (se debe de dar una amplia lista de estos, así como la justificación de cada uno). El paciente anciano como persona vulnerable (incapaz de proteger sus propios intereses) debe de tener una protección especial, que está regulada de diversas formas a la hora de participar en un EC.

Para la elaboración de esta revisión, se han usado los siguientes buscadores, MEDLINE, PUBMED, EMBASE, TRIP DATA BASE, PROSPERO, CLINICAL TRIALS GOV, PICO SEARCH COCHRANE (i). (De esta manera, se pueden ver las palabras clave, así como los criterios de inclusión). Los años límite para la revisión que se han introducido en la acotación de dichos buscadores han sido año (últimos 5 años), revisión sistemática, acceso gratuito, no se ha usado el idioma como límite, aunque solo se han obtenido resultados en inglés. Para la elaboración de dicha revisión se han usado criterios PRISMA adaptados por Joana Brigs Institute, (University of Adelaide, Australia). Las notas bibliográficas están en base a norma Vancouver.

RESULTADOS

Respecto a los artículos encontrados según la bibliografía y el protocolo que hemos redactado, los podemos clasificar en temáticas: sobre aspectos éticos, sobre fármacos (por su incidencia y su relevancia se hablará de patología cardiovascular y colesterol) y algunos ejemplos. El tema que en esta revisión nos compete, ha sido fuente de estudio en otras ocasiones y es un aspecto para tener muy en cuenta como se mostrará en adelante.

El paciente anciano consume gran cantidad de fármacos. Y lo más importante es que estos fármacos no han sido probados en ellos³. Son

¹ También existe una baja representación de mujeres en los EC. La discusión de este debe de abordarse bajo una perspectiva sexo-genero, tema que se escapa a dicha revisión.

pacientes con necesidades complejas y que necesitan una atención exhaustiva e integral, de esta manera nos encontramos con un acúmulo de procesos crónicos, una comorbilidad y una pluripatología, son aspectos que deben considerarse durante la atención médica. Todo ello debe de ser visto bajo un punto de vista epidemiológico, estamos en una transición epidemiológica y demográfica.

A nivel de la Unión Europea y de todo el ámbito científico, existen, reglas, normas, procedimientos, además de leyes que regulan la protección del paciente anciano.

Existe un Reglamento a nivel Europeo que nos indica la norma existente sobre el tema que estamos tratando⁴. El cual nos dice; *que con el fin de mejorar los tratamientos disponibles para los grupos vulnerables, como las personas de salud delicada o de edad avanzada, las personas que padecen múltiples afecciones crónicas y las que sufren trastornos de salud mental, los medicamentos que puedan ser portadores de un valor clínico importante deben de ser investigados de forma exhaustiva y adecuada por sus efectos en estos grupos específicos, también en lo que atañe a los requisitos correspondientes a sus características específicas y a la protección de la salud y bienestar de los sujetos de ensayo pertenecientes a dichos grupos.* En este documento también nos habla sobre el consentimiento informado; *Las personas que no están en condiciones de dar su consentimiento a un ensayo clínico (EC) han de recibir una protección especial. Las personas de estos grupos no podrán participar en ensayos clínicos cuando sea posible obtener los mismos resultados con personas en condiciones distintas de dar su consentimiento.*

En los EEUU existen unas guías⁵ para recomendación a la industria, la cual habla de la debida representación en los ancianos en EC. Estas guías nos indican que se debe asegurar su representación por distintos cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y por los cambios psicológicos relacionados con la edad. Además, entre otros muchos datos nos habla de la elevada tasa de efectos adversos en esta población debido a la pluripatología que ellos pueden presentar. Las áreas en las cuales están menos representados los ancianos en los distintos EC publicados hasta ahora son en Cardiología y en Oncología⁶. Hasta este punto hemos hablado de la legislación vigente en la comunidad científica para el estudio de pacientes ancianos en los EC.

Existen numerosas causas por las que los ancianos son excluidos de los EC⁷, y existen datos de que se produce tal exclusión. Un ejemplo es que sólo una minoría de pacientes mayores dados de alta de hospitales de cuidados agudos con el diagnóstico principal de insuficiencia cardíaca cumple los criterios de inscripción para ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca⁸. Otros datos de los cuales nos habla este artículo son de los datos obtenidos de una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre el cáncer, la cual informó que solo se incluyó entre un cuarto y un tercio de los pacientes mayores potencialmente elegibles⁹. En la bibliografía publicada hasta el año 2012, sólo se disponía de un 2 % de EC publicados que fuesen descritos para la población anciana.

Las causas por las que no son incluidos son múltiples: la heterogeneidad de esta población, la falta de apoyo del cuidador, la mayor necesidad de tiempo para la realización de las entrevistas es entre otras la justificación. Como se expondrá más adelante, todas ellas tienen posibles soluciones, aunque son poco alentadoras.

No se debe de olvidar que los ensayos patrocinados por la industria persiguen la aprobación de un medicamento y para ello necesitan un grado de alta eficacia y la máxima validez interna, considerando éstas más importantes que efectividad y seguridad.

Los criterios de inclusión en EC no abordan la comorbilidad, ni cómo medirla (aunque si existen formas, CHARLSON¹⁸, PROFUND¹⁹ que son índices de comorbilidad ampliamente validados en nuestro medio), ni se determinan los efectos del uso de múltiples medicamentos, todo ello también representa un problema a tener en cuenta. Del mismo modo en todos los EC que hay publicados no todas las patologías tienen la misma representación, de todas ellas las más frecuentes con intención de analizar fueron: en materias de oftalmología, sistema circulatorio y sistema musculo esquelético¹⁰. Tras un análisis de sensibilidad se concluyó que no fueron superiores estos EC respecto a otros teniendo en cuenta la edad como única variable.

La enfermedad cardiovascular (ECV), es la mayor causa de muerte y discapacidad en adultos. Hasta hace unos años, la enfermedad cardiovascular ha sido considerada por la enfermedad del

hombre y el cáncer como la enfermedad de la mujer. A día de hoy se sabe que esto no es así y así lo demuestran los EC que se han realizado, no existe una predominancia de la patología en cuanto al sexo.

Como ejemplos concretos del asunto que se debate podemos hablar de la Prevención Primaria de Enfermedad Cardiovascular (ECV) con estatinas¹¹. Otros estudios también hablan de este tema¹², en ellos se demuestra de una manera o de otra la bajada de eventos cardiovasculares, pero existe menos evidencia en pacientes añosos (mayores de 75 años), y existe menor evidencia aún en prevención primaria.

Para los cálculos de riesgo cardiovascular se usan fórmulas ampliamente validadas en nuestro medio como pueden ser REGICOR o SCORE. Hasta hace unos años el objetivo LDL solía ser la piedra angular (se puede consultar una tabla modelo en la siguiente dirección web; <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>). Dichas tablas de riesgo presentan algunos inconvenientes, como pueden ser el límite de edad o la raza (no todas las tablas usan los mismos valores de corte ni las mismas variables) y la distinta presencia de comorbilidad (se consideran distintas como Hipertensión Arterial, Diabetes). Se representa una tabla de elaboración propia donde se resumen las principales variables de interés en cada modelo de medida del riesgo CDV.

Bajar el LDL en el paciente anciano no es nada fácil. La cuestión es porque hay una variabilidad en la dinámica y en la biodisponibilidad. No olvidemos que se hace énfasis en este valor (colesterol LDL) por ser un factor modificable. No obstante además de un mero porcentaje de Riesgo Relativo, la idea que hemos de adquirir es que a más riesgo se obtiene más beneficio con intervenciones más discretas.

Un dato que nos debe llamar a la atención que se nombra en este artículo¹¹ es que si los datos fuesen extrapolables, los datos obtenidos de los EC en adultos se pueden prevenir unos 105000 eventos cardiovasculares en EEUU.

Hasta el día de hoy los ancianos han sido bajamente representados en los EC con estatinas, para ello se muestra una tabla de elaboración propia, donde se representa la edad media de

los sujetos incluidos en estudios de prevención primaria con estatinas.

Ya se ha nombrado en este texto que la ECV es muy prevalente en ancianos, pero podemos resaltarla apuntando que su incidencia es aún mayor en mayores de 80 años y en aquellos con multimorbilidad. La multimorbilidad más frecuente en la población geriátrica es: Hipertensión Arterial, Enfermedad Vascular, Demencia, Artritis, Depresión, Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico¹². Está probada la eficacia en menores de 75 años y existen datos que avalan esta evidencia, en mayores de esta edad no es así. Aunque la evidencia obtenida por dichos estudios puede ser controvertida si atendemos a su diseño.

Los diseños de estos estudios no están probados para mayores de 80 años, y menos aún que además tengan asociado un Síndrome de Fragilidad, que estén polimedicados o que tengan un deterioro cognitivo. A plan de futuro se señala que, para dar un medicamento para dislipemia en ancianos, este debe de estar basado en la población real de estos de modo que se mejore de manera notable su validez externa.

En cuanto al uso de estatinas este no es inocuo, existen efectos secundarios graves, como tales pueden ser; los síntomas musculares (miopatía asociado a estatinas), deterioro cognitivo (Revisión Cochrane)²⁰ ese incluso una mayor incidencia de Diabetes Mellitus.

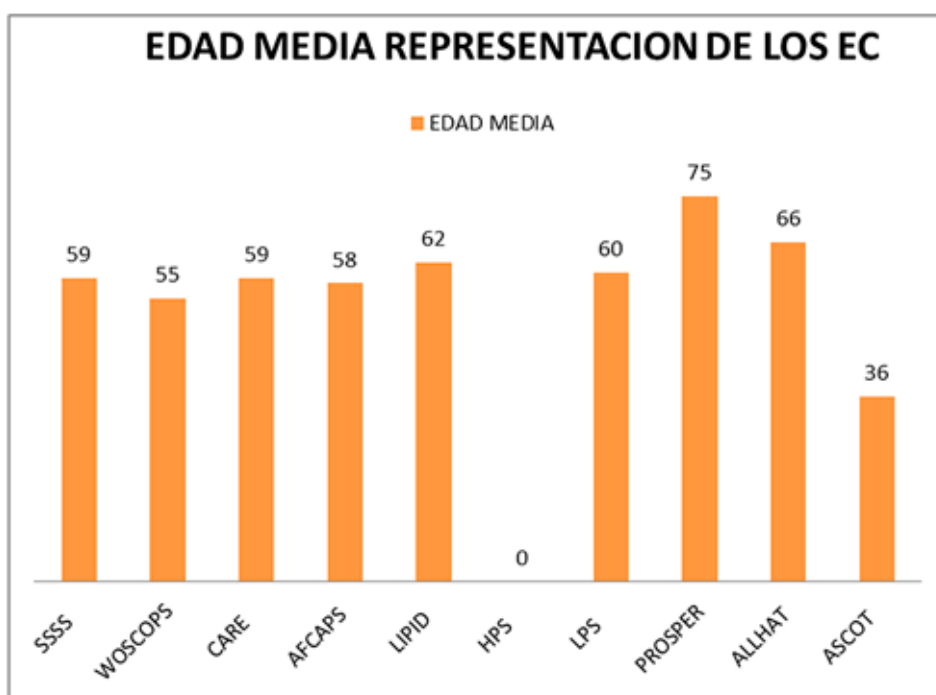
La evidencia adquirida de los EC que se han realizado, del modo que estamos hablando, no es extrapolable a población anciana ni a pacientes frágiles, como tampoco a pacientes con polifarmacia. Normalmente los EC están diseñados para el tratamiento o identificación de una única causa, los criterios de inclusión son estrictos y la eficiencia del estudio se basa en demostrar el éxito del producto en cuestión.

En la estrategia de Seguridad del Paciente se debaten y se intenta evitar y eliminar en cuando sea posible la iatrogenia. La población anciana por motivos de Inercia Terapéutica y otros que ya se han mencionado tiene un especial interés en esta. Existen numerosos efectos secundarios en esta población y es inexorable hablar de ellos como causa de las interacciones medicamentosas¹⁴.

Tabla

	EDAD MAX	DIABETES	COLESTEROL	HTA	TABACO	SEXO
FRAMINGHAM	74	SI	TOTAL Y HDL	HVI	SI	SI
SCORE	65	NO	TOTAL Y HDL	SI	SI	SI
REGICOR	74	SI	ídem	SI	SI	SI

Figura



La fragilidad y la discapacidad son factores de riesgo para la presentación de múltiples eventos adversos además de la admisión en Residencia de Ancianos. Todos ellos incrementan la frecuencia de eventos adversos en un paciente anciano.

Otro término de importante estudio en este tema es el de Envejecimiento Funcional¹⁵. La progresión del envejecimiento funcional es la base del agotamiento fenotípico y la resiliencia del envejecimiento biológico. Este término se ha identificado en el contexto de identificar posibles

efectos secundarios graves tras tratamientos agresivos, tanto médicos como quirúrgicos. Hoy en día se soportan intervenciones y actuaciones más agresivas por una mejor técnica.

En el estudio PREDICT¹⁶ se habla de los efectos, consecuencias y soluciones que ha tenido la baja representación de los ancianos en los EC. Los motivos de su baja representación se pueden decir que han sido; el ageismo, la diversidad de edad (aporta diferentes resultados), la baja concienciación de ventajas y desventajas de

la participación de estos en EC (beneficios de la asistencia, altruismo, seguimiento) y la poca confianza han sido como punto clave en la escasa participación. Otras variables son la escasez de información, la inadecuación de un consentimiento informado y falsa protección. Dicho estudio también habla de que los paciente ancianos tienen derecho al correcto tratamiento basado en la evidencia, que se debe de promover la inclusión de ancianos en ensayos clínicos y prevenir la discriminación, los EC deben de ser lo más práctico posibles para los ancianos (este tema ya ha sido debatido al comienzo del apartado de los resultados), los EC en ancianos deben de ser seguros, los resultados deben tener relevancia para los ancianos y los valores del ancianos deben de ser respetados¹⁶.

CONCLUSIONES

Para que se puedan obtener conclusiones de los EC, y dirigir un tratamiento basado en la evidencia, los ensayos clínicos deben de incluir pacientes ancianos, con comorbilidad, polifarmacia, criterios de fragilidad y alta complejidad médica.

La edad fisiológica realiza cambios de manera progresiva en todos los órganos del cuerpo, estos cambios pueden ser de una manera fisiológica o patológica, este dato debe de ser tenido en cuenta a la hora de la administración de un fármaco. Este es un motivo primordial para la representación de ancianos en los EC¹³ porque el comportamiento fármaco-físico de una sustancia en un cuerpo con cambios no es predecible.

Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en mayores de 75 años son llamativos, aunque todos los cambios no son para todos los medicamentos ni para todos los ancianos de este modo entendemos que la población anciana no es homogénea. Entre los cambios que se producen, existen cambios en la distribución del volumen, el porcentaje de grasa, así como la masa hepática (esta es muy importante por los mecanismos de reacciones de fase 1 para enzimas asociadas al citocromo P450). De los cambios múltiples que se producen se advierte la disminución de flujo hepático que crea una reducción del efecto de primer paso, alterando las formas activas del medicamento.

La industria farmacéutica tiene mucho que decir en este tema. Las agencias reguladoras de medicamentos deben asegurar la representación de los grupos etarios para los cuales los medicamentos están destinados.

Existen estrategias para mejorar este tema que se ha debatido en esta revisión bibliográfica; como son incentivos, adecuación de la longitud del cuestionario, color del cuestionario y un diseño factible y atrayente.

A día de hoy seguiremos usando medicamentos para ancianos sin estar apoyados en una evidencia que lo sustente. Con esta revisión se quiere hacer mención a que no todo está dicho ni todo lo que hay dicho es verdad.

Bibliografía

1. Levy BR, Slade MD, Kunkel SR, Kasl SV. Longevity increased by positive self-perceptions of aging. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002; 83(2):261-270.
2. Butt DS, Beiser M. Successful aging: A theme for international psychology. *Psychology and 1987*; 2: 87-94.
3. Martínez-Velilla. Inclusión de ancianos en ensayos clínicos: necesidad y obligación. *Revista Española de Geriátria y Gerontología*. 2014; 99-100.
4. Hernández M. Reglamento (UE) N° 536/2014 sobre los ensayos clínicos y colectivos vulnerables. Barcelona: Cuadernos de Bioética; 2014.
5. Services, U.D. Guidance for Industry. E7 Studies in Support of Special Population: Geriatrics. Silver, Spring: FDA; 2012.
6. Ruiter R, Burggraaf J, Rissmann R. Under-representation of elderly in clinical trials: An analysis of the initial approval documents in the Food and Drug Administration database. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85: 838-844.
7. Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel JP. Fighting against age discrimination in clinical trials [Review]. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:1791-6.
8. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J*. 2003; 146:250-7.
9. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials [Review]. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3112-24.
10. Broekhuizen K, Pothof A, de Craen AJ, Mooijaart SP. Characteristics of randomized controlled trials designed for elderly: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 15:10(5):e0126709.

11. Singh S, Ziemann S, Go AS, Fortmann SP, Wenger NK, Fleg JL, et al. Statins for Primary Prevention in Older Adults-Moving Toward Evidence-Based Decision-Making. *J Am Geriatr Soc.* 2018; 66:2188-2196.
12. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 2; 393(10170):407-415.
13. Vitale C, Fini M, Spoletini I, Lainscak M, Seferovic P, Rosano GM. Under-representation of elderly and women in clinical trials [Review]. *Int J Cardiol.* 2017; 232:216-221.
14. Witham MD, George J. Clinical trial design for older people-time for a rethink. *Q J Med.* 2014; 107:15-16.
15. Ferrucci L, Levine ME, Kuo PL, Simonsick EM. Time and the Metrics of Aging [Review]. *Circ Res.* 2018;123:740-744.
16. Crome P, Cherubini A, Oristrell J. The PREDICT (increasing the participation of the elderly in clinical trials) study: the charter and beyond [Review]. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014; 7: 457-68.
17. Charles CV, Eaton A. Highlights From the 2019 AGS Beers Criteria® Updates. *Sr Care Pharm.* 2020;35(2):68 74. doi:10.4140/TCP.n.2019.68
18. Simard M, Sirois C, Candau B. Validation of the Combined Comorbidity Index of Charlson and Elixhauser to Predict 30-Day Mortality Across ICD-9 and ICD-10. *Med Care.* 2018;56(5):441 447.
19. Almagro P, Ponce A, Komal S, et al. Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227252.
20. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003160. Published 2009 Apr 15.