

RETOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL ADULTO MAYOR

CHALLENGES OF CLINICAL TRIALS IN THE ELDERLY

Ana Elvia Fernandez Nin^{a,*} (0000-0003-1226-7776)
Daysi García Agustín^b (0000-0002-2296-1078)
Yanaysis Stable García^c (0000-0002-5441-6795)
Kiomí Menéndez Imamura^d (0000-0001-5431-4257)
Saily Pérez Sosa^e (0000-0002-7623-6007)
Nelky Urrutia Amable^e (0000-0002-9513-9552)
Yanely Acosta Ymas^a (0000-0002-4217-2746)

^a Centro de Neurociencias de Cuba. Biocubafarma.

^b Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud.

^c Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Biocubafarma.

^d Centro Internacional de Restauración Neurológica.

^e Servicio Provincial de Atención Integral Comunitaria a los Trastornos de la Memoria.

*ana.fernandez@cnuero.edu.cu

Recibido: 3 de noviembre de 2022;

Aceptado: 8 de diciembre de 2022;

RESUMEN

Los logros del Sistema Nacional de Salud en Cuba y el descenso de la fecundidad han provocado en las últimas décadas un proceso de envejecimiento acelerado, alcanzando al cierre del 2020 la cifra de 21,3 % de la población con 60 años y más con un incremento de las enfermedades. El desarrollo de nuevas terapias y tecnologías para el diagnóstico e intervención en diversas áreas de la medicina hacen imprescindibles los ensayos clínicos, la participación del adulto mayor impone retos para su diseño y desarrollo. El objetivo de este trabajo es realizar una breve descripción de los retos que impone la participación de los adultos mayores en los ensayos clínicos. Para ello, se consultó la información publicada en la base de datos de PubMed. Se realizó un análisis de las dificultades que se presentan en las diferentes etapas de los ensayos clínicos y se enunciaron estrategias para mejorar la participación de los adultos mayores en estos estudios. Se concluye que es muy necesario promover el conocimiento y cumplimiento de las regulaciones establecidas para los ensayos clínicos en poblaciones mayores de 60 años, por parte de los investigadores que diseñan y participan en las evaluaciones clínicas de medicamentos y tecnologías médicas.

Palabras clave: ensayos clínicos, envejecimiento, adulto mayor.

ABSTRACT

The achievements of the National Health System in Cuba and the decline in fertility have caused an accelerated aging process in recent decades, reaching at the end of 2020 the figure of 21.3% of the population aged 60 and over with an increase Of diseases. The development of new therapies and technologies for diagnosis and intervention in various areas of medicine make clinical trials essential, the participation of the elderly poses challenges for its design and development. The objective of this work is to make a brief description of the challenges imposed by the participation of older adults in clinical trials. For this, the information published in the PubMed database was consulted. An analysis of the difficulties that arise in the different stages of clinical trials was carried out and strategies were enunciated to improve the participation of older adults in these studies. It is concluded that it is very necessary to promote knowledge and compliance with the regulations established for clinical trials in populations older than 60 years, by researchers who design and participate in clinical evaluations of drugs and medical technologies.

Keywords: clinical trials, aging, older adult.

INTRODUCCION

El envejecimiento de la población es un fenómeno causado en primer lugar por el aumento de la esperanza de vida y por el descenso de la natalidad, que genera cambios significativos en la estructura demográfica de la población mundial (Berger, 2017; Acevedo, 20016; Oficina Nacional de Estadística, 2008; Oria *et al*, 2019). Según datos del informe de las Naciones Unidas "Perspectivas de la población mundial 2019", en 2050, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%), más que la proporción de una de cada 11 en 2019 (9%) (World Population Prospects, 2019).

Dentro de los logros del Sistema Nacional de Salud en Cuba está el aumento de la esperanza de vida hasta los 78 años, la disminución de la mortalidad y la disminución de la morbilidad por enfermedades transmisibles, entre otras (Azcuay *et al*, 2021; García, 2019). Este avance social y el descenso sostenible de la fecundidad han provocado en la última década un proceso de envejecimiento poblacional acelerado convirtiéndose en uno de los mayores retos demográficos, económicos y sociales en el país. El envejecimiento en Cuba presentó al cierre del 2020 la cifra de 21,3 % de la población con 60 años y más (Centro de Estudios de Población y Desarrollo, 2020), se espera que para el 2025 este grupo alcance más del 25 % de la población total (García *et al*, 2014).

El acelerado desarrollo de la Industria Biofarmacéutica en nuestro país lleva a una etapa superior el perfeccionamiento de las investigaciones clínicas en los seres humanos. Se incrementa el número de ensayos clínicos en sus diferentes fases, para la demostración de la seguridad y eficacia del producto previo a su registro sanitario y durante la comercialización. Lo anterior favorece el fortalecimiento y reordenamiento las investigaciones clínicas en los seres humanos y la actualización de su amparo normativo (Guzmán *et al*, 2016).

Un ensayo clínico (EC) es una evaluación experimental planificada realizada en humanos de un producto, sustancia, medicamento, técnica diagnóstica o terapéutica que pretende valorar su eficacia y seguridad (Marañón *et al*, 2018; Gorry, 2016). Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados son las investigaciones clínicas que más alta evidencia científica generan. Se realiza un ensayo clínico sólo cuando hay razones para creer que el producto que se está estudiando puede ser beneficioso para el paciente. Los investigadores realizan estudios sobre nuevos productos para conocer su utilidad, el mecanismo de acción del nuevo producto, si la efectividad es mayor que otros ya disponibles, los efectos secundarios y si supera los beneficios a los efectos secundarios y en qué pacientes el producto es más útil.

Un ensayo clínico aporta resultados y evidencias confiables sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos, equipos y/o dispositivos médicos (Fors, 2012). Un tema relevante para la investigación, tanto en Cuba como a nivel internacional, es aplicar principios éticos universales a la investigación biomédica, especialmente el de respeto por la autonomía y la protección de las personas y poblaciones dependientes o vulnerables. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) son las entidades cubanas que aseguran el cumplimiento de los estándares internacionales necesarios para el registro sanitario de medicamentos y tecnología médica en general (Forz *et al*, 2014; Pascual *et al*, 2011).

Instituciones reguladoras de los ensayos clínicos en Cuba

A nivel mundial la producción de medicamentos, diagnosticadores y dispositivos médicos se incrementa debido al progreso científico y tecnológico de la Industria Biofarmacéutica además de la demanda de los servicios de salud. Nos encontramos en un proceso constante de renovación tecnológica y desarrollo de nuevos productos o procedimientos, en este escenario, los ensayos clínicos devienen exigencia fundamental no solo como instrumento de prescripción, sino como garantía del respeto a la vida (Regulación No. 21-2008; Regulación No. 52-2008). Son sometidos a este proceso "medicamentos, vacunas terapéuticas, productos biológicos y naturales, terapias tradicionales, equipos médicos y procedimientos quirúrgicos que no cuenten con suficiente información para demostrar que son realmente óptimos en el tratamiento de una enfermedad.

El CECMED constituye la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba encargada de garantizar a la sociedad medicamentos con una calidad, seguridad y eficacia adecuada y demostrada. Entre sus principios fundamentales se encuentran, evaluar y autorizar el inicio de cada uno de los ensayos clínicos que se planifiquen o propongan durante la estrategia de evaluación clínica en el desarrollo de un producto en investigación y, realizar inspección a los ensayos clínicos en cualquiera de sus etapas. Además, regula, controla y comprueba la calidad de los ensayos clínicos que tienen curso durante el desarrollo de nuevos productos y de los ensayos que se realizan luego de obtenido el registro sanitario, para evaluar nuevas indicaciones, cambios posológicos, diferentes vías de administración u otros tipos de estudios. El CECMED emite las regulaciones que establecen los requisitos y

aspectos fundamentales de tipo administrativo, técnico y científico para realizar ensayos clínicos, así como otras consideraciones respecto al control, inspección, seguimiento y particularidades de algunos tipos de productos en investigación. El CECMED como órgano regulador certifica la evaluación clínica que se requiere para el registro y la comercialización de productos médico-farmacéuticos o biotecnológicos, así como equipos médicos en Cuba y otros países interesados (Pascual, 2013). Del mismo modo, brinda asesoría en todas las fases del desarrollo clínico, garantizando así, un rigor científico, ético y metodológico acorde a los estándares internacionales. Cuenta con un centro de información actualizado que ofrece servicios, aportando así la información científico-técnica que necesitan los investigadores (Pascual *et al*, 2010).

El CENCEC tiene como objetivo controlar todos los ensayos clínicos que se realicen en el país, así como diseñar y conducir los estudios contratados al CENCEC, de productos médicos farmacéuticos, biotecnológicos u otras tecnologías sanitarias, asegurando el rigor necesario, su transparencia y el cumplimiento de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, para lo cual se desarrollan programas de perfeccionamiento de postgrado en Investigación Clínica para los recursos humanos del Sistema Nacional de Salud.

Un EC recorre diferentes etapas, durante el transcurso de estas es preciso la aplicación y el estricto cumplimiento de lo establecido en las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) vigente en nuestro país, con el propósito de que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles más exigentes. En cada una de las etapas se realizan actividades que generan documentos esenciales que deben ser archivados para evidenciar un adecuado cumplimiento de las BPC. Las bases metodológicas para asegurar la calidad de un ensayo clínico emitidas por el CENCEC en el 2016, es un documento básico y de uso obligatorio para los promotores que realizan ensayos clínicos (Gorry, 2016). Para garantizar resultados con la calidad necesaria es imprescindible cumplir con sus requisitos; este documento se encuentra el sitio Web del CENCEC (<http://instituciones.sld.cu/cencec/>).

Aspectos éticos de los ensayos clínicos

El surgimiento de la bioética está vinculado estrechamente al avance científico - técnico alcanzado por la sociedad contemporánea en la segunda mitad del siglo XX. La ética médica, como manifestación particular de la ética, atiende los principios y normas de conducta que rigen entre los trabajadores de la salud. (Peacock *et al*, 2019; Laporte, 1993). Se ocupa fundamentalmente de la relación médico-paciente, de los trabajadores de la salud entre sí, y de éstos con los familiares del paciente, aunque abarca también el error médico, el secreto profesional y la experimentación con humanos. La investigación en humanos es importante dentro de la bioética por lo que se han establecido regulaciones éticas internacionales en el desarrollo de los ensayos clínicos (Salgado *et al*, 2018; Vergés *et al*, 2021).

Problemáticas actuales de los ensayos clínicos en el adulto mayor

La realización de ensayos clínicos es primordial para promover la investigación en geriatría, obtener información y evidencias epidemiológicas y de eficacia clínica de distintos procedimientos, medicamentos y tecnología médica de diagnóstico y de intervención. Es necesario considerar las limitaciones anteriormente expuestas cuando se diseñe el plan de investigación a implementar durante el ensayo clínico en poblaciones envejecidas (Martínez, 2014; Rubio, 2020). A continuación, hacemos un análisis de los retos a tener en cuenta en las diferentes etapas.

Reto 1: Criterios de inclusión que limitan la participación de los adultos mayores.

El éxito de un ensayo clínico depende de un cálculo de la muestra del estudio y de un diseño que garantice el reclutamiento y el mantenimiento de un número suficiente de pacientes válido para el estudio. Existen numerosos ensayos clínicos y diagnósticos terapéuticos para enfermedades frecuentes en la vejez como las Demencias, Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus, sin embargo, en pocos de ellos se incluyen adultos mayores (Martínez, 2014). Las justificaciones para excluirlos son: problemas para la obtención de su consentimiento para participar en el ensayo (Cañete *et al*, 2012), las exigencias en los criterios de inclusión del protocolo con amplias restricciones respecto a la comorbilidad y medicación concomitante, la preocupación por la falta de cumplimiento y adhesión al ensayo clínico, la elevada tasa de abandono del tratamiento y el temor por la aparición de efectos adversos (Lloyd *et al*. 2011).

No es adecuado extrapolar los resultados de un estudio en adultos jóvenes a las personas de la tercera edad, que serán los principales destinatarios del producto. Se debe someter cualquier tipo de fármaco y tecnología médica, que pueda ser utilizada en personas mayores a una prueba previa a la comercialización, en los pacientes de esa edad comparable a la población que va a utilizarlo. Sin embargo, según la literatura revisada sobre EC se evidencia la tendencia a excluir al adulto mayor de la muestra, teniendo en cuenta sus enfermedades crónicas y las

limitaciones físicas motoras y sensoriales que acompañan el envejecimiento. Incluso cuando los ensayos incluyen a personas mayores, muchas de ellas constituyen una población especial dentro de este grupo de edad, son individuos sin comorbilidad ni tratamientos concomitantes, características poco comunes en la edad avanzada (Velasco, 2010).

Es imprescindible contrarrestar el sesgo de edad en los ensayos clínicos y es necesario que las partes interesadas, promotores, investigadores, entidades reguladores y legisladores de políticas de salud aúnen esfuerzos para garantizar los derechos de los adultos mayores en los ensayos clínicos. Para el éxito de estas investigaciones, se debe conocer y aplicar las legislaciones de cada país que garanticen la debidamente representación de personas mayores en los ensayos clínicos. Cada equipo de investigación debe contar con personal médico y de enfermería experimentado en el cuidado de las personas mayores para garantizar la atención de los ancianos en los ensayos clínicos. Además, se debe mantener un enfoque ético sobre la equidad de los beneficios obtenidos para todos los pacientes (Alonso et al, 2017). Estos aspectos favorecen al beneficio y a la seguridad de la salud de esta población especial

Por otra parte, el Comité de Ética de cada institución debe favorecer la inclusión de las personas mayores en ensayos clínicos, evitando en los protocolos de los estudios criterios de exclusión simplemente por motivos de edad o por patologías concomitantes de forma injustificada.

Reto 2: Diseños de ensayos clínicos con adultos mayores que excluyen la participación de sujetos con déficit físicos y cognitivos

El diseño experimental debe tener en cuenta y ajustarse de ser necesario al posible déficit del adulto mayor, estos con frecuencia presentan afectaciones motoras: temblor y debilidad muscular, sensoriales: hipostesia, hipoacusia, disminución de la agudeza visual e incluso deterioros cognitivos de diferentes magnitudes. Estos son los más frecuentes y revisten importancia en la investigación clínica. Se hace imprescindible por tanto el acompañamiento de un asistente para la inclusión del adulto mayor en el ensayo clínico, ésta persona se constituye entonces en un participante más a entrenar y a cumplimentar las normas éticas y de confidencialidad previstas (Shenoy & Harugeri, 2015; Ferreira da et al, 2016).

Reto 3: Definición de objetivos adecuados, acordes a parámetros relevantes para la población envejecida

En cuanto a los objetivos, existen cambios sustanciales en los ensayos clínicos en geriatría cuando se comparan con los ejecutados en otras sub-poblaciones. Los objetivos a alcanzar deben ser modificados y adaptados a este grupo de edad, por ejemplo, el objetivo de disminuir la mortalidad de causa cardiovascular es claro en la población adulta joven; sin embargo, puede no ser un parámetro importante en la población anciana. La discapacidad, una característica común en el envejecimiento, y la fragilidad son parámetros más relevantes, cualquier mejora de la discapacidad puede mejorar la calidad de vida y disminuir la carga social de la enfermedad del adulto mayor (Donado *et al*, 2015)

Reto 4: Reclutamiento efectivo con implementación de estrategias que aumenten la participación del adulto mayor

El éxito de un ensayo clínico depende del reclutamiento y del mantenimiento de un número suficiente de pacientes válidos para el estudio. No hay evidencia consistente de que la edad influya en la tasa de reclutamiento de los ensayos, a pesar de que habitualmente a los pacientes ancianos no se les da el estímulo suficiente para participar. La comunicación con las personas mayores puede ser más difícil a causa de deficiencias visuales y auditivas, de problemas del habla o de la existencia de deterioro cognitivo, que pueden estar presentes y prolongar las entrevistas y la obtención del consentimiento.

Las personas de edad avanzada pueden necesitar más tiempo para ser reclutadas y es posible que se requieran los conocimientos de investigadores con experiencia en la evaluación de personas mayores, en muchos casos los sujetos necesitan ser acompañados por un cuidador. Estos problemas suponen un tiempo adicional para el desarrollo de la investigación, un incremento de costes y una planificación más compleja (De Salazar *et al*, 2015).

Los pacientes adultos mayores no buscan activamente participar en los ensayos clínicos, posiblemente debido a la falta de conocimientos y porque, por lo general, dependen de los demás para que sean informados. Existen estrategias eficaces para mejorar el reclutamiento, como pueden ser el uso de vídeos para proporcionar información sobre el ensayo a los potenciales participantes y mejoras en la formación de los reclutadores.

Se conocen una serie de factores que modifican y aumentan su participación en estudios de investigación. Entre estos factores están la actitud positiva del personal hacia la investigación, el reconocimiento de motivos altruistas,

la aprobación de otros miembros de la familia, los protocolos diseñados teniendo en cuenta al paciente y no a conveniencia del personal que desarrolla el estudio y que sea un médico el encargado de informar a los ancianos. Estrategias para mejorar la participación de las personas mayores en los EC (Fogel, 2018)

Diseño del ensayo:

- Usar adecuados sistemas de seguimiento para la identificación y reclutamiento del adulto mayor.
- Aumentar el tamaño de la muestra para contrarrestar el abandono de casos. Simplificar los criterios de exclusión.
- Contar con la participación del personal clínico en el diseño y desarrollo de la investigación.
- Simplificar los protocolos, establecer unas exigencias mínimas de personal médico y de apoyo.
- Formar al personal investigador.
- Realizar ensayos en entornos clínicos bien establecidos.

Proceso de reclutamiento:

- Reclutamiento por personal especializado (investigador principal, atención primaria, especialista, personal de enfermería).
- Reconocimiento y comprensión de la cultura de los distintos grupos étnicos. Publicidad del EC en medios de información masivas.
- Reclutamiento personalizado y cara a cara.
- Comunicación inicial con un profesional de confianza para dar credibilidad al estudio. Hacer hincapié en los beneficios a los demás.
- Clarificar las expectativas en la primera visita.
- Asegurar el fácil acceso al centro de investigación.
- Proporcionar transporte y visitas a domicilio.
- Proporcionar tiempo suficiente para el estudio ampliando el período de reclutamiento.

Reto 5: Obtención del consentimiento informado cumplimentando las normas de ética y legislación establecidas para la representación de legal de los participantes incapacitados.

El consentimiento es más que obtener una firma por triplicado en un formulario al comienzo del ensayo. Debe considerarse como un proceso continuo, que implica un diálogo abierto y permanente entre los investigadores y los participantes, y la evaluación permanente de la capacidad de toma de decisiones.

El participante en la investigación debe ser capaz de entender los aspectos relevantes que se le explican, y tener el tiempo suficiente para sopesar los beneficios y los riesgos de su decisión (sin coacción), y después comunicar su decisión al investigador. Además, se explicará la posibilidad de retirarse en cualquier momento, sin tener que dar una explicación (Osuch, 2004).

En la población envejecida es frecuente que un participante en un proyecto de investigación sea considerado incapaz para dar su consentimiento, siendo necesario que se auxilie de un representante legal, para cumplir la legislación vigente pertinente.

Reto 6: Evitar el abandono del ensayo (adherencia) durante su desarrollo. Establecer estrategias motivacionales y facilitadoras específicas para la continuidad en el EC

Una vez incluido el sujeto en un EC, es necesario mantener una buena comunicación de forma regular con los investigadores, principalmente cara a cara o por teléfono, pero también mediante la utilización de boletines periódicos sobre el progreso del estudio y reuniones para conocer al personal implicado y a otros participantes, de forma que se promueva la continuidad del participante en el ECA.

La movilidad y los problemas cognitivos pueden hacer los traslados más difíciles y la distancia desde el domicilio hasta el centro de investigación influye en el reclutamiento y adherencia de las personas mayores de forma más importante que en los jóvenes.

Es útil recordar el compromiso, reiterar motivaciones, enfatizar necesidad de datos completos, minimizar la carga de los participantes, conseguir el apoyo de familiares, amigos, médicos y profesionales de la salud.

Reto 7: Metodologías para la ejecución del EC y análisis adecuado de los resultados con escalas adaptadas a la edad de los participantes que contemplen las características propias de este grupo poblacional

En los resultados, además de los criterios de evaluación estándar de morbilidad y mortalidad, los EC en personas mayores habitualmente deben considerar cuestiones que afectan de forma más amplia a la calidad de vida, sobre todo en términos de función, tanto cognitiva como social.

Utilizar escalas adaptadas para este grupo de edad que permitan evaluar adecuadamente la enfermedad con sus comorbilidades asociadas, el dolor, el estado nutricional, las funciones cognitivas y la calidad de vida.

Capacitar a los evaluadores para garantizar la coherencia (fiabilidad inter-observador e intra-observador) y minimizar los sesgos.

Un estudio piloto previo a la ejecución del ensayo clínico garantiza que la opción final sea factible y reducen el número de sujetos que abandonan.

El acompañamiento al anciano participante por un cuidador o asistente, dadas las frecuentes limitaciones físicas y/o cognitivas presentes, hace necesario la introducción de modificaciones en el diseño de los ensayos clínicos para garantizar la confiabilidad de los resultados y evitar la violación de las normas éticas, la privacidad y confidencialidad de los pacientes.

CONCLUSIONES

Existen dificultades a superar en los ensayos clínicos para la participación de sujetos envejecidos en estos estudios, por lo que se hace muy necesario promover el conocimiento y cumplimiento de las regulaciones establecidas por los investigadores que diseñan y participan en las evaluaciones clínicas de medicamentos y tecnologías médicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Acevedo, A. (2016). El envejecimiento de la población mundial. Managua, Nicaragua: Editorial La prensa; 2016.
- Alonso, C.L., García M.A.J., Lopez, P, P. (2017). La perspectiva del paciente del ensayo clínico. *Rev Cub Sal Pub*; 43(3)
- Azcuy, A.L., Valdés, H.V.A., Camellón, P.A., Roque, D.Y., Borges, M.A.Y., Zurbano, C.L. (2021) Intervención educativa comunitaria para un envejecimiento activo y con calidad de vida. *Edumecentro*;13(3): 81-101.
- Berger, R. (2017). Aging in America: Ageism and General Attitudes toward Growing Old and the Elderly. *J. Soc. Sci*; 5, 183–198. [CrossRef]
- Cañete, R., Guilhem, D., Brito, K. (2012). Consentimiento informado: algunas consideraciones actuales. *Acta Bioeth*; 18:121-7
- Centro de Estudios de Población y Desarrollo (CEPDE) de la Oficina Nacional de Estadística e Información (ONEI) de Cuba. “El envejecimiento de la población. Cuba y sus territorios 2020”. Julio, 2021
- De Salazar, M., Botero, M., Giraldo, G. (2016). Investigación clínica y ensayos clínicos¿ En qué vamos?. *Act Med Colomb*; 41 (3): 43-50
- Donado, G.H., Higuaita, D., Castro, P. (2015). Limitaciones más frecuentes en los ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA) en el área de medicina interna. *Rev Med*, 23 (2): 35-40
- Ferreira da, C., Ventura, M., Castro, C., Garcia S.O. (2016). Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos clínicos. *Revista Bioética*; 24: 292-303
- Fogel, B. (2018). Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: a review. *Contemporary clinical trials communications*;11: 156-164.
- Fors, L.M. (2012). Los ensayos clínicos y su contribución a la salud pública cubana. *Rev Cub Sal Pub*; 38 (5): 771-80.
- Fors, L.M., Costa, C.N., Viada, G.C., Pérez, R.O. (2014). Desde la investigación biomédica a la clínica: avances del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *Rev. Cienc. Med. Hab.* Disponible en <http://revcmhabana.sld.cu>.
- García, Q.R., Alfonso, de A.M. (2014). Envejecimiento, políticas sociales y sectoriales en Cuba. Disponible en: <http://www.redadultosmayores.com.ar/Material%202013/Nacionales%20Costa%20Rica%20Dominicana/2%20Envejec%20políticas%20sociales%20y%20sectoriales%20Cuba.pdf>.
- García, Q. R. (2019). Cuba: envejecimiento, dinámica familiar y cuidados. *Rev. Nov Pob.* 29: 129-140.

- Gorry, C. (2016). El ABC de los ensayos clínicos en Cuba. *MEDICC Rev*; 18 (3): 9-13.
- Guzmán, S. M.V., Piñón, M., Jiménez, A.J.L., Atenógenes, V.E., Carrillo, Calve H. (2016). Caracterización de la industria biofarmacéutica cubana a partir de las redes de colaboración. Congreso Internacional de Información INFO 2016. Disponible en: <https://infotec.repositorioinstitucional.mx>
- Laporte, J.R. (1993). Principios de investigación clínica. *Madrid: Zeneca Farma*; 1-4, 32-8.
- Lloyd, L., White, J. (2011). Democratizing clinical research. *Nature*; 474:277-8
- Marañón, C.T., García, C.M.E., León, R.R. (2018). Antecedentes en la formación del investigador en ciencias médicas y la evolución de los ensayos clínicos en Cuba. *MEDISAN*; 22 (7): 600-613.
- Martínez, V. (2014). Inclusión de ancianos en ensayos clínicos: necesidad y obligación. *Rev Esp Geria y Geront*; 99-100.
- Oficina Nacional de Estadística -Centro de Estudios de Población y Desarrollo (ONE-CEPD). Situación demográfica y el envejecimiento de la población en Cuba características generales. La Habana, Cuba: ONE-CEPD; 2008.
- Oria, S. M., Espinosa, A.A., Elers M.Y. (2019). El envejecimiento desde la perspectiva del modelo conductual de Dorothy E. Johnson. *Rev. Cuba. Enferm.*; 35(1).
- Osuch, J.R. (2004). The power of the doctor, the vulnerability of the patient, and informed consent. *Surg Neurol.*; 61:494-6.
- Pascual, M.A., Jimenez, G., Torres, A., Fors, M.M., López, I. (2010). Cuba's National Clinical Trials Coordinating Center: Emergence, Evolution and Main Results. *MEDICC Rev*; 13(1):46-51.
- Pascual, M.A., Jiménez, R.G., Torres, P.A., Fors, L.M.M., López, Z. (2011). Surgimiento, evolución y principales resultados del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. *Rev Cubana Farm*; 45 (1).
- Pascual, M.A. (2013). Los ensayos clínicos en Cuba: Impacto en la biotecnología y en la salud pública [unpublished Master's thesis]. [Havana]: [place unknown]; 2013.
- Peacock, A.S., Cala, C.L., Álvarez, E.L. (2019). Ética en la investigación biomédica: contextualización y necesidad. *MEDISAN*; 23(5):921.
- Rubio, L.J.M. (2020). Representación de pacientes ancianos en ensayos clínicos. Revisión bibliográfica. *Med fam Andal*; 3: 175-181.
- Salgado, S.G., Santana, P.A.M., Sánchez, S.S., Periche, C.S., Ríos, G.N. (2018). Valoración de las buenas prácticas clínicas en el desarrollo de los ensayos clínicos, marzo 2015 a marzo 2018. *Multimed* ; 22 (5)
- Shenoy, P & Harugeri, A. (2015). Elderly patients' participation in clinical trials. *Perspectives in clinical research*; 6 (4): 184.
- Velasco, Z.J. (2010). Perspectiva de Los Sujetos en ensayos clínicos. *AR*;1(1).
- Vergués, C., Farinoni N., Rojas, M. (2021). Principios y regulaciones que orientan la evaluación de ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica en Comités de Ética de Investigación en Panamá. *Medic y Etic*; 32 (2).
- World Population Prospects 2019 (Naciones Unidas, 2019). <https://population.un.org/wpp/>

Este artículo no presenta conflicto de intereses