

COVID-19 EN SUJETOS DE RIESGO PARTICIPANTES EN ENSAYOS CLÍNICOS DURANTE LA PANDEMIA EN ARGENTINA

FABIANA B. IBELLI¹, RAÚL BOZZO², MARÍA VICTORIA IANNANTUONO¹,
MARÍA EMILIA MOLINA¹, JULIETA PEDERODA¹, RUBÉN IANNANTUONO¹,
GRUPO DE INVESTIGADORES³

¹Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos (FEFyM) Luis M. Zieher, Buenos Aires,

²IC PROJECTS SRL, Buenos Aires, Argentina

³Grupo de Investigadores: Mónica Lis Casalnuovo, CENIT Centro de Neurociencias Investigación y tratamiento - Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias, Buenos Aires. Diego Aizenberg, Centro Médico Viamonte, Buenos Aires. María Gimena Coronel, Sonia Angélica Sassone, María Alejandra Smuclir Quevedo, Centro Médico Dra. Laura Maffei - Investigación Clínica Aplicada, Buenos Aires. Alberto A. Cristino, Alejandro Porto, Glenly Corp. S.A. - Bioclínica Argentina-Consultorios Médicos Dr. Glenly, Buenos Aires. Gastón P. De Stefano, Gisela Delgado Vizcarra, Consultorios Médicos - Organización del Buen Ayre SRL, Buenos Aires. Diego L. Kaen, Luis A. Kaen, Fundación C.O.R.I para la Investigación y Prevención del Cáncer, La Rioja. Astrid Pavlovsky, Carolina Pavlovsky, Miguel A. Pavlovsky, Fundación para Combatir la Leucemia, FUNDALEU, Buenos Aires. Fabián A. Pitoia, IDIM - Instituto de Investigaciones Metabólicas-, Buenos Aires. Alfredo Wassermann, Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculares Aterosclerótica (FEPREVA), Buenos Aires. Roxana Maricel Willigs Rolon, Centro Modelo de Cardiología, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina

Dirección postal: Fabiana B. Ibelli, Fundación de Estudios Farmacológicos y Medicamentos (FEFyM) Prof. Luis M. Zieher, Avenida Coronel Díaz 1737 Piso 8 Departamento 35, 1425 Buenos Aires, Argentina

E-mail: fabiana.ibelli@fefym.org.ar

Recibido: 27-I-2023

Aceptado: 15-V-2023

Resumen

Introducción: Existe poca información sobre la presencia de COVID-19 en participantes de ensayos clínicos. El objetivo del estudio fue evaluar la tasa de infección acumulada por SARS-CoV-2 en esta población. Además, investigamos el riesgo, letalidad y mortalidad por COVID-19.

Métodos: Diseño observacional retrospectivo que incluyó adultos participantes en ensayos clínicos de intervención aprobados por nuestro comité de ética durante los dos primeros años de la pandemia (31/3/2020 a 31/3/2022). Se excluyeron protocolos pediátricos, observacionales, de corta duración y con sujetos internados.

Resultados: Se incluyeron 513 sujetos adultos que participaron en ensayos clínicos durante ese período de la pandemia por COVID-19. Los pacientes con COVID-19 se caracterizaron por tener una edad de 59.7 ± 13.7 años (50% sexo femenino) y el 92% presentó riesgo incrementado de letalidad por COVID-19. La tasa acumulada de COVID-19 fue de 9.74% (IC 95%: 7.32-12.64%) que se situó por debajo del 17% de la población de 60 a 69 años de la Argentina (p<0.0001). La tasa de letalidad

por COVID-19 fue de 14% (IC 95%: 5.8-26.7), que se situó por encima del 2.45% de la población de 50 a 69 años de la Argentina (p<0.0001).

Conclusión: La tasa de COVID-19 en los sujetos adultos participantes de ensayos clínicos estuvo por debajo de las cifras de la población argentina de similar edad. La tasa de letalidad estuvo por encima de las cifras poblacionales y se explica por el alto riesgo de esa población.

Palabras clave: COVID-19, ensayos clínicos, infección, riesgo, letalidad, mortalidad

Abstract

COVID-19 in subjects at risk participating in clinical trials during the pandemic in Argentina

Introduction: There is little information on the presence of COVID-19 in clinical trial participants. The objective of the study was to evaluate the cumulative infection rate for SARS-CoV-2 in this population. Additionally,

we investigated the risk, lethality, and mortality from COVID-19.

Methods: The design was observational retrospective that included adult subjects participating in clinical intervention trials approved by our ethics committee during the first two years of the pandemic (March 31, 2020 to March 31, 2022). Pediatric, observational, short-term, and inpatient protocols were excluded.

Results: We included 513 adult subjects who participated in clinical trials during the first two years of the COVID-19 pandemic. Patients with COVID-19 were characterized as being 59.7 ± 13.7 years old (50% female), and 92% had an increased risk of fatality from COVID-19. The cumulative rate of COVID-19 was 9.74% (95% CI: 7.32-12.64%) and its confidence intervals were below 17% of the population aged 60 to 69 in Argentina ($p < 0.0001$). The case fatality rate for COVID-19 was 14% (95% CI: 5.8%-26.7%) and its confidence intervals were above 2.45% of the population aged 50 to 69 in Argentina ($p < 0.0001$).

Conclusion: The rate of COVID-19 in adult subjects participating in clinical trials was below the figures for the Argentine population of similar age. The fatality rate was above the population figures, and it is explained by the high risk of the population.

Key words: COVID-19, clinical trials, infection, risk, lethality, mortality

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- Existe poca información sobre COVID-19 en participantes de ensayos clínicos. Durante la pandemia los ensayos clínicos estuvieron sujetos a recomendaciones que han ido variando durante la misma, tanto a nivel nacional como internacional, en que se cerraron reclutamientos e incluso se interrumpieron estudios sin contar con evidencia suficiente.

Contribución del artículo

- La tasa de COVID-19 en los sujetos adultos participantes de ensayos clínicos estuvo por debajo de las cifras de la población argentina de similar edad.
- La tasa de letalidad estuvo por encima de las cifras poblacionales, lo que se explica por el alto riesgo de la población.

- La baja tasa de COVID-19 observada en nuestro estudio y la evidencia que relaciona el riesgo de infección con los contactos estrechos y el uso inadecuado de medidas de protección personal, tienen importantes implicancias prácticas para los sujetos participantes de ensayos clínicos. Es relevante contar con datos para estar preparados para una próxima eventual pandemia.

La rápida evolución de la situación de la infección por el SARS-CoV-2 en China y la propagación de la enfermedad en muchos países llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar el estado de pandemia en marzo de 2020. Desde el inicio del brote de COVID-19 en nuestro país hasta el 31 de marzo de 2022, se confirmaron 9 026 672 casos y 128 046 muertes por esta causa^{1,2}.

El COVID-19 tiene un espectro clínico amplio que va de casos asintomáticos a las formas más graves que llevan a la insuficiencia respiratoria y muerte³. Las formas más graves de enfermedad se han observado con mayor frecuencia en los grupos de mayor edad y/o con comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades oncohematológicas y enfermedades asociadas a inmunosupresión³⁻⁸.

Ha habido impactos inmediatos y profundos de la infección por SARS-CoV-2 y de la enfermedad (COVID-19) en los servicios de atención médica en todo el mundo, con importantes consecuencias para la atención médica no relacionada con COVID-19. También ha impactado en los centros que llevan adelante estudios de investigación clínica. Al inicio de la pandemia se ha observado una gran caída de las consultas y procedimientos médicos cardiovasculares necesarios, en servicios de emergencia y oncológicos impactando en la mortalidad total no atribuible a COVID-19⁹⁻¹². En investigación clínica, la detención parcial de los ensayos clínicos por el temor a exponer a los pacientes (en general de riesgo) a la infección por SARS-CoV-2 y la terminación anticipada de muchos de ellos con motivo del inicio de la pandemia se convirtió en una perspectiva real y preocupante^{13,14}.

Estudios realizados durante la pandemia han señalado que la no adherencia a las medidas de distanciamiento social, los trabajos de alto riesgo de contagio, los contactos estrechos, y las características sociodemográficas son los factores más importantes que aumentan el riesgo de infección^{15,16}.

No hemos encontrado información sobre la tasa de COVID-19 en los sujetos que participan en ensayos clínicos que por edad y comorbilidad son en general, poblaciones de mayor riesgo. Por este motivo diseñamos este estudio observacional partiendo de la hipótesis científica (objetivo primario) que la tasa de infección por SARS-CoV-2 en los sujetos participantes de ensayos clínicos no es mayor (no superioridad) a la tasa de infección acumulada de la población adulta (20-79 años) de nuestro país que es del 26% con un rango de 14-32%¹. Los objetivos secundarios fueron investigar la caracterización de riesgo de letalidad por COVID-19, la tasa de letalidad y la tasa de mortalidad de los sujetos que participan en los ensayos clínicos.

Materiales y métodos

Este es un estudio observacional realizado en forma retrospectiva sobre los casos de COVID-19 en los sujetos que participaron en estudios clínicos experimentales en centros de investigación que han subrogado la evaluación y seguimiento ético del estudio en el comité de ética de FEFyM y que accedieron a participar en el estudio. Se incluyeron todos los ensayos clínicos de intervención aprobados por el Comité de Ética de FEFyM (CIE) durante los dos primeros años de la pandemia (31 de marzo de 2020 – 31 de marzo de 2022, o “período en estudio”), definida como población accesible. Se excluyeron protocolos pediátricos, observacionales, de corta duración (menor de 6 meses) y con sujetos internados.

Se invitó a participar a todos los investigadores principales de los estudios que reunían criterios de elegibilidad (muestreo no probabilístico por conveniencia, población en estudio). La recolección de datos fue secundaria en función de los datos contenidos en las historias clínicas y en los formularios de reporte de casos (CRFs) de cada uno de los ensayos clínicos incluidos en el estudio. Los datos fueron llenados en planillas anonimizadas donde se reunieron características demográficas y de comorbilidades de los sujetos con COVID-19. Los datos de mortalidad total por COVID-19 fueron extraídos del Sistema Electrónico de Registro y Seguimiento de Protocolos (S.E.R.S.), que registra en forma obligatoria

todos los eventos adversos serios de los ensayos clínicos aprobados por el CIE.

Se definió caso confirmado como: Caso sospechoso (según los criterios de Ministerio de Salud de la Nación) y test positivo de detección de SARS-CoV-2 (PCR, LAMP o test de antígeno); o contacto estrecho de caso confirmado, más síntomas.

Las comorbilidades de riesgo para el COVID-19 fueron las siguientes: diabetes tipo 1 o 2; obesidad (índice de masa corporal IMC ≥ 30); enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías graves, miocardiopatías, hipertensión pulmonar); enfermedad renal crónica; enfermedad respiratoria crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad intersticial pulmonar, asma moderada o grave); pacientes con cirrosis o hepatopatía grave; pacientes inmunosuprimidos (incluidos pacientes con enfermedad reumática moderada a grave, HIV, trasplantados o en lista de trasplante o que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor); pacientes oncológicos y onco-hematológicos (diagnóstico reciente o enfermedad activa de menos de 1 año desde el diagnóstico y/o bajo tratamiento actual y/o haber recibido tratamiento inmunosupresor en los últimos 12 meses y/o enfermedad en recaída o enfermedad no controlada).

Se caracterizó el riesgo de mortalidad por COVID-19 en función del puntaje modificado que divide el riesgo en cinco categorías (riesgo bajo, leve, moderado, alto y muy alto), según la presencia o ausencia de factores y comorbilidades de riesgo¹⁷.

La información a nivel nacional se extrajo de los datos del Ministerio de Salud de la Nación (Sistema SISA), de la base de datos del diario de La Nación de Argentina^{1,2} y de la proyección poblacional 2022 del INDEC.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Independiente de Ética para Ensayos en Farmacología Clínica de la Fundación de Estudios Farmacológicos y de Medicamentos Prof. Luis M. Zieher (FEFyM) y registrado en la plataforma PRIISA BA (Cod.7751). Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado aprobado por el CIE. El estudio respetó las normativas locales para estudios observacionales (Resolución 1480/2011 del Ministerio de Salud de la Nación).

Análisis estadístico

Estimando en nuestra población una tasa de infección del 22% o 25%, el tamaño muestral para un diseño de no inferioridad (no superioridad) como para detectar un margen de 6% de diferencia (hipótesis nula: tasa de nuestra población - la tasa de la población adulta de la Argentina $\geq 6\%$) es de entre 134 y 300 sujetos respectiva-

mente con un poder del 80% y un nivel de significancia del 0.025 a una cola.

La tasa de positividad total acumulada para SARS-CoV-2 se estimó como casos confirmados con COVID-19 durante el período en estudio dividido por el número de pacientes reclutados en el mismo período en nuestra muestra. La tasa de letalidad total acumulada (fallecidos/afectados) se estimó como casos fallecidos durante el período en estudio dividido por el número total de casos confirmados con COVID-19 durante el mismo período en nuestra muestra. La tasa de mortalidad total, se estimó como pacientes fallecidos por COVID-19 (en base al relevamiento del Sistema Electrónico de Registro y Seguimiento de Protocolos (SERS) durante el período en estudio, dividido por el número total de pacientes reclutados en el mismo período en nuestra muestra.

Se utilizó estadística descriptiva para presentar los datos. Las variables cualitativas categóricas se describieron por su número, proporción e intervalo de confianza exacto del 95%. Las variables cuantitativas se describieron por su media, desvío estándar o mediana y cuartiles según fuera aplicable. Las comparaciones con la tasa de la población general se analizaron con el test de hipótesis para una proporción utilizando el programa estadístico R ("prop.test").

El análisis estadístico se realizó con el programa Cran R versión 4.1.0, se estableció una $p < 0.05$ a dos colas o < 0.025 a una cola como significativo.

Resultados

Entre el 31 de marzo de 2020 y el 31 de marzo de 2022 (período en estudio) el CIE tuvo 230 protocolos activos aprobados con los criterios de elegibilidad del estudio a cargo de 133 investigadores que reclutaron 2094 sujetos (población accesible). Se enviaron invitaciones a 116 investigadores (87%) para participar en el estudio, de los cuales 17 (15%) accedieron a participar y completaron los formularios de reporte de casos. Estos investigadores tenían a su cargo 82 protocolos (36%) que enrolaron y siguieron a 513 sujetos (población en estudio) durante la pandemia (Fig. 1). Estudiamos la cohorte de 513 sujetos que fueron tratados y seguidos durante la pandemia, para poder analizar la tasa de infección acumulada por SARS-CoV-2 y en forma adicional caracterizar el riesgo de letalidad y la tasa acumulada de letalidad por COVID-19.

La población en estudio (n: 513) se caracterizó por tener una edad promedio de 63.5 ± 9.6 años de los cuales 180 (35%) fueron de sexo femenino (Tabla 1). Los sistemas orgánicos más frecuentemente estudiados en estos ensayos clínicos fueron el endocrino-metabólico-nutricional (42%), seguido por las neoplasias (28%); (Fig. 2). Las enfermedades individuales más frecuentemente estudiadas en los ensayos clínicos fueron: dia-

Figura 1 | Población accesible y en estudio

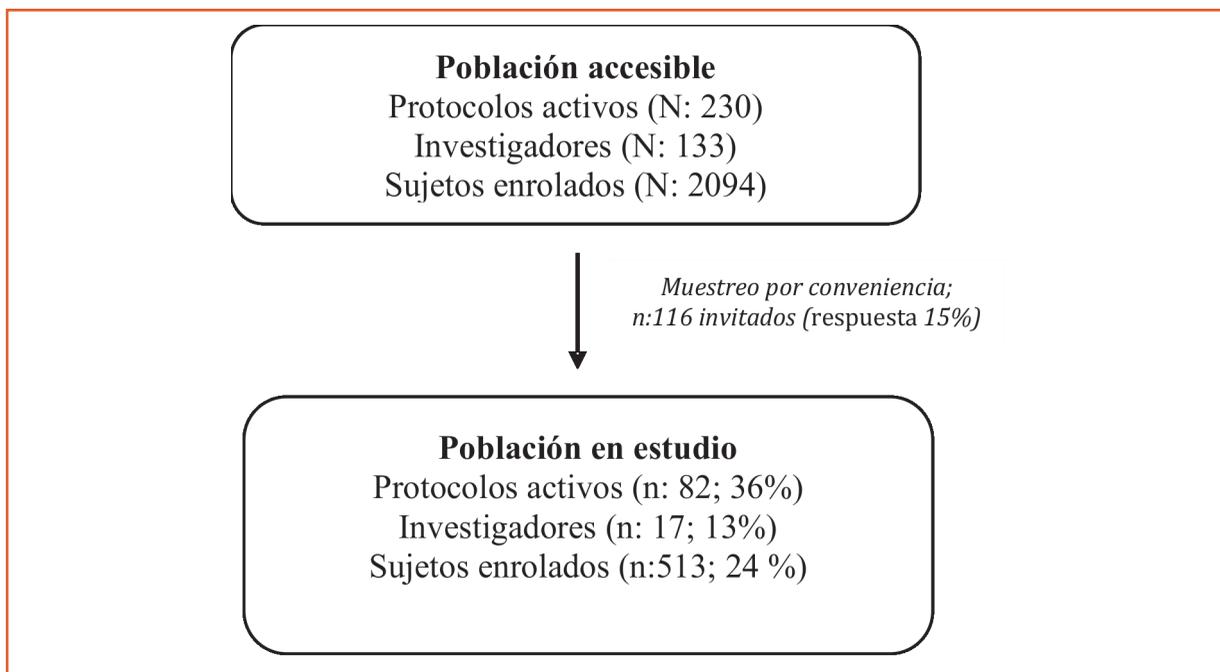
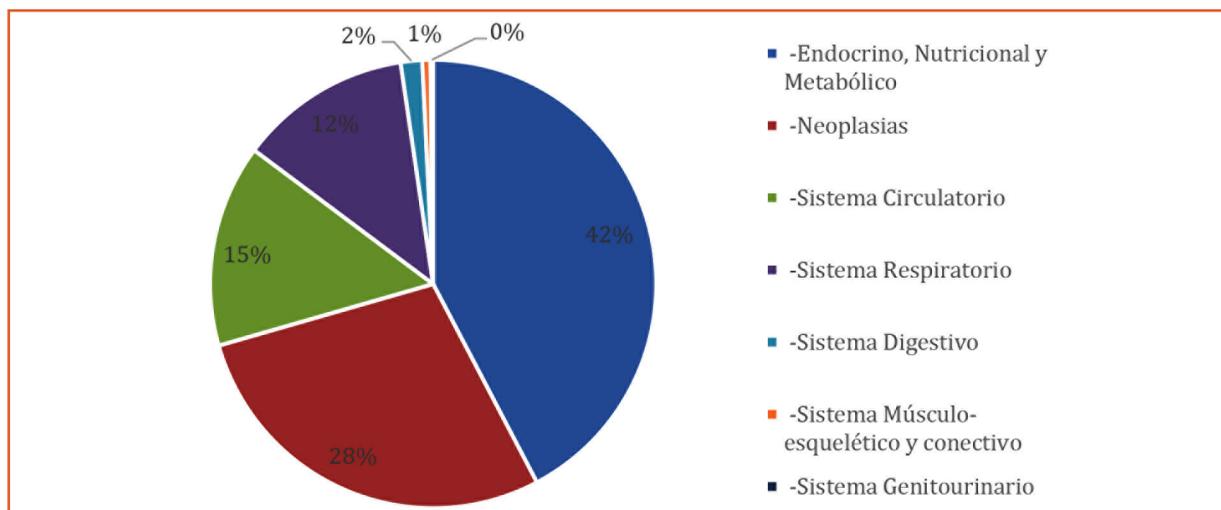


Figura 2 | Enfermedad en estudio clasificada por sistema (N:513)

betes (34%), insuficiencia cardíaca (15%); asma (9%), obesidad (9%), cáncer de mama (8%) (Tabla 1).

De la muestra estudiada, 50/513 sujetos tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19, resultando en una tasa acumulada de infección por SARS-CoV-2 de 9.74% (IC 95%: 7.32-12.64%), situada por debajo del 17% de la población de edad comparable (60 a 69 años) de la Argentina ($p < 0.0001$).

Los sujetos con COVID-19 ($n = 50$) se caracterizaron por tener una edad de 59.7 ± 13.7 años (50% sexo femenino) y una elevada prevalencia de comorbilidades en forma independiente de la edad (90% con al menos una comorbilidad) (Tabla 2).

Un total de 7/50 sujetos con diagnóstico confirmado de COVID-19 fallecieron, resultando en una tasa acumulada de letalidad por COVID-19 de 14% (IC 95%: 5.8%-26.7%), que se situó por encima del 2.45% de la población de 50 a 69 años de la Argentina ($p < 0.0001$). La tasa de mortalidad total por COVID-19 (7/513, calculada con base en el número total de pacientes reclutados en nuestra muestra) fue de 1.36% (IC 95%: 0.55%-2.79%), y sus intervalos de confianza también se situaron por encima del 0.52% de la población de 50 a 69 años de la Argentina ($p < 0.0001$).

Se caracterizó el riesgo de letalidad por COVID-19 en función del puntaje original de Bello-Chavola y col.¹⁷ que divide el riesgo en cinco ca-

Tabla 1 | Características de los sujetos en estudio (N: 513)

n total: 513	
Demografía	
- Edad en años; media (DS)	63.5 (± 9.6)
- Sexo femenino; n (%)	180 (35)
Enfermedad en estudio	
- Endocrino, nutricional y metabólico	
- Diabetes; n (%)	173 (33.7)
- Obesidad n (%)	44 (8.6)
-Neoplasias	
- Cáncer de mama; n (%)	41 (8)
- Leucemias crónicas n (%)	24 (4.7)
- Cáncer gástrico; n (%)	16 (3.1)
- Linfomas; n (%)	12 (2.3)
- Cáncer de próstata avanzado n (%)	11 (2.1)
- Otros n (%)	41 (8)
- Sistema circulatorio	
- Insuficiencia cardíaca; n (%)	75 (14.6)
- Sistema respiratorio	
- Asma; n (%)	45 (8.8)
- Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; n (%)	10 (1.9)
- Fibrosis pulmonar n (%)	9 (1.8)
- Sistema digestivo	
- Esteatosis hepática no alcohólica; n (%)	8 (1.6)
- Sistema músculo-esquelético y conectivo	
- Artritis reumatoidea; n (%)	3 (0.6)
- Sistema Genitourinario	
- Enfermedad renal crónica; n (%)	1 (0.2)

DS: Desvío estándar

tegorías (riesgo bajo, leve, moderado, alto y muy alto), según la presencia o ausencia de factores y comorbilidades de riesgo incluyendo la edad (Tabla 3).

En función de este puntaje de riesgo el 92% de los sujetos con COVID-19 presentó riesgo incrementado de letalidad por COVID-19 (Tabla 3). En la Tabla 3 incluimos una columna con el *hazard ratio* del puntaje original para graficar el aumento de riesgo de letalidad en función de los diferentes subgrupos de riesgo.

Tabla 2 | Características de los sujetos con COVID-19 (n: 50)

Sujetos con COVID (n : 50)	
Demografía	
- Edad en años; media (DS)	59.7 (± 13.7)
-Sexo femenino; n(%)	25 (50)
Comorbilidad de Riesgo; n (%)	
- Cardiovascular	17 (34)
- Diabetes	16 (32)
- Respiratoria	16 (32)
- Enfermedad renal crónica	11 (22)
- Inmunosupresor	10 (20)
- Neoplasia	9 (18)
- Obesidad	6 (12)
Número de comorbilidades; n (%)	
- Ninguna comorbilidad	5 (10)
- Una comorbilidad	24 (48)
- Dos comorbilidades	10 (20)
- Tres o más comorbilidades	11 (22)

DS: Desvío estándar

Los sujetos fallecidos se caracterizaron por tener mayor edad (69.2 ± 4.6 años), con predominio de sexo masculino (71%) y todos (100%) con al menos una comorbilidad de riesgo (Tabla 4). En la caracterización del riesgo de letalidad por COVID-19 en función del puntaje original de Bello-Chavola y col.¹⁷, 6/7 de los fallecidos (85.7%) presentaron riesgo de grado moderado, equivalente a un *hazard ratio* de 15.8 de acuerdo al puntaje original. No realizamos ningún análisis estadístico debido al escaso número de fallecidos.

Discusión

En nuestra cohorte de participantes de ensayos clínicos experimentales la tasa acumulada de infección por SARS-CoV-2 fue de 9.74% (IC 95%: 7.32-12.64%). Estos resultados confirmaron la hipótesis científica de que la tasa de COVID-19 en los sujetos participantes de ensayos clínicos no era mayor a la tasa en la población adulta de la Argentina. En forma adicional, estos datos demostraron que la tasa acumulada de infección por SARS-CoV-2 estaba por debajo del 17% de la población de 60 a 69 años de la Argentina ($p < 0.0001$).

No encontramos en la literatura antecedentes de tasa de infección en sujetos participantes en ensayos clínicos. Sí hemos encontrado publicaciones de tasa de infección en otras poblaciones que si bien son diferentes a la nuestra creemos son de interés. Un estudio prospectivo multicéntrico realizado en el Reino Unido en pacientes sometidos a procedimientos endoscópicos con alto riesgo de aerosolización no registró COVID-19 en pacientes o en el personal de salud¹⁸. Un trabajo multicéntrico reciente de nuestro

Tabla 3 | Categorización del riesgo de los sujetos con COVID-19

Puntaje de riesgo de letalidad; n (%)	Sujetos con COVID (n: 50)	"Hazard Ratio" de Muerte del Puntaje Original ¹⁴
- Bajo riesgo (≤ 0 puntos)	8 (16)	Referencia
- Leve riesgo (1 a 3 puntos)	17 (34)	6.01 (5.24-6.91)
- Moderado riesgo (4 a 6 puntos)	18 (36)	15.83 (13.88-18.05)
- Alto riesgo (7 a 9 puntos)	6 (12)	25.61 (22.57-29.06)
- Muy alto riesgo (≥ 10 puntos)	1 (2)	39.58 (34.58-45.30)

Puntaje de riesgo de letalidad (Bello Chavolla et al)¹⁷: Diabetes y edad < 40 años = 5; Edad ≥ 65 años = 3; Enfermedad renal crónica = 3; EPOC o enfermedad cardiovascular o enfermedad oncológica u obesidad o diabetes o inmunosupresión = 1; Edad < 40 años = -6

Tabla 4 | Características de los sujetos fallecidos por COVID-19

Fallecidos con COVID (n: 7)	
Demografía	
- Edad en años; media (DS)	69,3 (± 5)
- Sexo masculino /femenino; n(%)	5 (71) / 2 (29)
Comorbilidad de Riesgo; n (%)	
- Cardiovascular	4 (57.1)
- Diabetes	2 (28.5)
- Enfermedad renal crónica	2 (28.5)
- Neoplasia / Inmunosupresor	2 (28.5)
- Respiratoria	1 (14.2)
Número de comorbilidades; n (%)	
- Ninguna comorbilidad	0 (0)
- Una comorbilidad	3 (42.8)
- Dos comorbilidades	2 (33.3)
- Tres o más comorbilidades	2 (33.3)

DS: desvió estándar

país investigó la tasa de COVID-19 en personal de la salud en 8 centros de la Argentina determinándose una tasa del 12.1% (IC 95% 10.9-13.4%) que se situó por debajo de la tasa poblacional en edades similares¹⁹. En el análisis multivariado el número de veces que el personal de la salud fue contacto estrecho aumento el odds en 4.6 veces por cada aislamiento. Otros estudios han señalado que el uso inadecuado de los elementos de protección personal aumenta el riesgo de infección^{20, 21}. También se ha señalado que la no adherencia de las personas a las medidas de distanciamiento social, los trabajos de alto riesgo de contagio, características sociodemográficos, institucionales y conductuales son los factores más importantes que aumentan el riesgo de infección^{15, 16}.

Nuestros resultados y todos estos trabajos, si bien se han realizado en poblaciones muy diferentes a la nuestra, parecen avalar la hipótesis que la tasa de infección no está relacionada con la atención médica habitual, y que depende de otros factores entre los cuales están los factores socio-demográficos, el número de contactos estrechos, la utilización de medidas de protección personal y la adherencia a medidas de distanciamiento social.

Con relación a los sujetos participantes de ensayos clínicos, las recomendaciones han ido va-

riando durante la pandemia. En Argentina, con fecha 20 de marzo de 2020, la ANMAT informó la interrupción del reclutamiento de los estudios de farmacología clínica (EFC) en sujetos sanos. Con fecha 16 de noviembre de 2020 la ANMAT informó la suspensión temporal de la medida adoptada. A nivel internacional se han publicado recomendaciones con lineamientos muy similares^{22, 23}.

La baja tasa de infección observada en nuestro estudio, y la evidencia indirecta en otras poblaciones que relaciona el riesgo de infección con otros factores, tienen importantes implicancias prácticas para los sujetos participantes de ensayos clínicos de características similares a los de nuestra población. En primer lugar, la suspensión del reclutamiento o de las visitas al centro de investigación son medidas que no tendrían impacto en la tasa de infección de los sujetos participantes del ensayo clínico o del personal de la salud. En cambio, la protocolización de la atención de los sujetos y el uso de todas las medidas de protección personal, al igual que las recomendaciones que se realicen a los pacientes para su cuidado durante su vida cotidiana, son medidas y procedimientos que tendrán un impacto potencial en el riesgo de infección.

La tasa de letalidad por COVID-19 de nuestro estudio fue de 14% (IC 95%: 5.8%-26.7%) y sus intervalos de confianza se situaron por encima del 2.45% de la población de 50 a 69 años de la Argentina ($p < 0.0001$). La tasa de mortalidad por COVID-19 fue de 1.36% (IC 95%: 0.55%-2.79%) y sus intervalos de confianza también se situaron por encima del 0.52% de la población de 50 a 69 años de la Argentina ($p < 0.0001$). Esto se explica por el alto riesgo de letalidad por COVID-19 de nuestra población. El 92% de los sujetos con COVID-19 de nuestro estudio tuvieron un riesgo incrementado de letalidad por COVID-19, dado por su edad y la presencia de una o más comorbilidades asociadas. Para caracterizar el riesgo utilizamos un puntaje desarrollado en México luego del análisis de 5332 fallecimientos por COVID-19 con identificación de factores predictores de mortalidad (edad, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, EPOC, Inmunosupresión) con gran incremento del riesgo de letalidad (*hazard ratio* de 6.01 a 39.58), en función del puntaje¹⁷. Si bien, este puntaje no ha sido validado en la población local, resulta evidente que los suje-

tos con COVID-19 de nuestro estudio, tienen un riesgo elevado de letalidad que explica la mayor mortalidad en relación a la población de similar edad de nuestro país.

Nuestro trabajo tiene limitaciones que deben ser señaladas. No podemos descartar un sesgo de selección potencial relacionado con los investigadores que accedieron a participar en el estudio. No obstante, hemos podido incluir en la población en estudio un número importante de sujetos que representan el 36% de los estudios aprobados por el CIE, por lo que creemos que nuestra muestra es representativa de los sujetos incluidos en ensayos clínicos. Nuestro estudio se basó en casos confirmados, y no tenemos el número de casos asintomáticos. Además, por ser un estudio observacional, está sujeto a múltiples sesgos relacionados con la calidad de los datos. Sin embargo, como hemos incluido estudios experimentales que se realizan con un alto

estándar de calidad y con monitoreo de acuerdo a las buenas prácticas clínicas (GCP), resulta poco probable que exista sub-registro de los casos confirmados de COVID-19.

En conclusión, la tasa de COVID-19 en los sujetos adultos participantes de ensayos clínicos no fue superior y estuvo por debajo de las cifras de la población de Argentina de similar edad (60-69 años). Optimizar la protocolización de la atención de los sujetos participantes de ensayos clínicos, el reaseguro de las medidas de protección personal y las recomendaciones dirigidas a prevenir el riesgo de infección en la vida cotidiana son las medidas que tiene mayor potencialidad de reducir el riesgo de infección.

Agradecimientos: Agradecemos a IC PROJECTS SRL por el armado de la base de datos y por realizar el análisis estadístico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Diario La Nación, Argentina (18 julio 2022). Sociedad, detalle de infectados y fallecidos por coronavirus en Argentina. En: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/en-detalle-infectados-fallecidos-coronavirus-argentina-nid2350330/#/>; consultado febrero 2023.
2. Ministerio de Salud de la Nación de Argentina. Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SISA). Sistema integrado de vigilancia sanitaria. En: <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa>; consultado febrero 2023.
3. Rearte A, Baldani A, Barcena Barbeira P, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Revista Argentina de Salud Pública* 2020, 12 (Supl. 1 COVID-19): e5.
4. Liu B, Spokes P, He W, Kaldor J. High risk groups for severe COVID-19 in a whole of population cohort in Australia. *BMC Infect Dis* 2021; 21: 685.
5. Bisso I, Huespe I, Lockhart C, et al. Clinical characteristics of critically ill patients with COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 527-35.
6. Basquiera A, García M, Martínez Rolón J, et al. Clinical characteristics and evolution of hematological patients and COVID-19 in Argentina: a report from the Argentine Society of Hematology. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 536-45.
7. Melendi S, Tortello Martínez S, Tribiño M, et al. Infección por COVID-19 en pacientes oncológicos y asociación con el tratamiento recibido. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 338-43.
8. England BR, Roul P, Yang Y, et al. Risk of COVID-19 in rheumatoid arthritis: a national veterans affairs matched cohort study in at-risk individuals. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 2179-88.
9. Lamelas P, Botto F, Pedernera G, Alves De Lima A, Costabel JP, Belardi J. Enfermedad cardiovascular en tiempos de COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 248-52.
10. Lange SJ, Ritchey MD, Goodman AB, et al. Potential indirect effects of the COVID-19 pandemic on use of emergency departments for acute life-threatening conditions - United States, January-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 795-800.
11. Kaufman HW, Chen Z, Niles J, Fesko Y. Changes in the number of US patients with newly identified cancer before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2017267.
12. Ayanian JZ. Tallying the toll of excess deaths from COVID-19. *JAMA Health Forum* 2020; 1: e200832.
13. Lamont EB, Diamond SS, Katriel RG, et al. Trends in oncology clinical trials launched before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2036353.

14. Neumann S, Henderson E. A snapshot of the response from uk-based clinical trials of investigational medicinal products to COVID-19. *Cureus* 2020; 12: e10613.
15. Kilpatrick RD, Sánchez-Soliño O, Alami NN, et al. Epidemiological population study of SARS-CoV-2 in lake county, Illinois (CONTACT): methodology and baseline characteristics of a community-based surveillance study. *Infect Dis Ther* 2022; 11: 899-911.
16. Khan SS, Krefman AE, McCabe ME, et al. Association between county-level risk groups and COVID-19 outcomes in the United States: a socioecological study. *BMC Public Health* 2022; 22: 81.
17. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dga346.
18. Hayee B; SCOTS project group, East J, Rees CJ, Penman I. Multicentre prospective study of COVID-19 transmission following outpatient GI endoscopy in the UK. *Gut* 2021; 70: 825-8.
19. Rodríguez VM, Klajn DS, Carone EA, et al. Estudio multicéntrico de incidencia y determinantes de COVID-19 en médicos de Argentina. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 496-504.
20. Çelebi G, Pişkin N, Çelik Bekleviç A, et al. Specific risk factors for SARS-CoV-2 transmission among health care workers in a university hospital. *Am J Infect Control* 2020; 48: 1225-30.
21. Maimone S, Bracamonte L, Gerez R, et al. Factores asociados al riesgo de COVID-19 en personal de salud. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 647-58.
22. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Conduct of clinical trials of medical products during the COVID-19 public health emergency. updated 30-Aug-2021. En: <https://www.fda.gov/media/136238/download>; consultado febrero 2023.
23. European Medicine Agency. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 pandemic. Version 5. 10/02/2022. En: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/updated-document-guidance-management-clinical-trials-during-covid-19-coronavirus-pandemic-2022-02-10_en; consultado febrero 2023.