

El 25 de mayo de 2021 se realizó de manera virtual el Primer seminario de investigación CIBERFES “FRANCISCO GUILLÉN LLERA”. El evento fue moderado por los Profesores Pedro Abizanda Soler, coordinador de formación de CIBERFES, y Leocadio Rodríguez Mañas, Director de CIBERFES, y contó con las presentaciones de 6 grupos de CIBERFES y la asistencia de más de 30 nodos on-line. Desde CIBERFES hemos planificado la realización de 3 seminarios anuales, metodología que permite no solo la difusión de las investigaciones realizadas por los diferentes grupos sino también la identificación de sinergias para futuras colaboraciones. En este primer seminario se abordó la investigación que diferentes grupos de CIBERFES han realizado durante la pandemia sobre COVID-19, pero para futuros encuentros la intención es que todos los grupos vayan presentando sus principales resultados. La acogida a este nuevo formato ha sido excelente y se está valorando la posibilidad de su apertura a sociedades científicas que realicen investigación en fragilidad y envejecimiento saludable, así como a otros CIBER interesados en este campo.

A continuación se presentan los resúmenes de los principales resultados de los seis grupos CIBERFES.

- **Grupo Universidad de Granada (IP Darío Acuña): “Resultados del ensayo clínico en fase II (MELCOVID) para explorar la eficacia y seguridad de melatonina i.v. en pacientes UCI de covid-19.”**

Presentadora: Germaine Escames

SARS-coV-2 (COVID-19) produce respuestas inflamatorias que pueden ser mortales. La reacción inflamatoria masiva está asociada a la liberación de gran cantidad de citoquinas (“tormenta de citoquinas”) y gran aumento de radicales libres.

La melatonina es un poderoso eliminador de radicales libres para reducir el daño oxidativo de los tejidos y también es un agente antiinflamatorio efectivo para deprimir las “tormentas de citoquinas”. Además, también promueve la respuesta inmune adaptativa al aumentar la proliferación de linfocitos T y las células B para generar anticuerpos específicos. A su vez, se ha demostrado que la melatonina inhibe las catepsinas, que son las proteasas que activa el covid-19 para meterse en las células.

Otra característica de la COVID-19 es que los pacientes que mueren por sepsis y fallo multiorgánico.

En nuestro Grupo de Investigación hemos demostrado los efectos beneficiosos de la melatonina en la sepsis con una disminución de la mortalidad al 25%. Todas estas propiedades de la melatonina nos han llevado a poner en marcha un ensayo clínico fase II, en pacientes con coronavirus ingresados en la UCI a los que se les ha administrado la melatonina administrada por vía IV. En dicho ensayo clínico se ha reducido la estancia hospitalaria, y los días con ventilación mecánica invasiva como consecuencia de una disminución del proceso inflamatorio.

- **Grupo Getafe (IP Leocadio Rodríguez Mañas): “El papel de la situación funcional sobre el riesgo de mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19” y “Uso de inhibidores de renina angiotensina aldosterona y riesgo de ingreso por COVID y el papel de la discontinuación sobre la mortalidad”**

Presentadora: Olga Laosa

Investigadores de CIBERFES, CIBERESP y FIBHUG han publicado un artículo en el que evalúan la relación de la situación funcional previa al ingreso, con la mortalidad en 375 sujetos ingresados en el H.U. Getafe durante el mes de marzo de 2020 por COVID 19. Sus resultados muestran que el estado funcional es capaz de predecir el riesgo de muerte y parece modular la relación entre la edad y la mortalidad. La combinación de 5 variables (edad, sexo, comorbilidad, I. Barthel e índice de severidad-qSOFA) permite la construcción de un algoritmo de predicción de muerte de fácil aplicación que podría ser útil en el proceso de toma de decisiones (Laosa O. et al, JAMDA 2020). En un segundo estudio de cohortes caso-poblacional publicado junto con investigadores de 7 hospitales de la CAM, muestran la ausencia de relación entre el tratamiento previo con ISRAA y el ingreso por COVID 19 (de Abajo FJ et al, Lancet 2020); y en el tercer estudio de cohortes retrospectivo publicado junto con este mismo grupo, no encuentran diferencias en mortalidad entre los pacientes ingresados por COVID-19 que continuaron y los que discontinuaron el tratamiento con

ISRAA aunque sí muestran menor mortalidad en los que continúan con ARA II respecto a los que continuaron con IECA, sobre todo en los grupos de mayor riesgo (hombres, edades avanzadas y comorbilidad) (*de Abajo FJ et al, BMC Medicine 2021*).

- **Freshage Research Group, Faculty of Medicine, University of Valencia, CIBERFES, INCLIVA, Valencia, Spain (IP José Viña): "ACE2 transcriptome to lower risk of COVID-19 complications in old persons". Jose Vina, MD, PhD, Eva Serna, PhD and Consuelo Borrás, PhD.**

Presentadora: Eva Serna

La gravedad de la COVID-19 en personas mayores es mucho mayor que en jóvenes. La actual pandemia ha afectado de manera desproporcionada a la población de adultos mayores evidenciando tasas de mortalidad más altas en mayores con comorbilidades y deterioro funcional. ACE 2, receptor del SARS-CoV-2, disminuye en el envejecimiento y esto provoca que no pueda realizar sus funciones protectoras a nivel cardiovascular, antiinflamatorias y de cicatrización de heridas. Nosotros realizamos un análisis transcriptómico de células mononucleares periféricas de individuos jóvenes y ancianos y, encontramos genes que regulan negativamente a ACE2: catepsina G, TIMP 3, citoquina 1, subunidades del proteasoma y CREG-1 en el ámbito de la inflamación. Y otros genes interesantes como, NOX1 (relacionado con estrés oxidativo), FGF23 (relacionado con la vitamina D3 y asociado con la mortalidad en pacientes con problemas renales) y ANPEP (asociado al sistema inmunológico). Con base a estas observaciones, proponemos bases para un estilo de vida simple o intervenciones farmacológicas para reducir el riesgo de complicaciones graves del COVID-19 en esta población más vulnerable.

- **Grupo GENUD Universidad de Castilla-La Mancha (IP Ignacio Ara) en colaboración con los grupos de Leocadio Rodríguez Mañas y Francisco José García García: "Impacto del confinamiento domiciliario del COVID-19 sobre la salud de los adultos mayores: un experimento natural en España"**

Presentador: Ignacio Ara (Grupo GENUD Toledo-Universidad de Castilla-La Mancha)

Como consecuencia del confinamiento que durante casi un centenar de días se produjo en España durante el año 2020 y dado que todavía en la actualidad se desconoce completamente la naturaleza de las actividades que durante dicho confinamiento fueron realizadas en casa por las personas mayores (en especial el tipo de actividad física, sedentarismo, la dieta, el consumo de tabaco y alcohol, así como su impacto sobre la salud) y de forma específica en qué actividades se producen los cambios más importantes respecto a la situación previa y posterior (7 meses), parece necesaria la realización de un estudio epidemiológico que incluyendo participantes de algunas de las principales cohortes españolas de personas mayores (EXERNET, ETES, ENRICA y Salud Mental) integradas en grupos de investigación pertenecientes a 3 CIBER diferentes (CIBERFES, CIBERESP y CIBERSAM) permitan estudiar mejor no solo los factores determinantes de los cambios producidos durante ese momento sino también investigar la asociación que existe entre la calidad de la dieta, la actividad física (AF) y el tiempo de sedentarismo (TS) y los principales cambios en las conductas de riesgo para la salud así como las adaptaciones del estilo de vida 7 meses después. Del mismo modo, parece interesante determinar la influencia de padecer hipertensión, enfermedades musculoesqueléticas, pulmonares y cardiovasculares (ECV), depresión y cáncer en los cambios de estilo de vida y comportamientos de salud tras la cuarentena por COVID-19 en personas mayores españolas. Todo ello con el fin de poder caracterizar mejor las poblaciones específicas de riesgo y llevar a cabo intervenciones específicas para mejorar la salud de las personas mayores mediante estrategias de "salud pública de precisión".

- **Grupo Gregorio Marañón (IP José Antonio Serra Rexach): "Evolución de los pacientes mayores a los 2 meses tras el ingreso hospitalario por infección por SARS-Cov-2"**

Presentadora: Jennifer Mayordomo Cava

En esta investigación hemos puesto el foco en las consecuencias sobre el día a día de las personas mayores que han pasado la COVID19. Mostramos como a los dos meses del alta hospitalaria las personas de 70 años

o más que sobrevivieron al ingreso hospitalario por COVID19 hay un 48% de personas frágiles (valorada con el cuestionario de Frail (0-5), siendo frágiles cuando éste es mayor o igual a 3) y un 14% presentaron deterioro funcional en al menos una actividad de la vida diaria (AVDs, medidas con la escala de Barthel). Se encontraron diferencias por sexos en la evolución funcional, la calidad de vida y el estado anímico y cognitivo. Más mujeres auto-percibieron no estar curadas todavía de la enfermedad, tener peor autonomía en su día a día, presentar secuelas en la memoria, tener peor estado de ánimo y peor calidad de vida que hombres. Este ha sido un estudio observacional de la primera ola realizado a través de una entrevista telefónica a los dos meses del alta hospitalaria en 266 supervivientes de 70 años o más en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

- **Grupo Complejo Hospital General de Albacete, Servicio de Salud de Castilla La Mancha, (IP Pedro Abizanda): “Estudio clínico-epidemiológico de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en centros sociosanitarios: estudio COVID-A” y “Estudio clínico-epidemiológico de la COVID-19 en mayores hospitalizados: estudio COVID-AGE.”**

Presentadora: Elisa Belén Cortés Zamora

Describimos los principales resultados de los proyectos de investigación realizados por el Servicio de Geriátrica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, proyectos COVID-A y COVID-AGE, durante la pandemia por SARS-coV2. En el estudio clínico-epidemiológico COVID-A, se analizaron datos de mortalidad así como el impacto funcional y psicológico del brote de SARS-CoV2 en residentes mayores de 65 años institucionalizados, y en los trabajadores sanitarios de 6 centros sociosanitarios de Albacete capital. La mortalidad en el primer mes y en los primeros 3 meses de la pandemia en residencias de mayores fue del 15,3% y del 28,0% respectivamente, con un exceso de mortalidad del 564% y del 315% para dichos periodos. La infección fue más frecuente en los residentes con mayor edad, peor situación funcional y mayor fragilidad. La pandemia supuso un número elevado de bajas laborales en las residencias, con un elevado coste económico. Se evaluó en 215 residentes el impacto funcional y psicológico, resultando que el 47% había presentado pérdida funcional en las actividades básicas de la vida diaria a los 3 meses, el 57,7% presentaba riesgo de depresión, el 29,3% ansiedad, el 19,1% trastorno de estrés postraumático, y el 93% trastornos del sueño. La mayoría de estos problemas fueron causados por el aislamiento y no por el propio COVID-19. En otro subestudio del COVID-A, demostramos que la vacuna de Pfizer en adultos mayores institucionalizados produce buena inmunogenicidad sin efectos adversos graves, independientemente de la edad, la situación funcional, fragilidad, situación cognitiva o comorbilidad. En el estudio COVID-AGE identificamos que baricitinib, un inhibidor de JAK es eficaz para reducir mortalidad en mayores hospitalizados por neumonías moderadas-graves por COVID-19, una reducción del 71% en la mortalidad, la mayor descrita con cualquier fármaco, incluyendo pacientes de Albacete y de Pisa. En el artículo publicado en SCIENCE ADVANCES, se describe además el mecanismo de acción dual de este fármaco, al inhibir la endocitosis viral y al reducir la tormenta citoquímica. Se han enviado a publicar otros dos artículos que muestran también cómo baricitinib mejora las imágenes radiológicas en estos pacientes, y cómo los mayores de 70 años muestran una mayor reducción del riesgo absoluto de mortalidad respecto a los más jóvenes, 18,5% frente al 8,1%, sin mayores efectos secundarios.