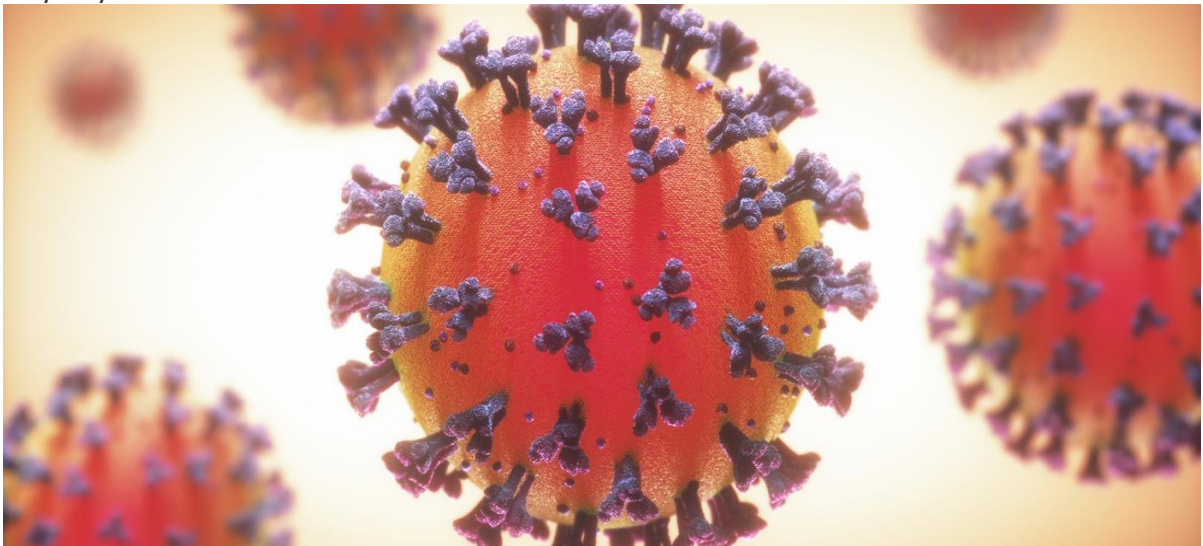


Fondo COVID-19: dos estudios del CIBER-ISCIII precisan el tratamiento individualizado con corticoides y la base genética de la enfermedad grave

30/06/2022



Dos estudios de investigación financiados por el **Fondo COVID** del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y liderados desde el Centro de Investigación Biomédica en Red (**CIBER-ISCIII**) han logrado nuevos resultados en torno a los beneficios y riesgos del tratamiento con corticoides según el perfil de los pacientes, y sobre las mutaciones genéticas que determinan la gravedad de la COVID-19. Los resultados se han publicado en las revistas *Intensive Care Medicine* y *Human Molecular Genetics*, respectivamente.

El primero de los artículos identifica cómo personalizar el tratamiento con corticosteroides en pacientes diagnosticados de COVID-19 grave y está liderado desde el **Proyecto CIBERESUCICOVID**, que coordina el área de Enfermedades Respiratorias del CIBER (CIBERES). El segundo artículo ha localizado nuevos genes que explican la gravedad de la enfermedad y su variabilidad clínica entre sexos y edades, y está coordinado por investigadores del **Proyecto SCOURGE**, también pertenecientes al CIBER desde sus áreas de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y Enfermedades Raras (CIBERER). Ambas investigaciones se han llevado a cabo gracias a la financiación del Fondo COVID-19 del ISCIII, que en 2020 financió más de 130 proyectos relacionados con el virus SARS-Cov-2 y la enfermedad COVID-19.

- Consulta el artículo publicado en *Intensive Care Medicine*
- Consulta el artículo publicado en *Human Molecular Genetics*

Proyecto CIBERES-UCI-COVID

El objetivo de los investigadores del Proyecto CIBERES-UCI-COVID era profundizar en el conocimiento de los efectos del uso de corticoides en pacientes afectados por COVID-19 e ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En concreto, han buscado variables que puedan guiar mejor un tratamiento personalizado con estos medicamentos, y han hallado que los corticosteroides son efectivos para mejorar la supervivencia, pero deben administrarse en función de la edad, la gravedad, la inflamación basal y la ventilación mecánica invasiva. Especial relevancia tiene el hallazgo en el que los investigadores han evidenciado que el uso precoz de esteroides -7 días o menos desde el inicio de los síntomas- puede resultar perjudicial para los pacientes.

Estos resultados se basan en el análisis, entre febrero de 2020 y octubre de 2021, de 4.226 pacientes ingresados en 55 UCI españolas, la mayoría de los cuales (85%) fue tratado con corticosteroides sistémicos durante la hospitalización. Se analizó de manera específica la mortalidad pasados 90 días, y el impacto de la edad de los pacientes, la gravedad del cuadro clínico, el daño orgánico existente y el uso de ventilación mecánica como herramienta de soporte respiratorio en la evolución de la enfermedad, poniendo el foco en cómo se utilizaban los corticosteroides: en dosis altas, de manera precoz y según la duración del tratamiento. Los coordinadores del trabajo son Antoni Torres y Anna Motos, del Hospital Clinic de Barcelona, y Ferrán Barbé, del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Los resultados señalan que los corticoides fueron, de manera global, efectivos para reducir la mortalidad a 90 días y la mortalidad intrahospitalaria. Además, han hallado que el nivel de eficacia del uso de los esteroides variaba en función de los factores estudiados, sugiriendo la necesidad de personalizar el uso de este tipo de fármacos. En concreto, estos fármacos eran especialmente útiles en tres tipos de pacientes: los mayores de 60 años, quienes presentaban una mayor gravedad de la COVID-19 tras su ingreso, y quienes necesitaron ventilación mecánica en la UCI. Por el contrario, el uso de estos medicamentos de manera precoz se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a los 90 días, mientras que su utilización prolongada -10 días o más- redujo esta mortalidad.

Los autores del trabajo no hallaron ningún efecto en relación con la dosis, e indican que los corticosteroides se asocian significativamente con un mayor riesgo de neumonía bacteriana nosocomial e hiperglucemia. La publicación de este artículo se acompaña de un editorial, también publicado en la revista Intensive Care Medicine, que profundiza en las posibilidades de la medicina de precisión en la terapia con corticosteroides en pacientes diagnosticados de COVID-19.

Proyecto SCOURGE

En cuanto al artículo liderado por el Proyecto SCOURGE, los investigadores han demostrado la existencia de una serie de variantes genéticas que influyen sobre la evolución de la COVID-19 en hombres y mujeres. También han identificado una serie de mutaciones asociadas a una mayor gravedad de la enfermedad en varones, especialmente en los mayores de 60 años, cuyo estudio puede facilitar la comprensión de posibles complicaciones asociadas a la COVID-19.

Los autores de este trabajo han estudiado durante dos años el genoma de 11.939 casos de COVID-19 de toda España con una amplia información clínica de las personas afectadas. En SCOURGE participan instituciones de toda España y América Latina, y este estudio se ha centrado en pacientes de 34 hospitales españoles reclutados entre marzo y diciembre de 2020. El estudio ha sido coordinado por Ángel Carracedo, de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica y CIMUS-Universidad de Santiago de Compostela; Pablo Lapunzina, del Hospital Universitario La Paz-IDIPAZ, y Carlos Flores, del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria-FIISC-ITER, de Santa Cruz de Tenerife, todos ellos investigadores del CIBER.

Además, se han realizado metanálisis en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y en el consorcio COVID-19 Host Genetics Initiative (HGI). Este estudio también ha incluido muestras y datos clínicos recogidos en el proyecto STOP Coronavirus, también financiado por el Fondo COVID-19 del ISCIII y liderado por José María Aguado, del Hospital 12 de Octubre de Madrid, en el que también han participado otros hospitales españoles.

Tras realizar estudios de asociación de marcadores genómicos en función del sexo en personas hospitalizadas por COVID-19, los autores han identificado variantes en los genes TLR7 e IFN, entre otros, que confirman su papel en la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, determinadas mutaciones ligadas al cromosoma X en el gen TLR7 son causa de un tipo de COVID-19 asociada a una alta mortalidad que sólo afecta a los hombres. Además, se han localizado auto-anticuerpos que dañan el interferón tipo 1 (IFN I), relacionados con la aparición de la neumonía crítica por COVID-19, especialmente entre varones de mayor edad.

Los resultados de este estudio contribuirán a determinar el riesgo de sufrir COVID-19 grave, a identificar posibles complicaciones asociadas y a avanzar en el descubrimiento de dianas para nuevos tratamientos, incluyendo el reposicionamiento de fármacos previamente utilizados en otras enfermedades.

Referencia de los artículos:

- *Torres A, Barbé F et al CIBERESUCICOVID Project investigators. Major candidate variables to guide personalised treatment with steroids in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2022 Jun 21:1–15. doi: 10.1007/s00134-022-06726-w. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727348/>.*
- *Raquel Cruz et al. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity, Human Molecular Genetics, 2022; ddac132, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac132>.*