



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## EDITORIAL

## Gerociencia en tiempos de pandemia global por COVID-19

## Geroscience in times of global pandemic by COVID-19

Rafael Castro-Fuentes<sup>a,\*</sup>, Javier Castro-Hernández<sup>b,c</sup> y Rosario Socas-Pérez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Área de Fisiología, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Médicas Básicas, Área de Anatomía y Embriología Humana, Universidad de La Laguna, Tenerife, España

<sup>c</sup> Laboratorio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), Tenerife, España

<sup>d</sup> Servicio de Rehabilitación, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), Tenerife, España



En medio de la pandemia por la COVID-19 vivimos una transición demográfica que está remodelando la población mundial. Entre 2019 y 2050, el número de personas de 65 años o más aumentará de 703 millones a 1.500 millones, y para 2050, más de dos tercios de la población total de adultos mayores se concentrará en países menos desarrollados<sup>1</sup>. Aunque ha estado claro durante muchos años que necesitamos cambiar la forma en que vivimos para dar cabida a vidas más largas, la COVID-19 ha puesto al descubierto cuán poco preparados estamos para empoderar y proteger a las poblaciones que envejecen durante las crisis. Una de las características más llamativas de la COVID-19 es precisamente su impacto desproporcionado en los ancianos, y fue solo tras la exposición de este grupo vulnerable cuando comenzó a apreciarse la gravedad de la enfermedad. De las más de 84.000 personas que han sucumbido por la COVID-19 en España, y más de 4.500.000 personas en el mundo, la mayoría de estas muertes ocurren en personas mayores de 65 años<sup>2</sup>. Es por ello que la pandemia ha generado una sensación de vulnerabilidad en muchas de estas personas, que anteriormente disfrutaban de una nueva sensación de envejecimiento saludable. Los adultos mayores enfrentan tasas de mortalidad sustancialmente más altas por la COVID-19 en comparación con las franjas de edad más jóvenes e incluso, cuando se recuperan, presentan síntomas más graves<sup>3</sup>. También son vulnerables a los impactos indirectos de la COVID-19, incluida la inseguridad alimentaria, el aislamiento social y la inestabilidad financiera<sup>3</sup>. Estos problemas son aún más devastadores entre los residentes de los centros geriátricos, los cuales se han convertido en puntos críticos de transmisión y mortalidad de la COVID-19.

Se han esgrimido varias explicaciones de por qué este virus se dirige preferentemente a los ancianos. Los adultos mayores tienen más probabilidades de tener afecciones preexistentes, lo que puede aumentar la letalidad de la COVID-19. También tienden a ser frágiles y presentan menor resistencia al estrés<sup>4,5</sup>. Además, la infección viral daña desproporcionadamente a las personas mayores debido

a la inmunosenescencia y a la inflamación<sup>6,7</sup>, brindando una oportunidad para que el virus se establezca sin que el cuerpo pueda armar un ataque defensivo. Pero aunque todo esto es verdad, no suele considerarse el punto más importante. La abrumadora evidencia sugiere que la edad en sí misma es el factor de riesgo más importante para la COVID-19 grave y sus efectos adversos para la salud, incluida la hospitalización, la admisión en la UCI y la muerte<sup>8</sup>.

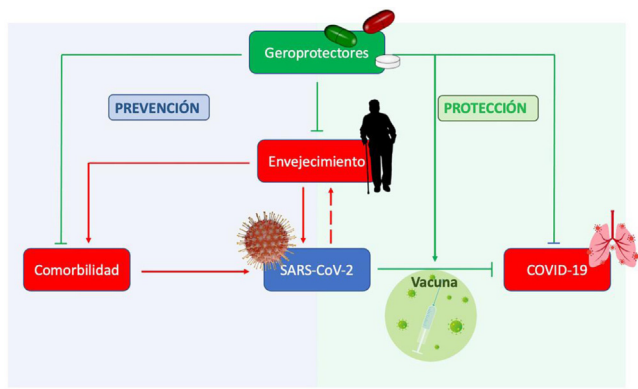
La COVID-19 progresa gracias a la presencia de mecanismos biológicos del envejecimiento. Estos mecanismos incluso se han formalizado en varios «sellos distintivos» (comunicación intercelular alterada, inestabilidad genómica, desgaste de los telómeros, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, detección de nutrientes desregulada, disfunción mitocondrial, senescencia celular y agotamiento de células madre) y se ha demostrado que todos están interconectados, por lo que actuar terapéuticamente en un sello único da como resultado mejoras en otros<sup>9</sup>. En estudios preclínicos en animales, la duración de la salud y de la vida se han incrementado drásticamente al apuntar a esos sellos distintivos, utilizando herramientas genéticas y fármacos<sup>10</sup>. Esto demuestra que el envejecimiento es una condición maleable y tiene implicaciones traslacionales importantes sobre cómo debemos abordar las enfermedades del envejecimiento, particularmente en el contexto de la COVID-19.

Desde una perspectiva más global, la gerociencia debería estar asociada a la prevención y el tratamiento de la COVID-19. La gerociencia busca comprender todos los mecanismos biológicos (genéticos, moleculares y celulares) que hacen del envejecimiento un factor de riesgo importante de enfermedades crónicas de los adultos mayores. El objetivo es apuntar al proceso de envejecimiento como el factor de riesgo más importante, en lugar de tratar solo la infección. Los tratamientos que se dirigen a las vías moleculares del envejecimiento podrían disminuir el desarrollo y la gravedad de las enfermedades relacionadas con la edad, y comorbilidades más globales<sup>11</sup>.

Actualmente está ampliamente aceptado el efecto de la dieta en la modulación del proceso de envejecimiento. De hecho, parece ser que intervenciones nutricionales como la restricción de calorías, o específicamente aquellas que provienen del aminoácido metionina,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jrcastro@ull.edu.es](mailto:jrcastro@ull.edu.es) (R. Castro-Fuentes).



**Figura 1.** Efectos de los geroprotectores sobre la prevención y protección de los síntomas de la COVID-19. El envejecimiento es un importante factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 y para diversas comorbilidades que, a su vez, aumentan el riesgo de infección viral. Se desconoce si SARS-CoV-2 acelera el envejecimiento. La vacuna representa la primera ofensiva contra SARS-CoV-2. Los geroprotectores pueden ejercer una acción tanto preventiva, actuando sobre el envejecimiento y las comorbilidades asociadas, como protectora, mejorando las consecuencias de la COVID-19.

tienen un efecto de extensión de la longevidad en organismos modelo (tanto vertebrados como invertebrados). En primates<sup>12</sup> y humanos (estudio CALERIE)<sup>13</sup> una restricción de calorías produce una mejora del estado de salud general. Además, múltiples estudios han remarcado el efecto beneficioso de seguir una dieta variada, como es la mediterránea, en el estado de salud. En el contexto de la pandemia actual, la dieta podría ejercer un posible efecto modulador en el proceso de envejecimiento y en la gravedad de la COVID-19<sup>14</sup>. Los pacientes ancianos y personas con multimorbilidades que han sufrido la COVID-19, están en riesgo importante de desnutrición. Por tanto, la evaluación del estado nutricional es hoy incluso más crucial que en tiempos normales, dado el delicado estado de los pacientes mayores con la COVID-19<sup>15</sup>.

La senescencia celular constituye un factor clave de vulnerabilidad en las enfermedades asociadas al envejecimiento<sup>16</sup>. Las células senescentes se acumulan durante el envejecimiento<sup>16</sup>, por lo que no cumplen la función normal de una célula. Además, se relacionan con la disfunción progresiva de los órganos y tejidos<sup>17</sup>. Entre los tratamientos, los senolíticos pueden inducir selectivamente la muerte de las células senescentes. Fármacos senolíticos, como quercetina, dasatinib o ruxolitinib, podrían tener un efecto beneficioso para la prevención o el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, al atenuar la tormenta de citoquinas y reducir la inmunosenescencia<sup>18</sup>. Los inhibidores de la diana mTOR (p. ej., rapamicina, RTB101, everolimus) están aprobados para su uso en humanos y se sabe que retrasan las enfermedades relacionadas con la edad en múltiples modelos animales<sup>19</sup>. Actualmente se están realizando un número limitado de ensayos clínicos con estos fármacos para evaluar su eficacia frente a la COVID-19<sup>20</sup>. La metformina, con un historial de 60 años de experiencia y primera línea de tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, además de ser genérico, muy seguro y económico, ha surgido también como un candidato líder en ensayos clínicos de envejecimiento, y en las enfermedades agudas y crónicas relacionadas con la edad<sup>21</sup>. En un análisis retrospectivo de 283 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con la COVID-19 confirmada, las personas que tomaron metformina tuvieron una mortalidad hospitalaria significativamente menor comparado con las que no la tomaron<sup>22</sup>; sin embargo, son necesarios más estudios antes de obtener conclusiones al respecto.

El desarrollo de vacunas constituye, sin duda, un enfoque directo, eficiente, seguro y específico contra el SARS-CoV-2 (fig. 1). Sin embargo, las intervenciones con geroprotectores son independientes del patógeno infeccioso (por tanto, serían válidas para

futuras infecciones) y estarían más centradas en estimular la respuesta a las vacunas en los ancianos y/o en fortalecer la capacidad de recuperación de las personas afectadas (fig. 1).

Dada la actual crisis de salud pública que está afectando de manera desproporcionada a nuestra población que envejece, es imperativo que comencemos a discutir enfoques pragmáticos para implementar rápidamente las pruebas de dichos geroprotectores frente a la pandemia por la COVID-19 y el envejecimiento de la población mundial. En esta etapa se necesitan amplios ensayos clínicos de posibles terapias geroprotectoras para permitir una amplia recopilación de datos y análisis de sus posibles beneficios e indicaciones. El desarrollo y uso de tales terapias por parte de la población en riesgo, especialmente los adultos mayores, puede conferir amplios beneficios para la salud al enfocarse en múltiples aspectos del envejecimiento biológico y, de esta manera, aumentar las posibilidades de que estas personas puedan protegerse de los peores efectos de la COVID-19<sup>23</sup> (fig. 1). Hemos comentado que la COVID-19 es particularmente agresiva entre los adultos mayores; sin embargo, incluso dentro de este grupo hay una gran heterogeneidad de respuesta, con algunos individuos que sufren efectos severos y/o muerte, mientras que otros se recuperan con pocos más efectos secundarios que los observados en cohortes más jóvenes. De hecho, la heterogeneidad de respuesta es una característica importante de las poblaciones de mayor edad<sup>24</sup>.

En los estudios clínicos de la COVID-19 se ha utilizado la edad cronológica, a pesar de que no todos los individuos envejecen de la misma manera y los mecanismos subyacentes del envejecimiento pueden ser diferentes<sup>11</sup>. Es necesario identificar a las personas en riesgo de contraer la COVID-19 para implementar medidas preventivas efectivas y personalizadas. Para identificar a las personas en riesgo sería interesante determinar su «edad biológica»<sup>25</sup> en lugar de depender únicamente de la edad cronológica. Esto garantizará una atención terapéutica personalizada, con beneficios frente a la infección por SARS-CoV-2. Si bien aún no existen datos claros en humanos, es probable que aquellos más frágiles (es decir, fisiológicamente mayores) sean los que se beneficien más de los enfoques basados en la gerociencia para mejorar su salud<sup>23</sup>. Si la medicina actual adoptara la estrategia de actuar directamente en los mecanismos moleculares del envejecimiento biológico, se podría frenar simultáneamente la aparición y progresión de múltiples enfermedades relacionadas con la edad<sup>26</sup> (fig. 1). Esto permitiría extender el periodo de vida saludable proporcionalmente con el de vida útil. En cambio, lo habitual es encontrar personas que viven más tiempo no ya con una, sino con múltiples enfermedades del envejecimiento<sup>27</sup>.

La investigación actual en gerociencia tiene también como objetivo determinar la edad biológica, lo que podría ayudar en el futuro a determinar qué adultos mayores tienen más riesgo de complicaciones cuando se infectan con el SARS-CoV-2. Pero este enfoque no es sólo específico de la COVID-19 y podría ser una prevención beneficiosa para proteger a los adultos mayores contra futuras epidemias.

Proteger, a la vez que empoderar a los ancianos, es vital para un envejecimiento saludable durante la COVID-19. Las lecciones que aprendamos de los pacientes mayores podrían ayudarnos a tratar y prevenir la propagación. Esto hace que sea aún más importante comprender las variables que ponen a los adultos mayores en mayor riesgo, con objeto de que podamos desarrollar una estrategia que permita proteger a la sociedad en su conjunto.

## Bibliografía

1. UN Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2019. [consultado 23 Ago 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.

2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España. Información CORONAVIRUS. [www.mscbs.gob.es](http://www.mscbs.gob.es). Actualización n° 454: enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) (02-09-2021).
3. Jowell A, Carstensen LL, Barry M. A life-course model for healthier ageing: lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Lancet Healthy Longev.* 2020;1:e9–10.
4. Lomeli N, Bota DA, Davis KJA. Diminished stress resistance and defective adaptive homeostasis in age-related diseases. *Clin Sci (Lond).* 2017;131:2573–99.
5. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet.* 2019;394:1365–75.
6. Kadambari S, Klenerman P, Pollard AJ. Why the elderly appear to be more severely affected by COVID-19: The potential role of immunosenescence and CMV. *Rev Med Virol.* 2020;30, e2144.
7. Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis.* 2011;2:466–73.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–42.
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153:1194–217.
10. Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, et al. Interventions to slow aging in humans: Are we ready. *Aging Cell.* 2015;14:497–510.
11. Vellas C, Delobel P, De Souto-Barreto P, Izopet J. COVID-19, virology and geroscience: a perspective. *J Nutr Health Aging.* 2020;24:685–91.
12. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kostmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325:201–4.
13. Belsky DW, Huffman KM, Pieper CF, Shalev I, Kraus WE. Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;73:4–10.
14. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral MMC, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western Dietary Pattern Antioxidant Intakes and Oxidative Stress: Importance During the SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic. *Adv Nutr.* 2021;12:670–81.
15. Azzolino D, Saporiti E, Proietti M, Cesari M. Nutritional Considerations in Frail Older Patients with COVID-19. *J Nutr Health Aging.* 2020;24:696–8.
16. Song S, Lam EWF, Tchkonja T, Kirkland JL, Sun Y. Senescent cells: Emerging targets for human aging and age-related diseases. *Trends Biochem Sci.* 2020;45:578–92.
17. Childs BG, Durik M, Baker DJ, van Deursen J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med.* 2015;21:1424–35.
18. Sargiacomo C, Sotgia F, Lisanti MP. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? *Aging.* 2020;12:6511–7.
19. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature.* 2013;493:338–45.
20. Zhavoronkov A. The inherent challenges of classifying senescence. *Science.* 2020;368:595.
21. Justice JN, Gubbi S, Kulkarni AS, Bartley JM, Kuchel GA, Barzilai N. A geroscience perspective on immune resilience and infectious diseases: a potential case for metformin. *Geroscience.* 2021;43:1093–112.
22. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:69–72.
23. Barzilai N, Appleby JC, Austad SN, Cuervo AM, Kaeberlein M, Gonzalez-Billault C, et al. Geroscience in the age of COVID-19. *Aging Dis.* 2020;11:725–9.
24. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:E4104–10.
25. Alpert A, Pickman Y, Leipold M, Rosenberg-Hasson Y, Ji X, Guajoux R, et al. A clinically meaningful metric of immune age derived from high-dimensional longitudinal monitoring. *Nat Med.* 2019;25:487–95.
26. Sierra F, Kohanski P. Geroscience and the trans-NIH Geroscience Interest Group, GSIG. *GeroScience.* 2017;39:1–5.
27. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380:37–43.