

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Validez y reproducibilidad de la edad biológica estimada con un algoritmo clínico de reserva funcional comparada con un método basado en biomarcadores

Validity and reproducibility of biological age estimated with a clinical algorithm of functional reserve compared with a biomarker-based method

Dagnovar Aristizábal-Ocampo¹, Diego Espíndola-Fernández², Oscar Mauricio Gómez-Guzmán³, Ana Posada-Cano¹, Manuela López-Llano¹, Marcela Osorio-Parra¹, Juan G. McEwen^{2,3}, Carlos López-Jaramillo², Jaime Gallo-Villegas^{1,2}.

-
1. Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia.
 2. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
 3. Unidad de Biología Celular y Molecular, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

Resumen

Introducción: La medición de la edad biológica permite cuantificar el proceso de envejecimiento. Recientemente, desarrollamos un algoritmo clínico para estimar la edad biológica a partir de indicadores de la reserva funcional que integran mediciones de función vascular, metabólica, de condición física y valoración del bienestar subjetivo; no obstante, desconocemos su validez y reproducibilidad. **Objetivo:** Evaluar la validez y reproducibilidad de la edad biológica estimada con este algoritmo de reserva funcional comparada con el método de Klemmera-Doubal, ya validado con biomarcadores. **Metodología:** Estudio transversal que incluyó adultos con edades entre 30 y 60 años de ambos sexos, de quienes se obtuvieron variables sociodemográficas, antecedentes personales, medidas antropométricas, signos vitales, pruebas músculo-esqueléticas, percepciones subjetivas de bienestar, valoración periodontal y paraclínicos para cuantificar la edad biológica. Se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI) de acuerdo absoluto, la diferencia promedio con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y el gráfico de Bland Altman como pruebas de validez y repro-

Recibido:
20 de marzo de 2024

Aceptado:
21 de marzo de 2024

Correspondencia:
dagnovar@sicor.com.co

DOI: 10.56050/01205498.2325

ducibilidad del algoritmo de reserva funcional con relación al método Klemmera-Doubal. **Resultados:** Se incluyeron 125 personas con un promedio de edad cronológica de $45,1 \pm 9,4$ años y de edad biológica de $47,1 \pm 10$ años; 46,4% fueron mujeres. La diferencia entre la edad biológica por el algoritmo clínico y el método Klemmera-Doubal fue de $2,0 \pm 3,6$ años; CCI de acuerdo absoluto de 0,953. La reproducibilidad intra-observador (diferencia $0,5 \pm 1,4$ años) e inter-observador (diferencia $0,4 \pm 2,0$ años) del algoritmo de reserva funcional fue muy buena; CCI de acuerdo absoluto de 0,988 y 0,977, respectivamente. Los gráficos Bland-Altman mostraron pocas mediciones fuera de los límites del acuerdo sin tendencias evidentes. **Conclusión:** El algoritmo clínico desarrollado basado en la reserva funcional es un método válido y reproducible para evaluar el envejecimiento biológico; por tal razón, se recomienda su uso en el contexto clínico.

Palabras clave: Envejecimiento; Biomarcadores; Validez; Reproducibilidad de los resultados.

Abstract

Introduction: Measurement of biological age allows us to quantify the aging process. Recently, we developed a clinical algorithm to estimate biological age from indicators of functional reserve that integrate measurements of vascular function, metabolic function, physical condition, and assessment of subjective well-being; however, we do not know its validity and reproducibility. For this reason, the objective of this study was to evaluate the validity and reproducibility of the biological age estimated with this functional reserve algorithm compared to Klemmera-Doubal method, already validated with biomarkers. **Methodology:** Cross-sectional study that included adults aged between 30 and 60 years of both sexes, from whom sociodemographic variables, personal history, anthropometric measurements, vital signs, musculoskeletal tests, subjective perceptions of well-being, periodontal assessment and paraclinical tests were obtained to quantify biological age. The intraclass correlation coefficient (ICC) of absolute agreement, the average difference with their respective 95% confidence intervals and the Bland Altman plot were used as tests of validity and reproducibility of the functional reserve algorithm in relation to the Klemmera-Doubal method. **Results:** One hundred twenty-five people were included with an average chronological age of 45.1 ± 9.4 years and biological age of 47.1 ± 10 years; 46.4% were women. The difference between biological age by the clinical algorithm and the Klemmera-Doubal method was 2.0 ± 3.6 years; ICC of absolute agreement of 0.953. The intra-observer (difference 0.5 ± 1.4 years) and inter-observer (difference 0.4 ± 2.0 years) reproducibility of the functional reserve algorithm was very good; ICC of absolute agreement of 0.988 and 0.977, respectively. Bland-Altman plots showed few measurements outside the limits of agreement with no obvious trends. **Conclusion:** The clinical algorithm developed based on functional reserve is a valid and reproducible method to evaluate biological aging; for this reason, its use is recommended in the clinical context.

Keywords: Aging; Biomarkers; Validity; Reproducibility of results.

Introducción

La disminución de la mortalidad relacionada con las enfermedades infecciosas, el incremento en la expectativa de vida y la reducción de la fertilidad, ha llevado a una inversión de la pirámide poblacional caracterizada por una mayor proporción de adultos mayores (1). El avance de los años genera alteraciones en la estructura y función de órganos y sistemas (2) que predisponen a enfermedades crónicas, discapacidad, fragilidad y mortalidad (3). Esta situación ha promovido el estudio y la comprensión del proceso de envejecimiento (4).

Para evaluar el proceso de envejecimiento se han propuesto múltiples biomarcadores como: i) rasgos físicos externos (5), ii) cambios morfológicos de los órganos (6), iii) capacidad de trabajo físico (7), iv) marcadores bioquímicos o clínicos (8), así como también, v) indicadores autopercebidos (9) o una combinación de los anteriores (10). La edad biológica compuesta por múltiples biomarcadores ha sido considerada una variable agrupadora de los efectos del envejecimiento funcional y biológico (10-12).

En los últimos 10 años han surgido múltiples paneles de biomarcadores para estimar la edad biológica (10, 13). Entre los métodos más usados para estimar la edad biológica se encuentran: i) modelos de regresión lineal múltiple; ii) análisis de componentes principales; iii) Klemmera-Doubal; iv) métodos basados en aprendizaje automatizado (machine learning); y v) modelos de ecuaciones estructurales (14-16). Estos métodos mostraron ser predictivos de enfermedades relacionadas con la edad y mortalidad; sin embargo, la mayoría han sido desarrollados y validados en poblaciones norteamericanas, europeas y asiáticas (10, 13).

Recientemente, nuestro grupo desarrolló un algoritmo clínico basado en la reducción de la reserva funcional dependiente de la edad, para estimar la edad biológica a partir de biomarcadores, de fácil

adquisición en la práctica diaria, que incluye variables antropométricas, músculo-esqueléticas (pruebas físicas funcionales), signos vitales y valoración subjetiva del bienestar. No obstante, desconocemos su validez y reproducibilidad. Por tal razón, el objetivo de este estudio fue evaluar la validez y reproducibilidad de la edad biológica estimada con un algoritmo clínico de reserva funcional comparada con el método de Klemmera-Doubal, ya validado con biomarcadores (14-16).

Materiales y métodos

Estudio transversal que incluyó personas que asistieron a un centro de referencia en atención y prevención cardiovascular para la evaluación del estado de salud en Medellín (Colombia), entre octubre de 2019 y septiembre de 2021.

“El algoritmo clínico basado en la reserva funcional es un método válido y reproducible para evaluar el envejecimiento biológico”

Sujetos

Se incluyeron voluntarios de ambos sexos con edades entre 30 y 60 años, con igual número de mujeres y hombres por cada década. Se excluyeron personas con lesiones o enfermedades músculo-esqueléticas que impidieran realizar ejercicio, en situación de

discapacidad física, sensorial o cognitiva por antecedentes personales, historia de enfermedad cardíaca y pulmonar conocidas (enfermedad coronaria, cerebrovascular, arterial periférica, arritmias cardíacas crónicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma) o condiciones inflamatorias agudas o crónicas (artritis reumatoidea, artrosis), cáncer, VIH, disautonomía y mujeres embarazadas.

Biomarcadores

Se recopilaron datos sociodemográficos, antecedentes personales, medidas antropométricas, signos vitales, pruebas funcionales (fuerza de agarre y tiempo en pararse y sentarse en una silla 10 veces) (17), percepciones subjetivas de bienestar (18), va-

loración periodontal y los siguientes paraclínicos utilizando técnicas estandarizadas: i) hemoglobina; ii) hematocrito; iii) recuento de glóbulos blancos (tipo V automatizado DXH 800); iv) anticuerpos IgG citomegalovirus (quimioluminiscencia); v) proteína C reactiva (PCR) (espectrofotetría); vi) albúmina sérica (espectrofotetría); vii) colesterol total (CT) (espectrofotetría); viii) colesterol de alta densidad (c-HDL) (espectrofotetría); ix) colesterol de baja densidad (c-LDL); x) triglicéridos (enzimática); xi) nitrógeno ureico sérico (BUN) (espectrofotetría); xii) creatinina (enzimática); xiii) tasa de filtración glomerular estimada; xiv) hemoglobina glucosilada (HbA1c) (enzimática); xv) fosfatasa alcalina (enzimática); xvi) apolipoproteína A1 (nefelometría); xvii) apolipoproteína B (nefelometría); xviii) lipolipoproteína (a) (nefelometría); xix) consumo de oxígeno máximo (VO_2 máx) (MetaLyzer® 3B, CORTEX, Leipzig, Alemania) (19); xx) capacidad vital forzada (CVF); xxi) volumen espiratorio forzado en el segundo 1 (VEF1); y xxii) longitud de los telómeros leucocitarios (20).

Medición de la longitud de los telómeros

Inicialmente se realizó la extracción del ADN genómico empleando la técnica de *Salting out* (21). Se obtuvo un rendimiento adecuado con cantidades que oscilan entre los 10 y 150 microgramos y un rango de pureza entre 1,8 y 2. Se hizo la estandarización de una *Monochrome Multiplex Real-Time qPCR (MMQPCR)* (22). Se realizó un corrido para estandarizar las condiciones de las PCR *multiplex* utilizando *2X master mix Sybergreen (Thermo Scientific)* como ha sido descrito (22). La PCR se corrió en un analizador CFX96 de Bio Rad. En este corrido se prepararon 5 estándares a partir de un DNA control, el cual fue cuantificado por electroforesis en un *Nanodrop 2000 (Thermo Scientific)*. Estos 5 estándares fueron obtenidos por diluciones seriadas (150; 50; 16,5; 5,5; 1,9 ng/ μ L). Se utilizaron dos genes constitutivos como normalizadores: i) albúmina y ii) betaglobina. Lo anterior con el objetivo de elegir el mejor normalizador, en aras de op-

timizar los recursos. De este experimento se obtuvo que la albúmina con 900 μ M de iniciadores mostró mejores resultados en la curva estándar, teniendo en cuenta los parámetros de eficiencia y la linealidad de la regresión (R^2).

Utilizando la *MMQPCR* estandarizada con albúmina como normalizador se realizó un corrido para determinar el tamaño relativo de los telómeros en dos muestras de cada participante en el estudio, con dos réplicas experimentales (23) (Figura 1). Con el resultado se procedió a calcular el tamaño relativo de los telómeros (T/S) siguiendo las recomendaciones actuales (24). El valor de T/S es relativo a un DNA estándar; al obtener el número exacto de repeticiones del DNA estándar (14 *repeats*, TTAGGG), las cuales tienen 84 bases en total y se normalizaron con un gen de una sola copia en el genoma humano (albúmina), para poder obtener el tamaño del telómero por genoma (Kb/genoma) (Figura 2). Con estos valores se pudo obtener el valor absoluto del tamaño del telómero de acuerdo con la metodología de O'Callaghan (20).

Estimación de la edad biológica por un algoritmo clínico basado en la reserva funcional

Para determinar la edad biológica por el algoritmo clínico desarrollado por nuestro grupo se incluyeron cinco componentes: i) función arterial a partir de la estimación de la edad arterial basada en datos fisiológicos (presión arterial y frecuencia cardíaca) e indicadores básicos del riesgo cardiovascular (índice de masa corporal, tabaquismo, edad y género). La diferencia entre la edad arterial y la cronológica se utilizó como razón para estimar la pérdida de función arterial (25, 26); ii) función cardiopulmonar a partir de la estimación de la capacidad física cardiorespiratoria en unidades metabólicas basales (METs) de acuerdo a la edad y sexo (27); iii) valoración del bienestar subjetivo propuesto por la *Organisation for Economic Co-operation and Development* (18); iv) vigor biológico a partir de la fuerza muscular valorada con el tiempo

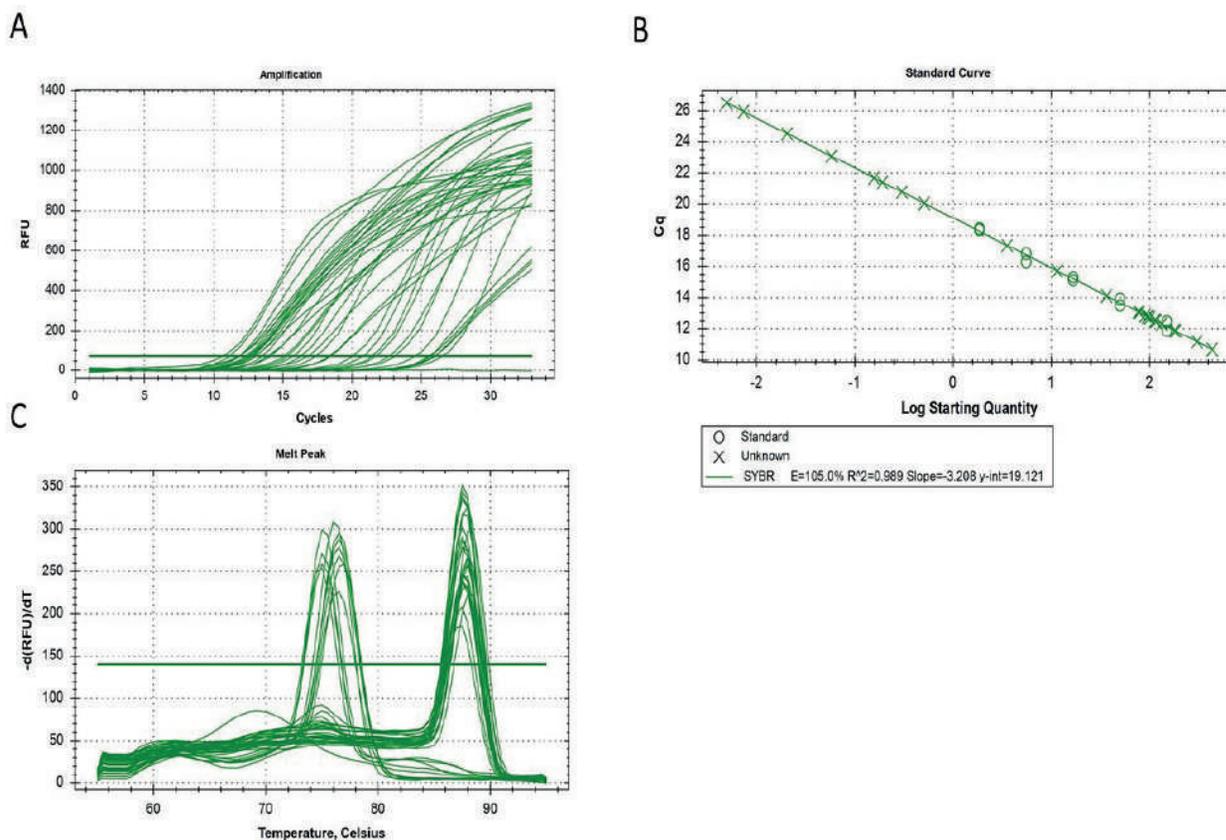


Figura 1. Gráficos de *Monochrome Multiplex Real-Time qPCR (MMQPCR)* para determinar el tamaño relativo del telómero. El gráfico de amplificación (**A**), la curva estándar que se genera con los estándares preparados (**B**) y el análisis de la curva de Melt (**C**), donde se observan los dos picos correspondientes a dos ampliaciones: telómero (izquierda) y albúmina (derecha).

de estancia monopodal (28) y la fuerza de agarre (29) según valores de referencia; y v) función metabólica a partir del índice de masa corporal debido a su relación con alteraciones metabólicas y su alto valor predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (30). Adicionalmente, se incluyó la pérdida funcional esperada para la edad a partir de los 20 años (0,1 % por año) en un modelo de supervivencia (31). La edad biológica fue calculada como la pérdida funcional (esperada menos la observada) multiplicada por la edad cronológica.

Estimación de la edad biológica por el método Klemere-Doubal

Para determinar la edad biológica a través del método Klemere-Doubal se incluyeron los siguientes biomarcadores: i) índice de masa corporal; ii) perímetro de la cintura; iii) presión arterial media; iv) recuento de glóbulos blancos; v) anticuerpos IgG citomegalovirus; vi) PCR; vii) albúmina sérica; viii) CT; ix) c-HDL; x) c-LDL; xi) triglicéridos; xii) BUN; xiii) creatinina; xiv) tasa de filtración glomerular estimada; xv) HbA1c; xvi) fosfatasa alcalina; xvii) apolipoproteína A1; xviii) apolipoproteína B; xix) lipolipoproteína a; xx) VO-

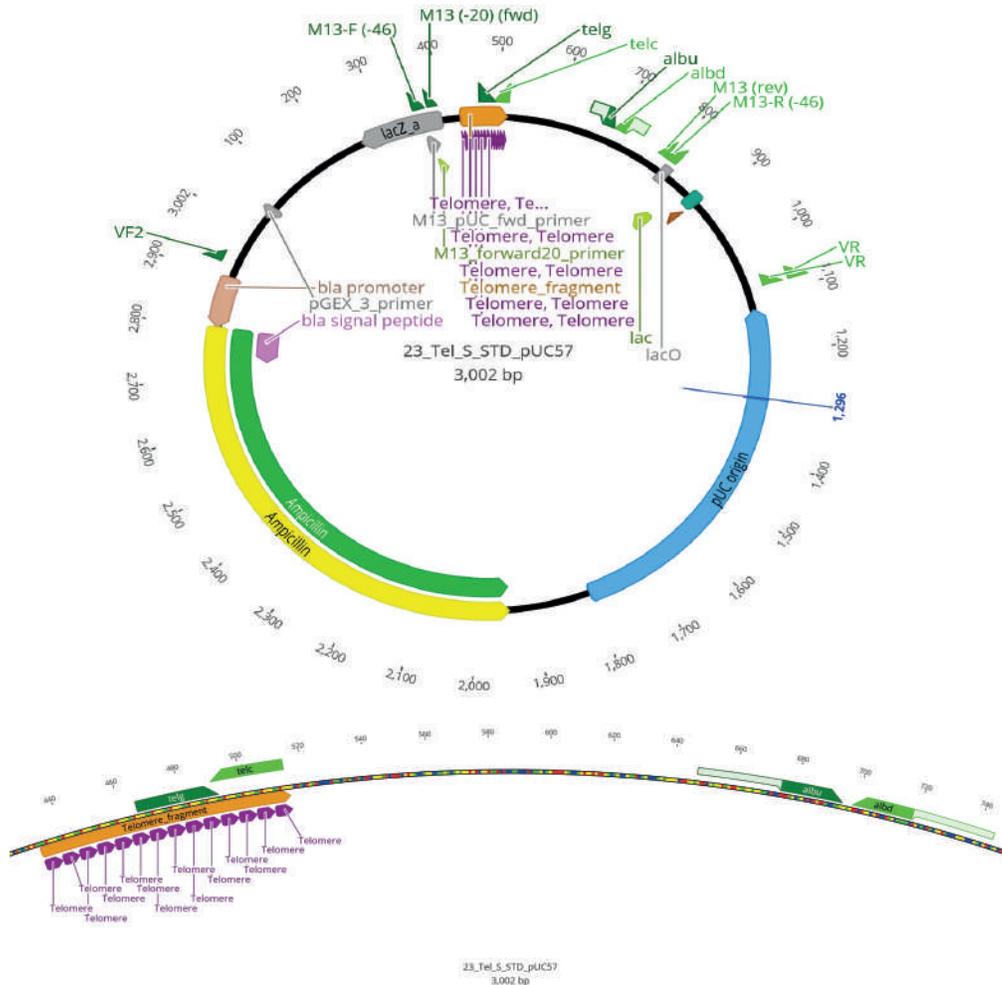


Figura 2. Diseño del plásmido con secuencia estándar para *Monochrome Multiplex Real-Time qPCR* (MMQPCR) para estimar el tamaño del telómero.

.....

₂máx; xxi) VEF1; xxii) relación VEF1/CVF; xxiii) longitud de los telómeros leucocitarios (20); xxiv) pérdida de la inserción dental; xxv) fuerza de agarre; y xxvi) tiempo en pararse y sentarse en una silla 10 veces (17). Además, la edad cronológica fue incluida como un biomarcador estándar (14). Inicialmente, se evaluó la correlación entre la edad cronológica y cada biomarcador candidato; luego, se realizó un análisis de componentes principales utilizando cada uno de los biomarcadores correlacionados con la edad cronológica; y finalmente, se usó una función para calcular el puntaje de la edad biológica combinada con la edad cronológica y los factores obtenidos (32).

Análisis estadístico

El tamaño de muestra fue calculado para evaluar la validez de la estimación de la edad biológica con el algoritmo clínico; como método de referencia se utilizó el propuesto por Klemera-Doubal (14). Se consideró un tamaño de muestra de 110 participantes, teniendo en cuenta un coeficiente de correlación intraclass (CCI) de 0,7; una amplitud de 0,1 (variación entre 0,6 y 0,8); una confianza del 95 %; dos mediciones; y unas potenciales pérdidas del 10 % (33). Se realizó un muestreo no probabilístico por cuotas según el sexo y grupos de edad.

Se realizó un análisis exploratorio de los datos con el fin de detectar errores en la codificación de las variables, posibles inconsistencias de los datos, datos perdidos, valores atípicos y conocer las características básicas de la distribución de las variables. Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar si la distribución de las variables cuantitativas, en toda la muestra y en los diferentes subgrupos según el sexo y la edad, provenían de una población con distribución normal. Se realizó la descripción de las variables demográficas, antropométricas, clínicas y de laboratorio según el sexo y la edad. Para las variables cuantitativas con una distribución normal se utilizó el promedio y la desviación estándar. Para las variables cuantitativas que no cumplían con el supuesto de distribución normal se empleó la mediana y el rango inter-cuartílico (RIQ). Para las variables cualitativas se calculó la proporción de individuos con la característica de interés expresada en porcentaje.

Se evaluó la validez de la edad biológica estimada con el algoritmo de reserva funcional en comparación con el método de Klemra-Doubal (14). Para evaluar la reproducibilidad intraindividual (dos mediciones) e interindividual (dos evaluadores) del algoritmo clínico se seleccionó una muestra al azar del 12% de las personas incluidas en el estudio. Se calcularon los CCI, la diferencia promedio con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y se realizó el gráfico de Bland Altman.

Para los análisis se consideró un nivel de significación estadística $\alpha=0,05$ y se usaron los programas STATA®, versión 14.0 (StataCorp LLC, Texas, EEUU) e IBM® SPSS® Statistics, versión 21.0 (IBM, New York, EEUU) y R®, versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Aspectos éticos

Se cumplieron los principios éticos para la investigación de la declaración de Helsinki (34) y la normativa colombiana (35). El proyecto contó con el aval del Comité de Ética de la Corporación para Investigaciones Biológicas, en sesión del 5 de junio de 2017 (CIB).

Resultados

Un total de 150 personas fueron contactadas para ingresar al estudio; no obstante, 14 personas no asistieron a la evaluación inicial, 5 no cumplían criterios de inclusión, 3 no asistieron al laboratorio y 3 no asistieron la evaluación periodontal. En 18 personas no fue posible la medición de la longitud del telómero u otros datos fueron perdidos; por tal razón, en 107 personas se obtuvo la medición completa de todos los biomarcadores (Figura 3).

Entre los participantes incluidos en el análisis ($n=125$), se encontró un promedio de edad cronológica de $45,1\pm 9,4$ años; el 46,4% fueron mujeres. En la Tabla 1 se describen las características socio-demográficas, antropométricas y clínicas de los participantes en el estudio.

En cuanto la edad biológica estimada por el algoritmo clínico se encontró un promedio de edad de $47,1\pm 10,0$ años mientras que con el método Klemra-Doubal fue de $44,9\pm 9,5$ años (diferencia $2,0\pm 3,6$ años). Se encontró una muy buena correlación entre las dos mediciones con un CCI de acuerdo absoluto de 0,953 (Tabla 2). El gráfico Bland-Altman muestra que solo seis mediciones se encuentran fuera de los límites del acuerdo, sin tendencia evidente de las diferencias en los valores de la edad biológica (Figura 4A).

La edad biológica estimada con el algoritmo clínico también mostró una muy buena reproducibilidad. La reproducibilidad intraobservador e interobservador mostró una diferencia en promedio de sólo $0,5\pm 1,4$ y $0,4\pm 2,0$ años, y un CCI de acuerdo absoluto de 0,988 y 0,977, respectivamente (Tabla 2). El gráfico Bland-Altman muestra que solo una medición se encuentran fuera de los límites del acuerdo, sin tendencia evidente de las diferencias en los valores de la edad biológica, en las comparaciones intraobservador e interobservador (Figura 4B y Figura 4C).

Variables cuantitativas	Hombres (n=67)		Mujeres (n=58)		Todos (n=125)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad cronológica (años)	44,9	9,7	45,3	9,1	45,1	9,4
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,5	3,1	24,5	4,2	25,0	3,7
Perímetro de la cintura (cm)	89,2	9,2	78,1	11,3	84,4	11,5
Presión arterial sistólica sentado (mmHg)	113,6	12,8	108,8	11,9	111,4	12,6
Presión arterial diastólica sentado (mmHg)	71,0	10,5	69,4	8,9	70,3	9,8
Frecuencia cardíaca sentado (L/min)	68,2	11,3	72,8	10,7	70,3	11,3
Colesterol total (mg/dL)	200,5	31,0	190,0	36,8	195,7	34,1
Colesterol HDL (mg/dL)	46,0	11,2	55,1	15,6	50,3	14,1
Triglicéridos (mg/dL)	127,4	86,1	96,6	61,9	113,1	77,1
Colesterol LDL (mg/dL)	129,0	28,1	115,6	30,6	122,8	30,0
HbA1c (%)	5,3	0,3	5,2	0,5	5,2	0,4
Consumo de oxígeno máximo (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	42,7	8,6	32,6	5,6	38,0	8,9
Media telómero (Kb/genoma)	8,9	4,1	9,2	4,2	9,4	4,1
Variables categóricas	n	%	n	%	n	%
Estado civil casado	43	64,2	35	60,2	78	62,4
Nivel educativo universitario	51	76,1	39	67,2	90	72,0
Fumador actual	4	6,0	3	5,2	7	5,6
Actividad física moderada > 180 min/sem	38	56,7	18	31,0	56	44,8

Tabla 1. Descripción de las características demográficas, antropométricas y clínicas de los participantes incluidos en el estudio.

Indicador	Validez	Reproducibilidad (Intra-observador)	Reproducibilidad (Inter-observador)
Diferencia media (años)	2,058	0,573	0,486
Desviación estándar de la diferencia (años)	3,616	1,402	2,070
Límites de acuerdo (años)	-5,172 a 9,289	-2,232 a 3,379	-3,655 a 4,627
Porcentaje de error (%)	15,387	5,248	7,831
Coefficiente de variación (%)	20,85	12,190	13,565
Raíz del error cuadrático medio (años)	4,145	1,474	2,058
Coefficiente de correlación de Pearson o Spearman	0,937	0,996	0,950
Coefficiente de correlación intraclase	0,953	0,988	0,977

Tabla 2. Validez y reproducibilidad de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico.

Discusión

En este estudio, encontramos que el algoritmo clínico desarrollado basado en la reserva funcional, el cual comparamos con el mejor estándar de oro disponible, es válido y reproducible para estimar la edad biológica.

La edad biológica como una medida del proceso del envejecimiento

Actualmente, se reconoce ampliamente que las personas envejecen de manera diferente; el concepto de edad biológica ha sido utilizado como una forma de medir la disminución progresiva y heterogénea de las funciones biológicas que se produce con el avance de la edad cronológica (11). Este hallazgo fue corroborado en nuestro estudio

donde encontramos una diferencia promedio entre la edad biológica ($47,1 \pm 10,0$ años) y la edad cronológica ($45,1 \pm 9,4$) de 2 años. Se han descrito diferentes métodos de cuantificación de la edad biológica que utilizan estimaciones compuestas con múltiples biomarcadores (14-16). En estos métodos la edad biológica se modela como una función lineal de la edad cronológica y múltiples biomarcadores (14, 15). Entre los biomarcadores utilizados se han incluido principalmente variables biológicas medibles y cuantificables que pueden ser agrupados en las siguientes categorías: i) genéticos; ii) bioquímicos; iii) fisiológicos; iv) imágenes; y v) digitales. Estos biomarcadores sirven como indicadores del estado de salud de la personas, algunos de ellos con valor pronóstico (10, 13); no obstante, la inclusión de variables que den cuenta del envejecimiento funcional (físico, cognitivo, bienestar emocional y social) no ha sido uniforme (12).

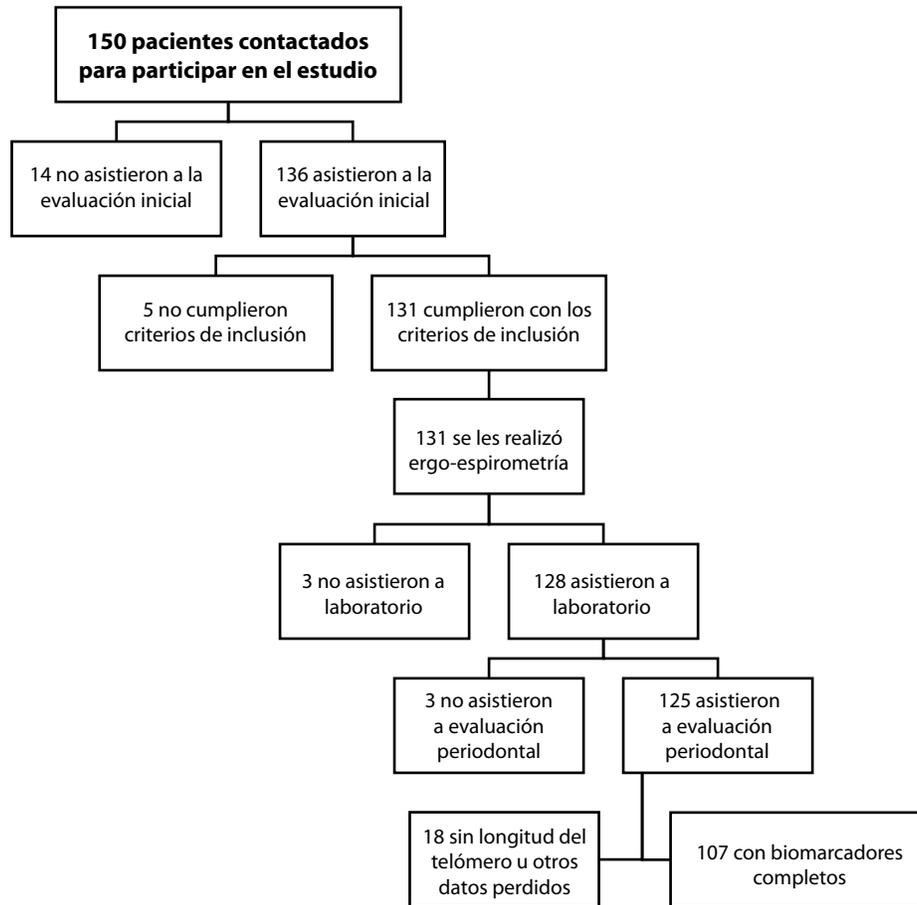


Figura 3. Flujograma que muestra el proceso de inclusión de los participantes en el estudio.

Métodos de estimación de la edad biológica que evalúan el envejecimiento funcional

La evidencia actual indica que el método de Klemra-Doubal es la mejor estrategia disponible para estimar la edad biológica (14, 15); sin embargo, la necesidad de disponer de biomarcadores costosos, la complejidad del cálculo y las restricciones computacionales han limitado su uso. Teniendo en cuenta dichas limitaciones, desarrollamos un algoritmo clínico que mostró ser válido y confiable (Tabla 2, Figura 4) para estimar la edad biológica, a partir de la reserva funcional (envejecimiento funcional) (12), con biomarcadores no invasivos que incluyen variables biológicas (físicas) y subje-

tivas del bienestar emocional fácilmente medibles en la práctica clínica.

Otros autores, que usaron el método de Klemra-Doubal para estimar la edad biológica, también incluyeron para sus cálculos algunos biomarcadores de envejecimiento funcional (36-39). Entre los biomarcadores de envejecimiento funcional más comúnmente utilizados se encuentran: i) físicos (cardiovasculares, pulmonares, musculoesqueléticos) (36-38); y ii) cognitivos (neurocicológicos) (39). No encontramos estudios que hayan incluido el bienestar emocional y social en sus estimaciones; fue más común el uso de biomarcadores genéticos, bioquímicos, antropométricos y signos vitales (36, 37, 40).

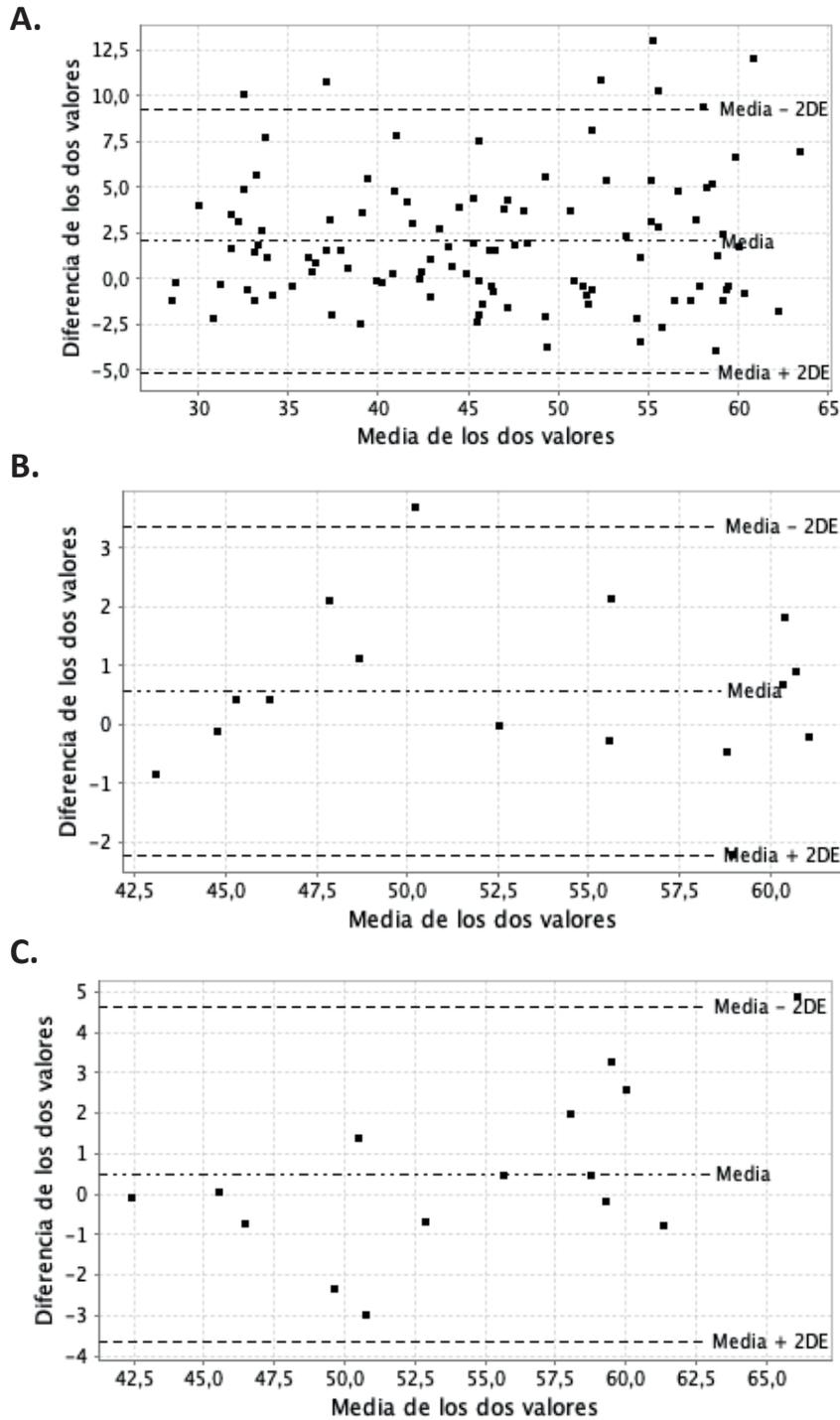


Figura 4. Gráfico Bland-Altman para evaluar la validez y reproducibilidad de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico comparado con el método basado en biomarcadores. **A)** validez; **B)** reproducibilidad intra-evaluador; y **C)** reproducibilidad inter-evaluador.

En estas investigaciones, una mayor edad biológica, fue asociada con deterioro funcional, discapacidad, peor salud autoreportada, admisiones a los servicios de urgencias y hospitalarias, mayor riesgo de enfermedades crónicas y mortalidad por todas las causas (36, 37, 40). Además, se observó que las condiciones socioeconómicas a través del curso de vida, contribuyen a diferencias étnicas en el envejecimiento biológico (38). Estos trabajos, a diferencia del nuestro, tienen un diseño longitudinal que permitió evaluar la validez pronóstica (36, 37).

La edad biológica como un fenotipo "intermedio" de la longevidad saludable

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la longevidad saludable como el proceso de desarrollo y mantenimiento de la reserva funcional que permite el bienestar en la vejez (1). En la literatura se han descrito diferentes fenotipos que pueden hacer referencia a una longevidad saludable, activa o exitosa: i) longevidad, un indicador prototipo que no ofrece información sobre la calidad o integridad del organismo; ii) funcionamiento físico y discapacidad; iii) afecto y neurocognición; iv) integración social, bienestar y resiliencia (subjetivos); y v) edad biológica (41). La edad biológica como un fenotipo "intermedio" de la longevidad saludable tiene la ventaja potencial de ser una medida válida y reproducible (Tabla 2, Figura 4), generalizable a adultos de edad media sanos y que aporta información más allá de las enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento.

Es importante tener en cuenta que el envejecimiento funcional, definido como la disminución de la reserva funcional física, cognitiva, emocional, y social, puede ser tan sutil como para ser evidente sólo bajo desafíos importantes, o tan severo que restringe el desempeño en las actividades básicas de la vida diaria y que contribuye a la pérdida de independencia (12). Afortunadamente, existen intervenciones, que cuando se ofrecen oportunamente, pueden maximizar la función de un individuo en su entorno y mantener la autonomía y calidad de vida con miras a una longevidad saludable (42).

En este momento se conocen diferentes factores relacionados con una longevidad saludable (41). Entre los factores que han recibido mayor atención se encuentran: i) variables socio-demográficas; ii) hábitos relacionados con el estilo de vida (ejercicio, alimentación y tabaquismo); y iii) factores genéticos. Los hábitos son de interés particular debido a que son potencialmente modificables. El ejercicio y la restricción calórica son los dos hábitos que han mostrado la mejor evidencia para lograr una longevidad saludable (43-45). Otras estrategias que mostraron evidencia en cuanto promueven una longevidad saludable son el entrenamiento cognitivo y la participación en actividades sociales (41). La evaluación de la edad biológica en la adultez media podría contribuir a identificar personas con un ritmo de envejecimiento acelerado que requieren la instauración de intervenciones tempranas. No obstante, dado la relevancia de la función y el bienestar emocional en el contexto de la longevidad saludable, los algoritmos de estimación de la edad biológica deberían incluir tanto pruebas físicas funcionales como la evaluación de las emociones.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene fortalezas como son la aplicación de un algoritmo clínico para estimar la edad biológica válido y reproducible a partir de biomarcadores no invasivos que incluye variables antropométricas, musculoesqueléticas (pruebas físicas funcionales), signos vitales y valoración subjetiva del bienestar de fácil obtención en la práctica clínica. Se eligió una población con una edad cronológica en la que aún es infrecuente la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles que deterioran la reserva funcional, para así evitar los efectos de estas condiciones sobre los biomarcadores funcionales utilizados. La edad biológica estimada con el algoritmo clínico fue comparada con el mejor estándar disponible, como lo es el método de Klemmer-Doubal, el cual incluyó biomarcadores ampliamente reconocidos en la literatura científica como la longitud del telómero.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran la inclusión de participantes motivados, en su mayoría saludables, activos, provenientes de contextos socio-culturales favorecidos, lo que restringe la generalización de los resultados. También, debido al diseño, no fue posible evaluar la validez pronóstica de la edad biológica estimada con nuestro algoritmo. Se requieren estudios longitudinales en el futuro.

Conclusiones

El algoritmo clínico desarrollado basado en la reserva funcional es un método válido y reproducible para evaluar el envejecimiento biológico; por tal razón, se recomienda su uso en el contexto clínico.

Conflictos de Interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiación

El estudio fue financiado a través del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCiencias), Colombia, proyecto 221377758352, contrato 763 de 2018. El proyecto fue cofinanciado por el Centro Clínico y de Investigación Soluciones Integrales en Riesgo Cardiovascular (SICOR), la Universidad de Antioquia y la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo recibido de SICOR, Universidad de Antioquia, CIB y todos los participantes quienes hicieron posible estos hallazgos.

Referencias

1. World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. World Health Organization; 2015.
2. Scott-Warren V, Maguire S. *Physiology of ageing*. *Anaesth Intensive Care Med*. 2017;18(1):52-4.
3. Preston J, Biddell B. *The physiology of ageing and how these changes affect older people*. *Medicine (Baltimore)*. 2021;49(1):1-5.
4. Estebansari F, Dastoorpoor M, Khalifehkandi ZR, Nouri A, Mostafaei D, Hosseini M, et al. *The Concept of Successful Aging: A Review Article*. *Curr Aging Sci*. 2020;13(1):4-10.
5. Xia X, Chen W, McDermott J, Han JJ. *Molecular and phenotypic biomarkers of aging*. *F1000Res*. 2017;6:860.
6. Crimmins EM, Thyagarajan B, Kim JK, Weir D, Faul J. *Quest for a summary measure of biological age: the health and retirement study*. *Geroscience*. 2021;43(1):395-408.
7. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sanchez B, Aznar S, Gonzalez-Gross M, et al. *Biomarkers of physical activity and exercise*. *Nutr Hosp*. 2015;31 Suppl 3:237-44.
8. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. *Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology*. *Nutrients*. 2016;8(6).
9. Tully-Wilson C, Bojack R, Milleer PM, Stallman HM, Allen A, Mason J. *Self-perceptions of aging: A systematic review of longitudinal studies*. *Psychol Aging*. 2021;36(7):773-89.
10. Li Z, Zhang W, Duan Y, Niu Y, Chen Y, Liu X, et al. *Progress in biological age research*. *Front Public Health*. 2023;11:1074274.
11. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andres V. *Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-30.
12. Ferrucci L, Levine ME, Kuo PL, Simonsick EM. *Time and the Metrics of Aging*. *Circ Res*. 2018;123(7):740-4.
13. Erema VV, Yakovchik AY, Kashtanova DA, Bochkaeva ZV, Ivanov MV, Sosin DV, et al. *Biological Age Predictors: The Status Quo and Future Trends*. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23).
14. Klemra P, Doubal S. *A new approach to the concept and computation of biological age*. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(3):240-8.
15. Jia L, Zhang W, Chen X. *Common methods of biological age estimation*. *Clin Interv Aging*. 2017;12:759-72.

16. Beltran-Sanchez H, Palloni A, Huangfu Y, McEniry MC. Modeling biological age and its link with the aging process. *PNAS Nexus*. 2022;1(3):pgac135.
17. Cooper R, Strand BH, Hardy R, Patel KV, Kuh D. Physical capability in mid-life and survival over 13 years of follow-up: British birth cohort study. *BMJ*. 2014;348:g2219.
18. Guidelines on measuring subjective well-being: OECD Publishing; 2013 [Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264191655-en>].
19. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
20. O'Callaghan N, Dhillon V, Thomas P, Fenech M. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques*. 2008;44(6):807-9.
21. Green M, Sambrook J. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. 4th ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2012.
22. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(3):e21.
23. Ding Z, Mangino M, Aviv A, Spector T, Durbin R, Consortium UK. Estimating telomere length from whole genome sequence data. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(9):e75.
24. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res*. 2002;30(10):e47.
25. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351-8.
26. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
27. Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR, Jr., Blair SN, Wareham NJ, et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med*. 2005;29(3):185-93.
28. Springer BA, Marin R, Cyhan T, Roberts H, Gill NW. Normative values for the unipedal stance test with eyes open and closed. *J Geriatr Phys Ther*. 2007;30(1):8-15.
29. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
30. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86.
31. Bortz WMt, Bortz WM, 2nd. How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(5):M223-5.
32. Li X, Ploner A, Wang Y, Magnusson PK, Reynolds C, Finkel D, et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife*. 2020;9.
33. Bonett DG. Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med*. 2002;21(9):1331-5.
34. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
35. Resolución 8430 de 1993 Bogotá: Ministerio de Protección Social; 1993.
36. Chen L, Zhang Y, Yu C, Guo Y, Sun D, Pang Y, et al. Modeling biological age using blood biomarkers and physical measurements in Chinese adults. *EBioMedicine*. 2023;89:104458.
37. Chan MS, Arnold M, Offer A, Hammami I, Mafham M, Armitage J, et al. A Biomarker-based Biological Age in UK Biobank: Composition and Prediction of Mortality and Hospital Admissions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(7):1295-302.
38. Farina MP, Kim JK, Crimmins EM. Racial/Ethnic Differences in Biological Aging and Their Life Course Socioeconomic Determinants: The 2016 Health and Retirement Study. *J Aging Health*. 2023;35(3-4):209-20.
39. Verschoor CP, Belsky DW, Ma J, Cohen AA, Griffith LE, Raina P. Comparing Biological Age Estimates Using Domain-Specific Measures From the Canadian Longitudinal Study on Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(2):187-94.
40. Graf GH, Crowe CL, Kothari M, Kwon D, Manly JJ, Turney IC, et al. Testing Black-White Disparities in Biological Aging Among Older Adults in the United States: Analysis of DNA-Methylation and Blood-Chemistry Methods. *Am J Epidemiol*. 2022;191(4):613-25.

41. Depp CA, Glatt SJ, Jeste DV. Recent advances in research on successful or healthy aging. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(1):7-13.
42. Nielsen JL, Bakula D, Scheibye-Knudsen M. *Clinical Trials Targeting Aging.* *Front Aging.* 2022;3:820215.
43. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Marin J, Perez-Quilis C, Eijssvogels TMH, O'Keefe JH, et al. Exercise effects on cardiovascular disease: from basic aspects to clinical evidence. *Cardiovasc Res.* 2022;118(10):2253-66.
44. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, VanDusseldorp T, Taylor L, et al. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:16.
45. Moreno-Agostino D, Daskalopoulou C, Wu YT, Koukounari A, Haro JM, Tyrovolas S, et al. The impact of physical activity on healthy ageing trajectories: evidence from eight cohort studies. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2020;17(1):92.