



Correlación entre la edad biológica y la calidad de vida en adultos de edad media: un estudio transversal

Diego Espíndola-Fernández (1)

Trabajo de investigación para optar al título de Especialista en Psiquiatría

Asesores

Dagnovar Aristizábal-Ocampo (2), Carlos López-Jaramillo (1), Luisa Ahunca-Velásquez (3),
Jaime Gallo-Villegas (2,4).

1. Grupo de Investigación en Psiquiatría - GIPSI, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Centro Clínico y de Investigación de Soluciones Integrales en Riesgo Cardiovascular - SICOR, Medellín, Colombia.
3. Hospital Universitario San Vicente Fundación - HUSVF, Medellín, Colombia.
4. Grupo de Investigación en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte, GRINMADE, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Psiquiatría
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	Diego Espíndola-Fernández, Dagnovar Aristizábal-Ocampo, Carlos López-Jaramillo, Luisa Ahunca-Velásquez, Jaime Gallo-Villegas.
Referencia	(1) Espíndola-Fernández D., Aristizábal-Ocampo D., López-Jaramillo C., Ahunca-Velásquez L., Gallo-Villegas J. Correlación entre la edad biológica y la calidad de vida en adultos de edad media: un estudio transversal [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Psiquiatría.

Grupo de Investigación Psiquiatría (GIPSI).

Instituto de Investigaciones Médicas (IIM).

Apoyaron:

- Centro Clínico y de Investigación de Soluciones Integrales en Riesgo Cardiovascular - SICOR, Medellín, Colombia.
- Grupo de investigación en fisiología y bioquímica - PHYSIS, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- Centro para investigaciones biológicas CIB, Medellín, Colombia.



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano: Carlos Palacio Acosta

Jefe departamento: Ángela María Agudelo García

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Agradecimientos

A los pacientes y los profesores que ayudaron con la ejecución de este proyecto.

Tabla de contenido

Resumen	7
Abstract	9
Contenido	11
Referencias	32

Lista de tablas

- **Tabla 1. Características demográficas y antecedentes de los participantes.**
- **Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de los participantes.**
- **Tabla 3. Resultado de las edades cronológica y biológicas estimadas.**
- **Tabla 4. Resultado de la calidad de vida.**
- **Tabla 5. Validez y reproducibilidad de las edades biológicas estimadas, Klemere-Doubal y *Aristizábal et al.***
- **Tabla 6. Correlación entre la diferencia de edades biológicas frente a la edad cronológica y calidad de vida.**

Lista de figuras

- **Figura 1. Proceso de inclusión de participantes.**
- **Figura 2. Gráfico Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad intra-evaluador de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico cardiovascular.**
- **Figura 3. Gráfico Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad inter-evaluador de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico cardiovascular.**
- **Figura 4. Gráfico Bland-Altman para evaluar la validez de la estimación de la edad biológica mediante el método *Aristizábal et al.* comparado con el método Klemere-Doubal.**

Resumen

Antecedentes: El proceso de envejecimiento se ha intentado cuantificar a través de múltiples propuestas como la edad biológica compuesta por biomarcadores, y aunque el avance de los años se ha relacionado con la calidad de vida, aún falta evidencia al respecto de tal relación.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es evaluar la correlación entre la diferencia de edad biológica compuesta por biomarcadores a través del método Klemmer-Doubal (KD) y un algoritmo clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* con biomarcadores no invasivos frente a la edad cronológica, con el puntaje de calidad de vida por un cuestionario auto aplicado.

Métodos: Estudio de corte transversal con participantes entre 30 a 60 años de ambos sexos, en el cual se obtuvieron biomarcadores sociodemográficos, antecedentes personales, medidas antropométricas, signos vitales, pruebas musculoesqueléticas, percepciones subjetivas de bienestar, valoración periodontal y paraclínicos para cuantificar la edad biológica por dos métodos diferentes, su concordancia, la confiabilidad inter e intraobservador del método clínico cardiovascular, y se midieron las correlaciones de las diferencias de las edades biológicas y la cronológica con la calidad de vida del WHOQOL-BREF.

Resultados: Se ingresaron 125 pacientes con una edad cronológica media de 45,1 años (desviación estándar [DE]: 9,4); 46,4 % mujeres. Se encontró una edad biológica promedio de 44,9 años (DE: 9,5) por el método KD; y 47,1 años (DE: 10,0) por el método *Aristizábal et al.* Ante un envejecimiento saludable dado por menor edad biológica que la cronológica se halló una mejor calidad de vida con el método *Aristizábal et al.*, con una correlación inversamente proporcional para el puntaje total de calidad de vida de -0,556 (p:0,01), especialmente en los dominios psicológico de -0,612 (p:0,01) y físico de -0,421 (p:0,01); lo cual no se replicó con el método KD. Además, para el método *Aristizábal et al.* la reproducibilidad intra e interobservador presentó una diferencia promedio de 0,573 y 0,486 años, respectivamente; y, la concordancia entre las dos mediciones fue alta con un coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto de 0,988 y 0,977, respectivamente. El coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto fue de 0,953 para ambos métodos.

Conclusiones: Este estudio encontró que a mayor diferencia entre la edad biológica estimada por un algoritmo clínico cardiovascular y la edad cronológica (un indicador del envejecimiento biológico) menor calidad de vida. Este hallazgo no se puede reproducir cuando la edad biológica

fue estimada por biomarcadores con el método KD. La metodología de este estudio no permite generalizar sus hallazgos a la población general.

Palabras clave: envejecimiento, envejecimiento prematuro, envejecimiento saludable, calidad de vida.

Abstract

Background: Attempts have been made to quantify the aging process through multiple proposals such as biological age composed of biomarkers, and although advancing years have been related to quality of life, there is still a lack of evidence regarding such a relationship.

Objectives: The main objective of this study is to evaluate the correlation between the biological age difference composed of biomarkers through the Klemra-Doubal (KD) method and a cardiovascular clinical algorithm by *Aristizábal et al.* with non-invasive biomarkers versus chronological age, with the quality-of-life score by a self-administered questionnaire.

Methods: Cross-sectional study with participants between 30 and 60 years of age of both sexes, in which sociodemographic biomarkers, personal history, anthropometric measurements, vital signs, musculoskeletal tests, subjective perceptions of well-being, periodontal assessment and paraclinical tests were obtained to quantify age. biological age by two different methods, its concordance, the inter and intra-observer reliability of the clinical cardiovascular method, and the correlations of the differences in biological and chronological ages with the quality-of-life of the WHOQOL-BREF were measured.

Results: 125 patients with a mean chronological age of 45.1 years (standard deviation [SD]: 9.4) were admitted; 46.4% women. An average biological age of 44.9 years (SD: 9.5) was found by the KD method; and 47.1 years (SD: 10.0) for the *Aristizábal et al.* A better quality-of-life was found for a healthy aging with the *Aristizábal et al.* method, due to a lower biological age than the chronological one, with an inversely proportional correlation for the total quality of life score of -0.556 (p:0.01), especially in psychological domain of -0.612 (p:0.01) and the physical one of -0.421 (p:0.01); this was not replicated with the KD method. In addition, for the *Aristizábal et al.* method the intra and interobserver reproducibility presented an average difference of 0.573 and 0.486 years, respectively; and the concordance between the two measurements was high with an intraclass correlation coefficient of absolute agreement of 0.988 and 0.977, respectively. The intraclass correlation coefficient for absolute agreement was 0.953 for both methods.

Conclusions: This study found that the greater difference between the biological age estimated by a cardiovascular clinical algorithm and the chronological age, *Aristizábal et al.* method (an indicator of biological aging), the lower the quality of life. This finding cannot be reproduced when

biological age was estimated by biomarkers with the KD method. The methodology of this study does not allow its findings to be generalized to the general population.

Keywords: aging, premature aging, healthy aging, quality of life.

Introducción

Antecedentes y justificación

Envejecimiento

La inversión de la pirámide poblacional dada por la disminución de jóvenes y el aumento de los adultos mayores¹, sumado al incremento en la expectativa de vida², han suscitado un fomento del estudio y comprensión del proceso de envejecimiento en las últimas décadas³. El avance de los años genera unos cambios anatómicos y fisiológicos que alteran la función y la estructura de órganos y sistemas⁴, lo cual acarrea vulnerabilidades acumuladas que, junto a enfermedades crónicas, discapacidad y fragilidad, devienen finalmente en la muerte⁵. En dicha trayectoria se ha descrito que un envejecimiento saludable, entendido como el desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite un bienestar perdurable⁶, está asociado a una mejor calidad de vida⁷.

Edad biológica

La cuantificación del envejecimiento se ha propuesto a través de múltiples variables como manifestaciones físicas externas⁸, cambios morfológicos de los órganos⁹, capacidad de trabajo físico¹⁰, modificación de marcadores bioquímicos o clínicos¹¹, índices de valoración o autoaplicación¹² o una combinación de los anteriores¹³. De tal manera, la edad biológica se ha propuesto como una medida compuesta por biomarcadores para reflejar el proceso de senescencia a través de cálculos matemáticos que arrojan una cifra temporal¹⁴; para entender este concepto a profundidad, los autores adelantaron una revisión sistemática exploratoria en proceso de publicación. Aunque no existe un estándar de referencia actualmente, el método más difundido para determinar la edad biológica es el propuesto por Klemmera-Doubal (KD)¹⁵, consistente en una fórmula computacional gráfica para determinar la edad en relación con la variación de una serie arbitraria de biomarcadores¹⁶ que, además, se ha correlacionado con la edad cronológica y desenlaces clínicamente relevantes como morbilidad y mortalidad con una buena relación estadística¹⁷. Igualmente, los autores han trabajado sobre la propuesta de un algoritmo clínico cardiovascular con biomarcadores no invasivos que incluye variables antropométricas,

musculoesqueléticas, signos vitales y valoraciones subjetivas por *Aristizábal et al.*, actualmente en proceso de validación.

Calidad de vida

Por su parte, la calidad de vida general es un concepto multidimensional amplio que incluye evaluaciones subjetivas de los aspectos positivos y negativos de la vida¹⁸, es definida como una apreciación individual en contexto de sistemas sociales y de valor en relación con los objetivos, expectativas, modelos e intereses personales, embebidos en circunstancias culturales, de interacción y ambientales¹⁹. De tal manera, a razón de la heterogeneidad de esta noción, la Organización Mundial de la Salud (OMS) unificó el concepto²⁰ y abrevió su valoración a través de un perfil de cuatro dominios: físico, psicológico, de relaciones sociales y ambiental, que puede ser explorado a través de un cuestionario autoaplicable²¹.

Edad biológica y calidad de vida

En tal sentido, el envejecimiento saludable articula intereses como la seguridad económica, el bienestar psicosocial o el goce de una salud razonablemente buena como valores intrínsecos al mejoramiento y mantenimiento de la calidad de vida²², dimensión que además entraña variables biológicas, nutricionales, psicológicas, médicas y sociales²³. Hay descripciones en las que la depresión, un bajo estrato socioeconómico, limitaciones en la movilidad, discapacidad para las actividades diarias o las enfermedades crónicas se relacionan con una peor calidad de vida²⁴; por el contrario, un buen nivel educativo, relaciones interpersonales satisfactorias con familia y amigos, un adecuado entorno residencial, y la ausencia de dolor o trastornos del sueño posibilitan una mejor calidad de vida²⁵⁻²⁷. Sin embargo, también hay reportes que sugieren una paradoja del envejecimiento y la calidad de vida relacionada con la salud física, en la que la percepción de este componente declina con los años²⁸.

Objetivos e hipótesis

Aunque el envejecimiento cronológico saludable se ha relacionado con una mejor calidad de vida, aún no hay publicaciones que reporten la relación existente entre la edad biológica compuesta por biomarcadores y la calidad de vida. Por tal razón, el objetivo principal de este estudio es evaluar la correlación entre la diferencia de edad biológica compuesta por biomarcadores a través del método KD y el algoritmo clínico cardiovascular de *Aristizábal et al* frente a la edad cronológica, con el puntaje de calidad de vida por un cuestionario autoaplicado. Como hipótesis planteamos que el puntaje de calidad de vida sería inversamente proporcional a las diferencias de las edades biológicas compuestas por biomarcadores y la edad cronológica, es decir, ante un envejecimiento saludable se presume una mejor calidad de vida. Como objetivos secundarios planteamos describir las características sociodemográficas de los participantes e incluir la concordancia de los métodos KD y el algoritmo clínico cardiovascular de *Aristizábal et al*, además de la evaluación de la confiabilidad intra-observador e inter-observador de la edad biológica estimada por medio de este último.

Métodos

Diseño y entorno

Estudio de corte transversal que incluyó voluntarios que asistieron a un centro de referencia en atención y prevención cardiovascular de la ciudad de Medellín, Antioquia, Colombia; entre octubre de 2019 y septiembre de 2021. Se presentó un retraso de un año en la recolección de los participantes por motivos de cierre de servicios y habilitación especial a razón de la pandemia por COVID-19.

Participantes

Se incluyeron voluntarios de ambos sexos con edades entre 30 y 60 años, en igual número de mujeres y hombres por cada década, que asistieron a un centro de riesgo cardiovascular para atención, evaluación o seguimiento de su condición de salud, y quienes podían presentar enfermedades crónicas, excepto las contenidas en los criterios de exclusión. 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.

VARIABLES

Se recopilaron datos sociodemográficos, antecedentes personales, medidas antropométricas, signos vitales, pruebas musculoesqueléticas de consultorio, percepciones subjetivas de bienestar, valoración periodontal y los siguientes paraclínicos: hemoglobina (Hb), Hematocrito (Htco), recuento de glóbulos blancos (GB), Anticuerpos Ig G citomegalovirus (IgGcit), proteína C reactiva (PCR), Albúmina sérica (Alb), colesterol total (CT), colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL), triglicéridos (Tri), nitrógeno ureico sérico (BUN), creatinina (Cr), tasa de filtración glomerular por creatinina (TFG), hemoglobina glicosilada (HbA1c), fosfatasa alcalina (FA), apolipoproteína A1 (aA1), apolipoproteína B (aB), lipoproteína a (Lipa), consumo máximo de oxígeno (VO₂máx), capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en 1 segundo

(VEF1) y longitud de los telómeros leucocitarios (LTL)²⁹ con extracción de muestra de ADN a través de la técnica de “Salting out”³⁰ con el fin de hacer la medición de la longitud del telómero a través de la Monochrome Multiplex Real-Time qPCR (MMQPCR), una PCR *multiplex* que permite determinar la cantidad absoluta de dos genes en una sola reacción, un gen constitutivo de una copia y en este caso la región telomérica, y al cuantificar la cantidad exacta de cada gen obtener una estimación del tamaño de los telómeros relativo de un ADN estándar³¹. La edad cronológica se determinó según la fecha consignada en el documento de identificación de cada participante. La valoración de calidad de vida se hizo a través del cuestionario autoaplicado, abreviado y derivado del WHOQOL-100, propuesto por la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF), dicho instrumento está constituido por 26 ítems, de los que 24 arrojan la puntuación en calidad de vida en cuatro dominios: salud física, psicológica, relaciones sociales y medio ambiente, y con los que se evalúan las percepciones del sujeto dos semanas previas. Dicha herramienta ha sido traducido a 19 idiomas y es aplicable a sujetos sanos y enfermos ²¹; además, cuenta con validación en la población colombiana^{32,33}. El cálculo del puntaje de calidad de vida se hizo según los lineamientos de la herramienta para cada dominio porcentualmente y en total²¹.

Método KD

Para determinar la edad biológica por biomarcadores a través del método KD se incluyeron estos biomarcadores además de la edad cronológica: i) índice de masa corporal; ii) perímetro de la cintura; iii) presión arterial media; iv) GB; v) IgGcit; vi) PCR; vii) Alb; viii) CT; ix) cHDL; x) cLDL; xi) Tri; xii) BUN; xiii) Cr; xiv) TFG; xv) HbA1c; xvi) FA; xvii) aA1; xviii) aB; xix) Lipa; xx) VO₂máx; xxi) VEF1; xxii) relación VEF1/CVF; xxiii) LTL xxiv) pérdida de la inserción dental; xxv) fuerza de agarre; y xxvi) tiempo en pararse y sentarse en una silla 10 veces. Estos datos se procesaron a través del software R, sistema multiplataforma libre para análisis de datos, por medio del paquete *bjb40/bioage:Klemera-Doubal biological age algorithm* que contiene la fórmula original de los autores KD¹⁵; por cuyo análisis informático gráfico se acorta la distancia entre los valores biológicos y la línea de regresión delimitada por las variables de los mismos biomarcadores, mientras que la edad cronológica se emplea como biomarcador adicional para mejorar la precisión biológica.

Método *Aristizábal et al.*

Para determinar la edad biológica por el algoritmo clínico cardiovascular con biomarcadores no invasivos por el método *Aristizábal et al.* se incluyen cinco componentes: i. Edad arterial: mediante la ecuación de riesgo cardiovascular total de Framingham sin exámenes de laboratorio ni presión arterial, pero con el índice de masa corporal, a partir de las cuales se calcula la edad cardiaca o arterial desde la medición del riesgo absoluto³⁴. ii. Capacidad cardiorrespiratoria: a través de variables demográficas y antropométricas acompañadas de un cuestionario sencillo de actividad física auto reportada³⁵. iii. Bienestar subjetivo: medición basada en los parámetros definidos por *la Organisation for Economic Co-operation and Development*³⁶ que reporta el bienestar subjetivo en cinco componentes. iv. Vigor biológico: por medio de una estimación del promedio de declinación funcional dependiente de la edad a partir de los 20 años, el cual se ha reportado de 0,5 % por año³⁷. v. Estado metabólico: se empleó el índice de masa corporal debido a su relación con las alteraciones metabólicas y su alto valor predictivo de morbilidad y mortalidad cardiovascular³⁸. La diferencia de las edades biológicas con la edad cronológica se obtuvo por resta simple.

Fuentes de datos y medición

Los datos se obtuvieron en tres momentos para cada participante: i) en la primera visita se explicaron los objetivos del proyecto, se verificaron los criterios de inclusión y exclusión, se resolvieron las inquietudes del participante y se les ofreció información clara y detallada de los objetivos, metodología y resultados esperados de la investigación, posteriormente firmaron el consentimiento informado. Luego, se realizó una evaluación médica que incluyó una anamnesis para la obtención de información demográfica y clínica, un examen físico y la aplicación de WHOQOL-BREF. Posteriormente, se realizó la medición de variables antropométricas y pruebas funcionales, se aplicó el cuestionario para la estimación de la edad biológica con el algoritmo clínico cardiovascular, y finalmente, se realizó la espirometría en reposo (para medir CVF y el VEF1) y la ergoespirometría; ii) en la segunda visita, los participantes fueron citados al laboratorio para la toma de una muestra de sangre en ayunas con el fin de realizar las mediciones de laboratorio, y la extracción del ADN genómico; y iii) en la tercera visita una odontóloga realizó la evaluación

de la salud periodontal. Todos los registros se almacenaron en carpetas físicas y virtuales en los sistemas de información del centro de referencia.

Sesgos

Para controlar los sesgos, las técnicas para la recolección de información fueron estandarizadas y todo el personal participante en la recolección y procesamiento de la información recibió una capacitación en relación con las técnicas y metodologías a emplear. Uno de los investigadores verificó el correcto diligenciamiento de los resultados y un coordinador general se encargó de la supervisión del almacenamiento y digitalización de los datos.

Tamaño de muestra

En el estudio marco en el que se investiga la validez del método *Aristizábal et al.* se estimó incluir 110 participantes teniendo en cuenta un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,7; una amplitud de 0,1 (en espera de una variación entre 0,6 y 0,8); una confianza del 95 %, dos mediciones y unas potenciales pérdidas del 10 %. Se realizó un muestreo aleatorio estratificado por sexo y edad con un marco muestral aproximado de 3.150 pacientes pertenecientes al centro de referencia.

Métodos estadísticos

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, para comprobar si 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 cumplieran con el supuesto de distribución normal se empleó la mediana y el rango intercuartílico. Para las variables

cualitativas se calculó la proporción de individuos con la característica de interés expresada en porcentaje.

Para evaluar la confiabilidad intra-individual (dos mediciones) e inter-individual (dos evaluadores) del algoritmo clínico cardiovascular para estimar la edad biológica se seleccionó una muestra al azar del 20 % de las personas incluidas en el estudio. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase, la diferencia promedio con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y se realizó el gráfico de Bland Altman.

Para comparar la edad biológica estimada con el algoritmo clínico cardiovascular y el método basado en biomarcadores se calcularon coeficientes de correlación intraclase, la diferencia promedio con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % y se realizó el gráfico de Bland Altman.

Por último, se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para las correlaciones propuestas entre las diferencias de edades biológicas estimadas con la edad cronológica y la calidad de vida. Las variables continuas se compararon mediante la prueba t de Student. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, IBM, versión 27.0. Y un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

Se cumplieron los principios éticos para la investigación de la declaración de Helsinki³⁹ y la normativa colombiana⁴⁰. El proyecto contó con el aval del Comité de Ética de la Corporación Para Investigaciones Biológicas reunido en sesión del 5 de junio de 2017 (CIB).

Resultados

Participantes

150 participantes fueron contactados para ingresar en el protocolo de investigación; de los 136 asistentes, 5 no cumplían criterios de inclusión por lo que fueron retirados del proceso, y a los 131 restantes se les asignaron las citas correspondientes para culminar la recolección de datos, 6 no asistieron. Del total de participantes incluidos, 18 presentaron pérdida de datos de biomarcadores, por lo que se determinó la edad biológica por biomarcadores con el método KD con 107 participantes. **Figura 1.**

Datos descriptivos

De los participantes, 58 fueron mujeres (46,4 %); 78 estaban casados (62,4 %); 90 fueron profesionales (72 %); y 36 pertenecían al estrato III (28,8 %). Referente al antecedente de tabaquismo 82 participantes nunca habían fumado (65,6 %). Por último, frente a los niveles de actividad física, 21 reportaron ejercicio aeróbico de 1 a 3 horas semanales (16,8 %) y 56 más de 3 horas semanales (44,8 %). **Tabla 1.**

Los participantes presentaron una edad cronológica promedio de 45,1 años (desviación estándar [DE]: 9,4). Con medidas antropométricas se encontró un peso promedio de 68,7 kg (DE: 12,2), una talla de 1,7 m (DE: 0,1), un índice de masa corporal de 25,0 kg/m² (DE: 3,7) y un perímetro de cintura de 84,4 cm (DE: 11,5). De los signos vitales, los valores de presión arterial promedio estuvieron dentro de límites de referencia, así como la capacidad musculoesquelética. La media de las variables de laboratorio se encontró dentro de límites de referencia, y se describen valores distinguidos por sexo, como se retrata en la **Tabla 2.**

Desenlaces

La edad biológica media estimada por el método KD a través de biomarcadores para 107 participantes fue de 44,9 años (DE: 9,5); y para el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et*

al. con biomarcadores no invasivos fue de 47,1 años (DE: 10,0); **Tabla 3.** De tal manera, la diferencia promedio de edad biológica por biomarcadores por el método KD y la edad cronológica fue de -0,2 años; y la diferencia de edad biológica por el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* y la edad cronológica fue de 2 años. Por su parte, la mediana de la calidad de vida total fue de 108,0 unidades (percentil 25 [p25]:98,5 y p75:116,0); divida en medianas porcentuales para cada dominio así: físico del 82,1 % (p25:71,4 y p75:89,3); psicológico de 79,2 % (p25:66,7 y p75:87,5); social de 75,0 % (p25:66,7 y p75:91,7); y ambiental de 78,1 % (p25:68,8 y p75:87,5), **Tabla 4.**

La evaluación de la confiabilidad de la edad biológica estimada con un algoritmo clínico cardiovascular se realizó en una submuestra correspondiente al 12 % de todos los participantes (n=15). Se encontró que el algoritmo clínico cardiovascular para estimar la edad biológica presentó una reproducibilidad intra-observador e inter-observador buena, con una diferencia en promedio de solo 0,573 y 0,486 años, respectivamente; también, la concordancia entra las dos mediciones fue alta con un coeficiente de correlación intraclass de acuerdo absoluto de 0,988 y 0,977, respectivamente. Por su parte, entre el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* y KD se encontró una diferencia en promedio de solo 2,0 años, y la concordancia entra las dos mediciones fue alta con un coeficiente de correlación intraclass de acuerdo absoluto de 0,953; **Tabla 5, Figuras 2-4.**

La correlación de la diferencia de edad biológica por biomarcadores por el método KD y la edad cronológica con la calidad de vida fue directamente proporcional, para el puntaje total fue de 0,2 (p:0,05), lo que acepta la hipótesis nula de que no habría una correlación entre el envejecimiento saludable y la calidad de vida. Por su parte, la correlación de la diferencia de edad biológica por el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* y la edad cronológica con la calidad de vida fue inversamente proporcional; para el puntaje total fue -0,556 (p:0,01), especialmente en los dominios psicológico de -0,612 (p:0,01) y en el físico de -0,421 (p:0,01); lo que rechaza la hipótesis nula y sugiere que ante un envejecimiento saludable habría una mejor calidad de vida, **Tabla 6.**

Discusión

Principales resultados

Este estudio encontró que a mayor diferencia entre la edad biológica estimada por un algoritmo clínico cardiovascular y la edad cronológica (un indicador del envejecimiento biológico) menor calidad de vida, sin embargo, este hallazgo no se puede reproducir cuando la edad biológica fue estimada por biomarcadores con el método KD; dado que no se determinó una correlación inversa de la diferencia de edad biológica por biomarcadores por el método KD y la edad cronológica con la calidad de vida; y por el contrario, sí una correlación inversa de la diferencia de edad biológica por el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* con biomarcadores no invasivos y la edad cronológica con la calidad de vida. Igualmente, la concordancia entre los dos métodos fue alta.

Las edades biológicas estimadas por ambos métodos fueron muy cercanas a las edades cronológicas consignadas, con un promedio ligeramente menor por el método KD y sutilmente mayor por el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.*

Interpretación

Estos resultados sugieren que, aunque la edad cronológica no siempre es sincrónica con la edad biológica o el deterioro que presentan los órganos y sistemas durante el proceso del envejecimiento⁴¹, la población estudiada presenta un envejecimiento saludable promedio, por lo que la cuantificación de las edades biológicas no se diferencia significativamente de la edad cronológica consignada al momento del estudio, que se ratifica en la concordancia encontrada entre los métodos. Es de mencionar que las variables antropométricas y los antecedentes descritos dan cuenta de los factores protectores y perpetuadores de lo que se considera un envejecimiento saludable⁶. Y en ese mismo sentido, la calidad de vida promedio alta avala los hallazgos previamente descritos que dan cuenta de que un envejecimiento saludable posibilitaría una mejor calidad de vida²².

Llama la atención que la calidad de vida no se haya relacionado con la diferencia de la edad biológica por el método KD y la edad cronológica dado el contexto descrito; y pone de manifiesto la pregunta acerca de si este método de determinación de la edad biológica, al contemplar

biomarcadores meramente antropométricos y bioquímicos, podría avalar la paradoja por la cual la declinación de las funciones vitales se traduce en una menor valoración de las capacidades, aptitudes y facultades individuales físicas²⁸, aunque esto soslayaría el concepto de envejecimiento en su amplia dimensión⁴², por lo que es necesario ahondar en la investigación al respecto y desarrollar estudios prospectivos que vinculen estas variables⁴³.

Por su parte, la correlación hallada con la diferencia de la edad biológica por el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* y la edad cronológica con la calidad de vida daría cabida a considerar que la contemplación de una medida de envejecimiento entraña la cuantificación también de variables subjetivas que den cuenta del abanico de dominios que fluctúan con el avance de los años⁴⁴. Es de anotar que esta valoración de la edad biológica se correlacionó con todos los dominios de calidad de vida, lo que destaca la asociación que habría entre estas variables y que ameritaría más estudio al respecto, lo que se ha propuesto en variadas recomendaciones internacionales⁴⁵.

Limitaciones

El método de inclusión de participantes del estudio pudiera conferir un sesgo de selección al incluir una población voluntaria saludable en contextos psicosociales favorecidos, lo que se manifiesta en los resultados expuestos; aunque permite analizar un segmento de la población a través de las técnicas empleadas. Adicionalmente, el método clínico cardiovascular de *Aristizábal et al.* está en proceso de validación, de lo cual se mostró información que da cuenta de la validez y reproducibilidad. Además, el diseño metodológico observacional transversal podría no reflejar el proceso dinámico del envejecimiento y todas las variables implicadas en su determinación; sin embargo, esta es una limitación universal por la cual aún no hay un sistema estandarizado de referencia, y este trabajo aporta en el entendimiento de dicha cuestión.

Generalización

Es de anotar que la población incluida está caracterizada por personas mayoritariamente educadas, con empleos formales, de altos niveles socioeconómicos, parejas estables y con altos niveles de actividad física promedio, por lo que no representa a la población general; lo que en contexto de

un estudio de corte transversal no permite la generalización de estos resultados en ningún otro contexto, por lo que estos hallazgos deben tomarse con precaución.

Financiación

El estudio fue patrocinado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCiencias), Colombia, proyecto 763-2018, y por SICOR, Centro Clínico y de Investigación de Soluciones Integrales en Riesgo Cardiovascular.

Tablas y Figuras

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes de los participantes.

VARIABLES	n	%
Hombre	67	53,6
Estado civil		
Soltero-solo	7	5,6
Soltero con pareja	10	8
Casado	78	62,4
Separado	9	7,2
Divorciado	6	4,8
Unión libre	15	12
Nivel educativo		
Secundaria incompleta	1	0,8
Secundaria completa	9	7,2
Técnico-tecnólogo	24	19,2
Profesional	90	72
Estrato socioeconómico		
II	8	6,4
III	36	28,8
IV	27	21,6
V	23	18,4
VI	31	24,8
Antecedente de tabaquismo		
Nunca ha fumado	82	65,6
Fumador pasado	36	28,8
Fumador actual	7	5,6
Nivel de actividad física		

1	15	12
2	24	19,2
3	9	7,2
4	21	16,8
5	56	44,8

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de los participantes.

Variables	Total			Mujeres			Hombres		
	n	Media	DE	n	Media	DE	n	Media	DE
Peso (kg)	125	68,7	12,2	58	61,4	10,7	67	75,0	9,7
Talla (m)	125	1,7	0,1	58	1,6	0,1	67	1,7	0,1
Índice de masa corporal (kg/m ²)	125	25,0	3,7	58	24,5	4,2	67	25,5	3,1
Perímetro de la cintura (cm)	125	84,4	11,5	58	78,8	11,4	67	89,2	9,3
Presión arterial sistólica (mmHg)	125	111,4	12,6	58	108,8	11,9	67	113,6	12,8
Presión arterial diastólica (mmHg)	125	70,3	9,8	58	69,4	8,9	67	71,1	10,6
Frecuencia cardíaca sentado (L/min)	125	70,3	11,3	58	72,8	10,8	67	68,2	11,3
Balance neuromuscular promedio (sg)	125	38,1	11,3	58	37,2	11,2	67	38,9	11,4
Fuerza de agarre (kg)	121	32,5	10,6	55	24,5	5,8	66	39,2	8,9
Pararse y sentarse 10 repeticiones (sg)	123	13,7	4,1	57	14,2	4,5	66	13,2	3,7
Percepción del estado de salud (%)	123	86,4	10,6	57	86,4	11,6	66	86,5	9,7
Hemoglobina (g/dL)	125	14,6	1,3	58	13,7	0,9	67	15,3	1,0
Hematocrito (%)	125	42,8	3,3	58	40,6	2,4	67	44,7	2,8

Recuento de leucocitos (10*3/uL)	125	5,7	1,4	58	5,8	1,5	67	5,6	1,3
Anticuerpos Ig G citomegalovirus (AU/mL)	125	148,6	94,5	58	161,8	88,3	67	137,1	98,8
Proteína C reactiva (mg/dL)	125	0,2	0,2	58	0,2	0,2	67	0,2	0,2
Albúmina (g/dL)	125	4,2	0,3	58	4,2	0,2	67	4,3	0,3
Colesterol total (mg/dL)	125	195,7	34,1	58	190,1	36,8	67	200,6	31,0
Colesterol HDL (mg/dL)	125	50,3	14,1	58	55,1	15,6	67	46,0	11,2
Triglicéridos (mg/dL)	125	113,1	77,1	58	96,6	61,9	67	127,4	86,1
Colesterol LDL (mg/dL)	125	122,8	30,0	58	115,6	30,7	67	129,0	28,1
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)	122	13,6	4,1	57	13,3	4,0	65	13,9	4,1
Creatinina (mg/dL)	125	0,9	0,2	58	0,8	0,1	67	1,0	0,1
Tasa de filtración glomerular (mL/min)	125	97,2	12,7	58	101,5	11,5	67	93,5	12,6
HbA1c (%)	125	5,2	0,4	58	5,2	0,5	67	5,3	0,3
Fosfatasas alcalinas (U/L)	125	64,3	24,0	58	63,3	28,6	66	65,1	19,4
Apolipoproteína A1 (mg/dL)	125	148,6	28,9	58	155,7	29,2	67	142,4	27,3
Apolipoproteína B (mg/dL)	125	92,7	24,4	58	84,3	23,8	67	99,9	22,7
Lipoproteína a (mg/dL)	125	25,4	29,7	58	24,9	31,6	67	25,7	28,1
Consumo máximo de O ₂ (mL.kg-1.min-1)	125	38,0	8,9	58	32,6	5,6	67	42,7	8,6
Capacidad vital forzada (L)	123	4,6	1,2	57	3,7	0,6	66	5,4	1,1
Volumen espiratorio forzado 1 s (L)	123	3,7	1,0	57	3,0	0,5	66	4,3	0,9
Pérdida de inserción dental (mm)	125	1,6	0,4	58	1,5	0,3	67	1,7	0,5
Media telómero (Kb/genoma)	116	9,4	4,1	52	9,3	4,3	64	8,9	4,1

Tabla 3. Resultado de las edades cronológica y biológicas estimadas.

Variables	n	Media	DE
Edad cronológica (años)	125	45,1	9,4
Edad biológica por biomarcadores (Klemere-doubal)	107	44,9	9,5
Edad biológica por biomarcadores no invasivos (<i>Aristizábal</i>)	125	47,1	10,0

Tabla 4. Resultado de la calidad de vida.

Variables	n	Mediana	p25	p75
Calidad de vida total (u)	125	108,0	98,5	116,0
Dominio 1 – físico (%)	125	82,1	71,4	89,3
Dominio 2 – psicológico (%)	125	79,2	66,7	87,5
Dominio 3 – social (%)	125	75,0	66,7	91,7
Dominio 4 – ambiente (%)	125	78,1	68,8	87,5

Tabla 5. Validez y reproducibilidad de las edades biológicas estimadas, Klemere-Doubal y *Aristizábal et al.*

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 6. Correlación entre la diferencia de edades biológicas frente a la edad cronológica y calidad de vida.

			Diferencia de edad biológica por biomarcadores (Klemera-doubal) y cronológica (n:107)	Diferencia de edad biológica por biomarcadores no invasivos (Aristizábal) y cronológica (n:125)
Rho de Spearman	Calidad de vida total	Correlación	0,200*	-0,556**
		Sig.	0,039	<0,001
	Dominio físico	Correlación	0,221*	-0,421**
		Sig.	0,022	<0,001
	Dominio psicológico	Correlación	0,119	-0,612**
		Sig.	0,222	<0,001
	Dominio social	Correlación	0,197*	-0,310**
		Sig.	0,042	<0,001
	Dominio ambiental	Correlación	0,157	-0,393**
		Sig.	0,107	<0,001

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05.

**.. La correlación es significativa en el nivel 0,01.

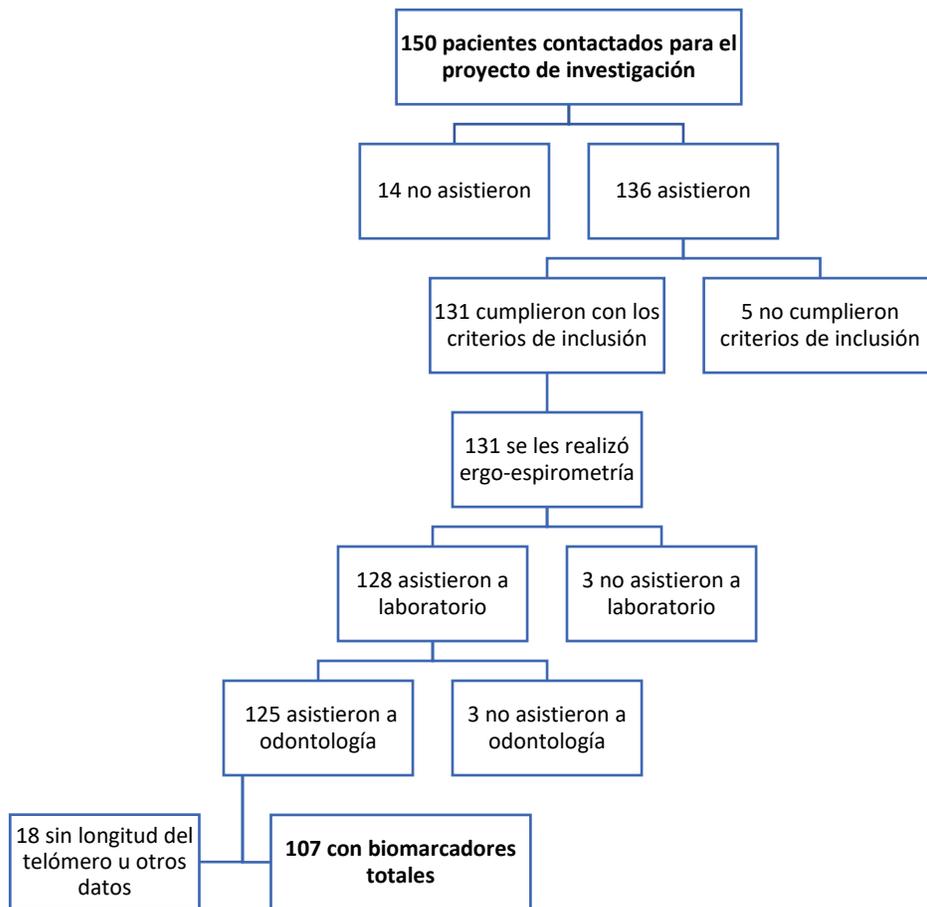


Figura 1. Proceso de inclusión de participantes.

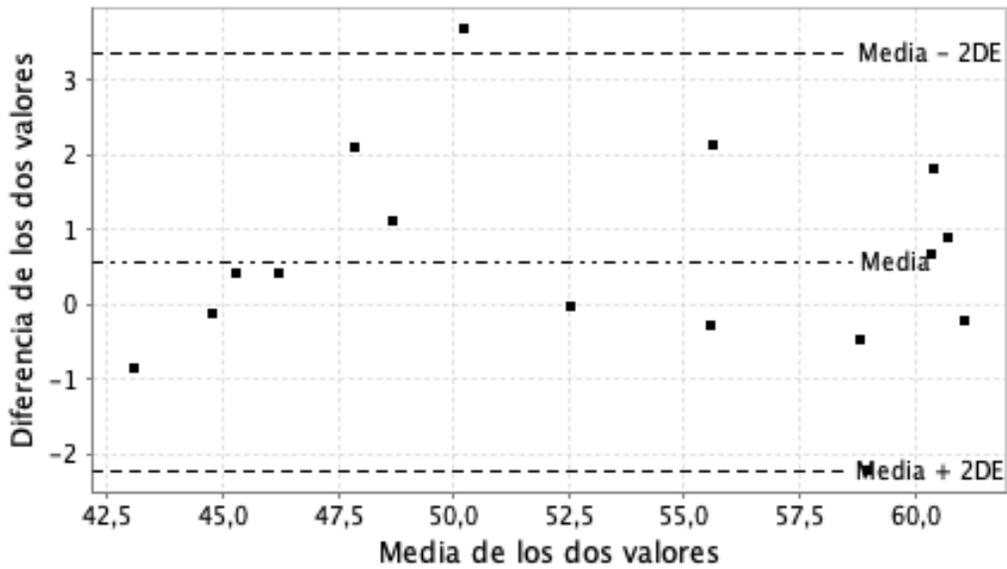


Figura 2. Gráfico Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad intra-evaluador de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico cardiovascular.

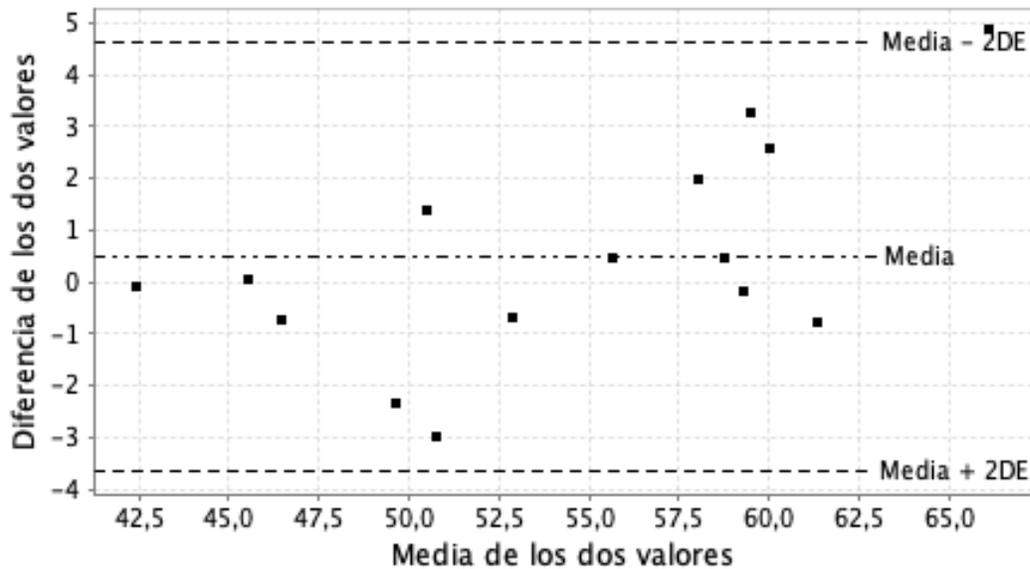


Figura 3. Gráfico Bland-Altman para evaluar la reproducibilidad inter-evaluador de la estimación de la edad biológica mediante un algoritmo clínico cardiovascular.

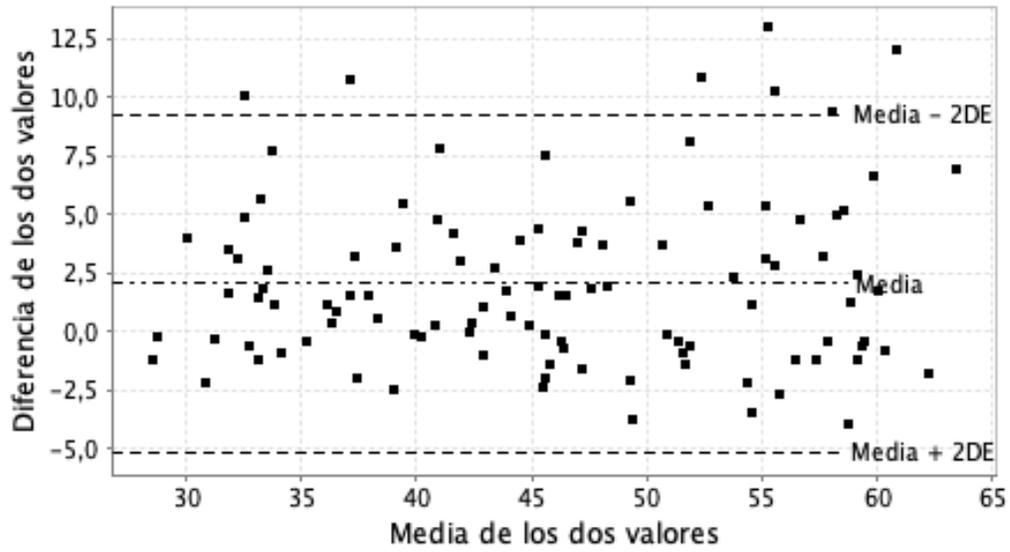


Figura 4. Gráfico Bland-Altman para evaluar la validez de la estimación de la edad biológica mediante el método *Aristizábal et al.* comparado con el método Klemra-Doubal.

Bibliografía

1. Organization WH. Decade of healthy ageing: baseline report. 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338677/9789240017900-eng.pdf>. Accessed April 26, 2022.
2. Organization WH. GHO | By category | Life expectancy and Healthy life expectancy - Data by WHO region. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXREGv>. Published 2022. Accessed April 26, 2022.
3. Huenchuan S. Envejecimiento, personas mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: perspectiva regional y de derechos humanos. *Libr la CEPAL*. 2018;1-259. https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/44369/1/S1800629_es.pdf. Accessed April 26, 2022.
4. Scott-Warren V, Maguire S. Physiology of ageing. *Anaesth Intensive Care Med*. 2017;18(1):52-54. doi:10.1016/J.MPAIC.2016.10.015
5. Preston J, Biddell B. The physiology of ageing and how these changes affect older people. *Medicine (Baltimore)*. 2021;49(1):1-5. doi:10.1016/J.MPMED.2020.10.011
6. Da Silva JB, Rowe JW, Jauregui JR. Healthy aging in the Americas. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2021;45. doi:10.26633/RPSP.2021.116
7. Ayala A, Rodríguez-Blázquez C, Calderón-Larrañaga A, et al. Influence of Active and Healthy Ageing on Quality of Life Changes: Insights from the Comparison of Three European Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8). doi:10.3390/IJERPH18084152
8. Han JDJ, Xia X, Chen W, McDermott J. Molecular and phenotypic biomarkers of aging. *F1000Research*. 2017;6. doi:10.12688/F1000RESEARCH.10692.1
9. 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. doi:10.1007/S11357-021-00325-1
10. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N, Maroto-Sánchez B, Aznar S, González-Gross M. Biomarkers of physical activity and exercise. *Nutr Hosp*. 2015;31:237-244. doi:10.3305/NH.2015.31.SUP3.8771
11. Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From

- Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016;8(6). doi:10.3390/NU8060338
12. Tully-Wilson C, Bojack R, Milllear PM, Stallman HM, Allen A, Mason J. Self-perceptions of aging: A systematic review of longitudinal studies. *Psychol Aging*. 2021;36(7):773-789. doi:10.1037/PAG0000638
 13. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020;19(2). doi:10.1111/ACEL.13080
 14. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-930. doi:10.1016/J.JACC.2019.11.062
 15. Klemmera P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(3):240-248. doi:10.1016/J.MAD.2005.10.004
 16. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, et al. Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *Elife*. 2020;9:1-56. doi:10.7554/ELIFE.54870
 17. Parker DC, Bartlett BN, Cohen HJ, et al. Association of Blood Chemistry Quantifications of Biological Aging With Disability and Mortality in Older Adults. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(9):1671. doi:10.1093/GERONA/GLZ219
 18. Kaplan RM, Ries AL. Quality of Life: Concept and Definition. <https://doi.org/101080/15412550701480356>. 2009;4(3):263-271. doi:10.1080/15412550701480356
 19. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019;28(10):2641-2650. doi:10.1007/S11136-019-02214-9
 20. Organization WH. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-1409. doi:10.1016/0277-9536(95)00112-K
 21. Harper A, Power M, Orley J, et al. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-558. doi:10.1017/S0033291798006667
 22. García LMR, Ramírez Navararro JM. The Impact of Quality of Life on the Health of Older People from a Multidimensional Perspective. *J Aging Res*. 2018;2018.

- doi:10.1155/2018/4086294
23. Brown RI. Aging, disability and quality of life: A challenge for society. *Can Psychol Can.* 1989;30(3):551-559. doi:10.1037/H0079832
 24. Netuveli G, Wiggins RD, Hildon Z, Montgomery SM, Blane D. Quality of life at older ages: evidence from the English longitudinal study of aging (wave 1). *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(4):357-363. doi:10.1136/JECH.2005.040071
 25. Li CI, Lin CH, Lin WY, et al. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders. *BMC Public Health.* 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2458-14-1013
 26. Vitman Schorr A, Khalaila R. Aging in place and quality of life among the elderly in Europe: A moderated mediation model. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;77:196-204. doi:10.1016/J.ARCHGER.2018.04.009
 27. Campos ACV, Ferreira EF e., Vargas AMD, Albala C. Aging, Gender and Quality of Life (AGEQOL) study: factors associated with good quality of life in older Brazilian community-dwelling adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1). doi:10.1186/S12955-014-0166-4
 28. Tseng HY, Löckenhoff C, Lee CY, et al. The paradox of aging and health-related quality of life in Asian Chinese: results from the Healthy Aging Longitudinal Study in Taiwan. *BMC Geriatr.* 2020;20(1). doi:10.1186/S12877-020-1446-Y
 29. Pagana KDP& TJP& TN. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests.* 7th Editio.; 2021.
 30. Green, R M, Sambrook J. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4th edition. *Cold Spring Harb Lab Press.* 2012;33(1):75-78. <http://pub.chinasciencejournal.com/article/getArticleRedirect.action?doiCode=10.3724/SP.J.1141.2012.01075>. Accessed April 26, 2022.
 31. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(10):e47. doi:10.1093/NAR/30.10.E47
 32. Cardona-Arias J, ... LO-F-... FN, 2015 undefined. Validez discriminante, convergente/divergente, fiabilidad y consistencia interna, del whoqol-bref y el mossf-36 en adultos sanos de un municipio colombiano. *scielo.org.co.* http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-386X2015000100007. Accessed April 26, 2022.

33. Rojas-Gualdrón DF, Díaz Gordon P, Jaramillo Ortegón DP, Ortega Ortiz ME, Castellanos Ruiz J, González Marín A del P. Rasch analysis of the WHOQOL-BREF in older adults from Bucaramanga and Manizales. *Psicol desde el Caribe*. 2019;35(3):183-196. doi:10.14482/PSDC.35.3.153
34. 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):2351-2358. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHQ205
35. Stamatakis E, Hamer M, O'Donovan G, Batty GD, Kivimaki M. A non-exercise testing method for estimating cardiorespiratory fitness: associations with all-cause and cardiovascular mortality in a pooled analysis of eight population-based cohorts. *Eur Heart J*. 2013;34(10):750-758. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS097
36. Oecd. Health at a Glance 2015: OECD Indicators.
37. WM B, WM B. How fast do we age? Exercise performance over time as a biomarker. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996;51(5). doi:10.1093/GERONA/51A.5.M223
38. Lisko I, Tiainen K, Stenholm S, Luukkaala T, Hervonen A, Jylhä M. Body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio as predictors of mortality in nonagenarians: the Vitality 90+ Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(11):1244-1250. doi:10.1093/GERONA/GLR147
39. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/JAMA.2013.281053
40. Ministerio de Salud C. *Resolución 8430 de 1993*. Colombia; 1993:19.
41. Michel JP, Graf C, Ecartot F. Individual healthy aging indices, measurements and scores. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(12):1719-1725. doi:10.1007/S40520-019-01327-Y
42. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochem medica*. 2019;29(3). doi:10.11613/BM.2019.030501
43. Jazwinski SM, Kim S. Examination of the Dimensions of Biological Age. *Front Genet*. 2019;10(MAR). doi:10.3389/FGENE.2019.00263
44. Skirbekk VF, Staudinger UM, Cohen JE. How to Measure Population Aging? The Answer Is Less than Obvious: A Review. *Gerontology*. 2019;65(2):136-144. doi:10.1159/000494025

45. Institute on Aging N, Institutes of Health N, Department of Health U, Services H. The National Institute on Aging: Strategic Directions for Research, 2020-2025. www.nia.nih.gov. Accessed April 26, 2022.