



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Grado en Biología

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

Revisión bibliográfica: Métodos comunes para la estimación de la edad biológica

Revisión bibliográfica: Métodos comúns para a estimación da idade biolóxica

Literature review: Common methods of biological age estimation



Ana Rodríguez López

Julio, 2019

Director Académico: Antonio Manuel Castro Castro

AUTORIZACIÓN

D. Antonio Manuel Castro Castro, Profesor Titular de Universidad en el Departamento de Biología de la Universidad de A Coruña,

INFORMA,

Que el presente Trabajo de Fin de Grado presentado por Dña. **Ana Rodríguez López** y con título **Revisión bibliográfica: Métodos comunes para la estimación de la edad biológica** ha sido realizado bajo mi dirección y, considerándolo finalizado, autorizo su envío y presentación al tribunal calificador correspondiente.

Y, para que así conste, expido el presente informe en A Coruña a 18 de julio de 2019.

Fdo. Antonio Manuel Castro Castro.

ÍNDICE

RESUMEN/RESUMO/SUMMARY	I
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	6
4.1. Método MLR.....	7
4.2. Método PCA.....	8
4.3. Método Hochschild	12
4.4. Método KDM	13
4.5. Comparación de los métodos estadísticos.....	15
4.6. Problemas en la estimación de la edad biológica	16
4.7. Futuras perspectivas de la estimación de la edad biológica.....	17
5. Conclusión/Conclusión/Conclusion	17
6. Bibliografía.....	19

RESUMEN/RESUMO/SUMMARY

RESUMEN

La edad biológica, a diferencia de la edad cronológica, es la determinación del estado estructural y funcional del organismo a lo largo del tiempo. Su estimación se fundamenta en el estudio de biomarcadores que modulan la capacidad del individuo de interactuar con el ambiente durante el proceso de envejecimiento. Estudios recientes han tratado de estimar un valor concreto de edad biológica teniendo en cuenta las variables dependientes e independientes que la influyen en cada caso. Su determinación es posible gracias a la interacción de los biomarcadores del envejecimiento y métodos estadísticos computacionales (MLR, PCA, Hochschild y KDM). Cada método de estimación presenta una serie de ventajas y desventajas que proponen al modelo KDM como el mejor método en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: edad biológica, edad cronológica, biomarcador, estimación, envejecimiento, MLR, PCA, Hochschild, KDM.

RESUMO

A idade biológica, a diferencia da idade cronológica, é a determinación do estado estrutural e funcional do organismo ao longo do tempo. A súa estimación fundamentase no estudo de biomarcadores que modulan a capacidade do individuo de interactuar co ambiente durante o proceso de envellecemento. Estudos recentes trataron de estimar un valor de idade biológica tendo en conta as variables dependentes e independentes que a influencia en cada caso. A súa determinación é posible grazas á interacción dos biomarcadores do envellecemento e métodos estatísticos computacionais (MLR, PCA, Hochschild e KDM). Cada método de estimación presenta unha serie de vantaxes e desvantaxes que postulan ao modelo KDM como o mellor método na actualidade.

PALABRAS CHAVE: idade biológica, idade cronológica, biomarcador, estimación, envejecimiento, MLR, PCA, Hochschild, KDM.

SUMMARY

Biological age, unlike chronological age, is the determination of structural and functional state of an organism over time. Its estimation based on biomarkers studies that modulate individual's ability to interact with environment during aging process. Recent studies tried to estimate a biological age value considering dependent and independent variables influence. Its determination is possible because of aging biomarkers interaction and computational statistical methods (MLR, PCA, Hochschild and KDM). Each estimation method shows a set of advantages and disadvantages that postulate KDM method such as the best one nowadays.

KEYWORDS: biological age, chronological age, biomarker, estimation, aging, MRL, PCA, Hochschild, KDM.

1. INTRODUCCIÓN

Se denomina edad biológica a la determinación del estado estructural y funcional de un organismo, teniendo en cuenta su deterioro a lo largo del tiempo. Este concepto resulta eficaz para examinar las diferencias en las tasas de envejecimiento, ya que se encarga de medir, a nivel individual, la acumulación de daños presentes en un individuo (1). El deterioro funcional del organismo se debe a la manifestación de cambios morfológicos y fisiológicos que presentan sus células y tejidos con el paso del tiempo. Este fenómeno biológico universal, denominado envejecimiento, obstaculiza la capacidad de interacción con el medio ambiente y modifica el potencial de supervivencia de cada individuo (2).

Durante décadas se ha considerado que el único parámetro capaz de determinar la longevidad era la denominada edad cronológica. Dicha edad se encarga de medir exclusivamente el tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del sondeo sin tener en cuenta el periodo intrauterino. Diversos estudios han comprobado que individuos que comparten una misma edad cronológica muestran trayectorias diferenciales en el declive funcional. Por tanto, este concepto no es óptimo para estimar la edad de un organismo (3).

Sin embargo, la heterogeneidad presente en el estado de desarrollo que es en parte heredada biológicamente, se debe a la diversidad de genotipos, los hábitos de vida y las condiciones ambientales (Figura 1). Tras estas averiguaciones, numerosos científicos respaldan la hipótesis de que la edad biológica es el estimador adecuado para determinar la edad de un organismo (4).

En los últimos años se han examinado los cambios funcionales presentes en la composición orgánica de los individuos gracias al análisis de su estado fisiológico. Los cambios observados se definen como índices biológicos mensurables (biomarcadores) que predicen, con mayor exactitud que la edad cronológica, la capacidad funcional en ausencia de enfermedad (5). La ausencia de sincronía con la edad cronológica, las diferencias en la tasa de deterioro de los órganos y tejidos o la alta variabilidad funcional

entre las distintas especies muestran la necesidad de combinar la información obtenida a través de los biomarcadores con métodos estadísticos específicos para obtener el valor más aproximado posible (6,7).

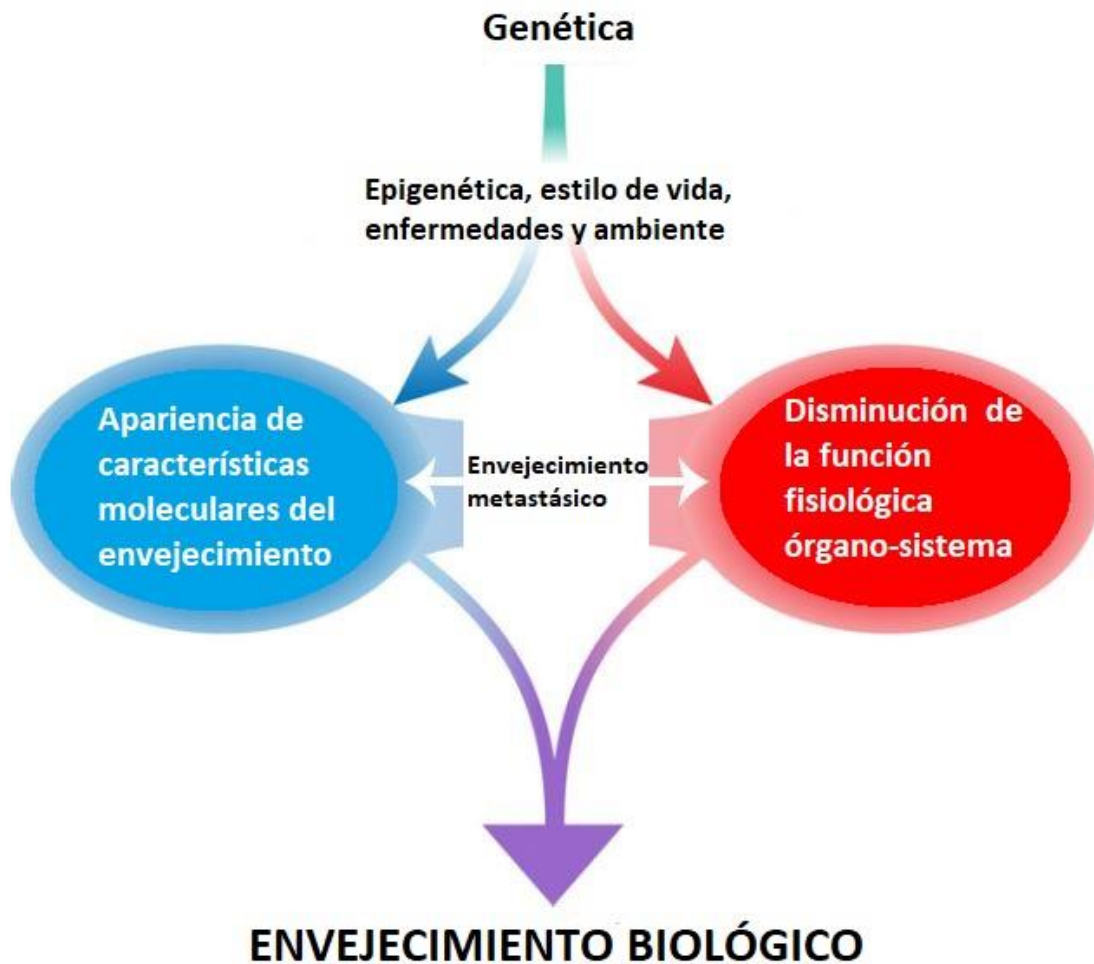


Figura 1. El envejecimiento es un proceso multifactorial influenciado por características moleculares y el declive de la función fisiológica (8).

Debido a que hay multitud de índices biológicos mensurables, existe la necesidad de establecer un criterio de selección eficaz para la determinación de la edad biológica. La Federación Americana para la Investigación del Envejecimiento (AFAR) establece que los requisitos fundamentales que debe cumplir un biomarcador son (9):

- Predecir la tasa de envejecimiento de un individuo con mayor exactitud que la edad cronológica.

- Supervisar el proceso básico de deterioro funcional de un organismo y no los efectos de una enfermedad.
- Ser analizado repetidamente sin perjudicar el organismo mediante métodos no invasivos.
- Ser válido tanto en seres humanos como en ensayos de laboratorio realizados con animales.

El estudio concreto de biomarcadores presentes en individuos diferentes que comparten una misma edad cronológica, pero no biológica, evidencia una gran variabilidad numérica (Figura 2). Esta inestabilidad aporta una valiosa información relacionada con los factores de riesgo que condicionan la salud del individuo. Sin embargo, la fiabilidad del valor que muestra cada marcador biológico no es constante, sino que disminuye a medida que aumenta la edad cronológica, provocando una mayor heterogeneidad biológica (5).

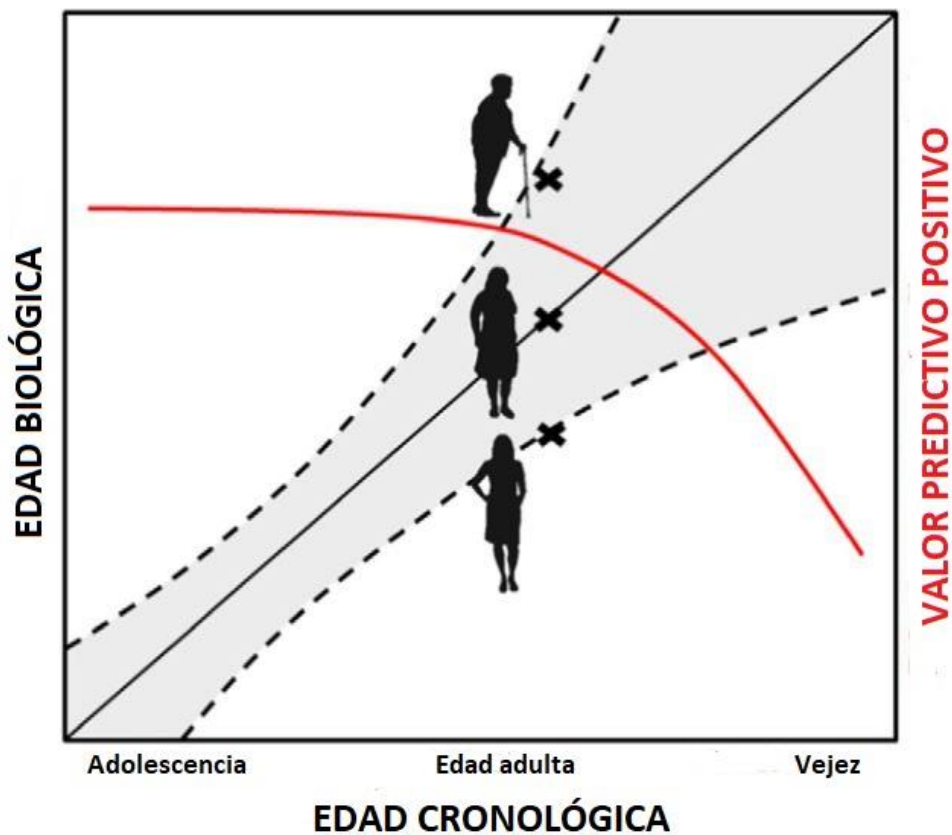


Figura 2. Individuos adultos que comparten una misma edad cronológica y que presentan distintas edades biológicas (5).

A pesar de cumplir los requisitos anteriores, la selección de biomarcadores debe ajustarse con precisión a las limitaciones tecnológicas que requiere su aplicación clínica. Actualmente, se diferencia entre biomarcadores genéticos, moleculares y ambientales. En concreto, los marcadores genéticos juegan un papel muy importante dado que causan entre el 20% y el 50% de las variaciones biológicas (7).

Uno de los biomarcadores genéticos más populares relacionados con el envejecimiento es la tasa de acortamiento de los telómeros. Los telómeros son regiones cromosómicas terminales (Figura 2) que contienen secuencias de ADN altamente repetitivas. Dichas estructuras se encargan de la estabilidad estructural del material genético, así como de asegurar su segregación a las células hijas. Tras cada división celular, los telómeros sufren un acortamiento debido a factores genéticos y factores ambientales (10). Cuando estos alcanzan una longitud crítica se desencadena el envejecimiento, que incita una respuesta al daño del material genético telomérico y afecta directamente a la viabilidad celular ya que desencadena respuestas celulares como la muerte celular o la senescencia (11,12).

A mayores, se ha comprobado que la deficiencia en los niveles de telomerasa (enzima que permite el alargamiento de los cromosomas) implica un desarrollo temprano de patologías asociadas con la capacidad regenerativa de los tejidos y causa enfermedades como la anemia aplásica, deficiencias inmunes o fibrosis pulmonar en las siguientes generaciones (10,12). En consecuencia, estas patologías derivan en un aumento de la edad biológica de los individuos que las presentan y, por tanto, se deduce que el ritmo de acortamiento de los telómeros constituye un potente predictor de la duración de vida de los individuos (11).

El avance científico que supone saber que las disfunciones a nivel celular impactan negativamente en el deterioro funcional del organismo y en la susceptibilidad de este a diversas patologías como el cáncer o enfermedades cardiovasculares, hacen especialmente interesante el estudio de la edad biológica. Tras el descubrimiento de que este concepto constituye un factor de riesgo en la tasa de envejecimiento, recientes estudios en el ámbito de la gerociencia tratan de estimar la edad con la esperanza de

que los resultados obtenidos faciliten la intervención y poder así, retrasar el inicio de dichas enfermedades (13).

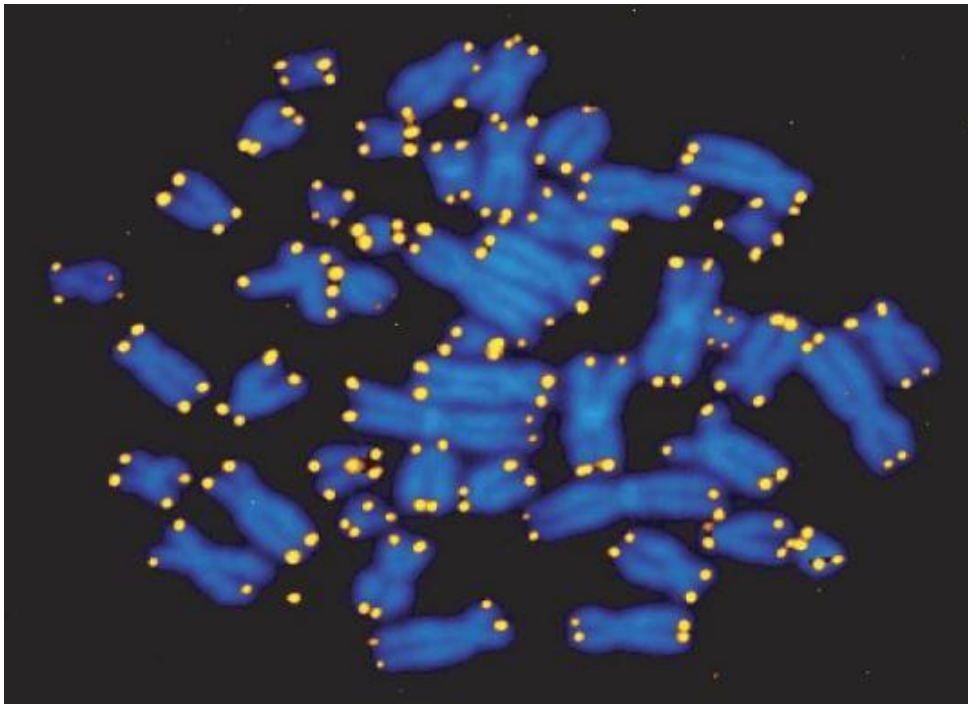


Figura 3. Repeticiones teloméricas de un linfocito humano sano visualizado mediante la técnica de Hibridación *in situ* Fluorescente Cuantitativa (Q-FISH). Los telómeros se muestran en amarillo mientras que el resto del cromosoma se muestra en azul (10).

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los principales métodos estadísticos que actualmente se utilizan para determinar la edad biológica de un individuo, destacando las ventajas e inconvenientes que presenta cada uno.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la documentación de esta revisión bibliográfica se ha empleado fundamentalmente PubMed Central (PMC), un motor de búsqueda de libre acceso a la

base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Este archivo digital es desarrollado y administrado por el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) en la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) ubicada en los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos. Las palabras clave empleadas para la realización de dicha búsqueda han sido: “biological age”, “chronological age”, “age estimation”, “biomarkers of aging”, “MLR method”, “PCA method”, “Hochschild’s method” y “KDM method”.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En ciencia, la estadística desempeña un rol fundamental en la descripción e inferencia de los datos observados. La determinación puntual de la edad biológica se desarrolla a partir de modelos de predicción que se apoyan en la medición de asociaciones de los biomarcadores de interés, así como en la magnitud de sus efectos (14).

El propósito de cualquier proceso de estimación es extraer, de la información sin procesar, una estimación precisa teniendo en cuenta la participación del error aleatorio (Figura 4). Este resultado se consigue gracias a la utilización de cálculos graduales y algoritmos computacionales que nos revelan un valor estimado de edad biológica (15).

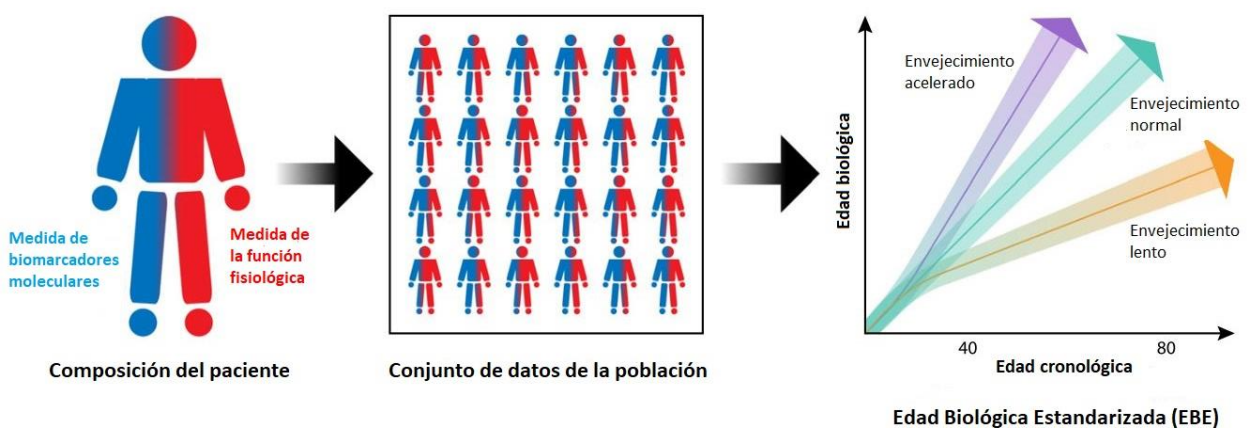


Figura 4. Enfoque de los modelos de predicción estadística sobre la estimación de la edad biológica teniendo en cuenta el criterio de selección (8).

En la actualidad, para la determinación de la edad biológica se emplean biomarcadores que aportan información útil sobre su valor y se integran en los siguientes métodos estadísticos que se explican a continuación:

4.1. Método MLR

El análisis de regresión lineal múltiple (MLR) es uno de los métodos estadísticos más comunes y primitivos para estimar la edad biológica. El propósito de esta regresión es predecir dicha edad en base a la correlación lineal de varios biomarcadores del envejecimiento asociados a un valor determinado de edad cronológica (16). La ecuación descrita en el método es la siguiente (Fórmula 1):

$$EB_i = EC_i \text{ predicha} = b_0 + \sum_{j=1}^m b_j x_{ji}$$

(Fórmula 1)

En esta fórmula, EB_i representa la edad biológica de un individuo y se asume que es igual a la edad cronológica exacta ($EC_i \text{ predicha}$) del mismo, m representa el número total de biomarcadores utilizados para la estimación y, finalmente, x_{ji} representa el resultado del conjunto de los j biomarcadores presentes en los i individuos (7). Los parámetros b_0 (interceptor) y b_j (conjunto de coeficientes de regresión) se calcula gracias a la correlación que existe entre la edad cronológica y cada uno de los biomarcadores utilizados a partir del método de los mínimos cuadrados ordinarios (15).

El planteamiento inicial de este modelo muestra como los individuos de una población que presentan una mayor tasa de envejecimiento, también presentan una edad biológica superior a su edad cronológica. Análogamente, los individuos de dicha población que presentan una menor tasa de envejecimiento, su edad biológica es inferior a su edad cronológica (17). Tras esta hipótesis, numerosos científicos consideraron que este método estadístico era adecuado y sencillo para estimar la edad

biológica y, por tanto, basaron sus investigaciones en la búsqueda de biomarcadores óptimos que presentasen una alta correlación con la edad cronológica (18). Sin embargo, la estimación de la edad mediante una regresión lineal múltiple no es adecuada.

En la ecuación de regresión lineal se contempla la edad cronológica como una variable dependiente de la edad biológica, ya que se construye linealmente con ella (paradoja de la edad cronológica). De hecho, se asume que la edad cronológica exacta es calculada a partir de los marcadores biológicos del individuo. No obstante, la definición de edad cronológica desmiente la correlación entre ambas edades ya que su valor únicamente depende del calendario. Por este motivo, asumir la edad cronológica como una variable dependiente resulta contradictorio en la estimación (18).

Por otra parte, una de las características fundamentales que asientan el modelo de regresión lineal es la ausencia de multicolinealidad. El modelo predice correctamente la variable dependiente (edad biológica) pero no los efectos individuales de los biomarcadores, ya que deberían de ser variables independientes entre sí. Por tanto, la presencia de esta en el modelo causa inestabilidad en la estimación de los coeficientes de los biomarcadores dando lugar a errores aleatorios. Finalmente, la distorsión de la edad biológica en los bordes de la regresión no muestra la discontinuidad presente en la tasa de envejecimiento a lo largo del tiempo ya que engloba a los individuos en el centro de la regresión (1,7).

4.2. Método PCA

El análisis de componentes principales (PCA) es un método estadístico que se basa en la observación de una serie de variables, generalmente correlacionadas entre sí, reduciéndolas a un conjunto de pequeños factores que se denominan componentes principales, no correlacionados entre sí (19). En el análisis se busca la optimización de la mayor parte de la información inicial (varianza) en el mínimo número de componentes principales (18).

Este método fue propuesto inicialmente por Nakamura *et al.* (7) y el criterio para su formulación se basa en cuatro objetivos (19):

- Extracción de la información importante de los datos observados.
- Compresión del tamaño de los datos observados sin pérdida de información importante.
- Simplificación de la descripción de los datos observados.
- Analizar la estructura de las observaciones y las variables.

A continuación, se procede a la construcción de la ecuación para determinar la edad biológica. En este caso, se siguen cinco pasos básicos (Figura 5) (20):

- Análisis de correlación, selección de los índices con una alta correlación con la edad cronológica.
- Análisis de estabilidad, examina el grado de estabilidad de las diferencias individuales que evalúan la confianza de los valores anuales de cada índice.
- Análisis de redundancia, elimina los índices repetidos que evalúan la misma función corporal.
- Análisis de componentes principales (PCA), reduce la dimensión de las variables. El índice que muestra una mayor ponderación se denomina primer componente principal. En el PCA existen dos subcategorías: un análisis relacionado con la edad cronológica para determinar su relación con los componentes principales y un análisis no relacionado con la edad cronológica para reflejar si la relación se mantiene sin su influencia.
- Construcción de la ecuación (Fórmula 2).

$$EBE = a x \frac{X_1 - media_1}{DE_1} + b x \frac{X_2 - media_2}{DE_2} + \dots + n x \frac{X_n - media_n}{DE_n}$$

(Fórmula 2)

Donde *EBE* representa a la edad biológica estandarizada, *n* representa el coeficiente de los biomarcadores seleccionados por el método, *X_n* representa el biomarcador

seleccionado, $media_n$ representa la media y, finalmente, DE_n representan la media y la desviación estándar (7).

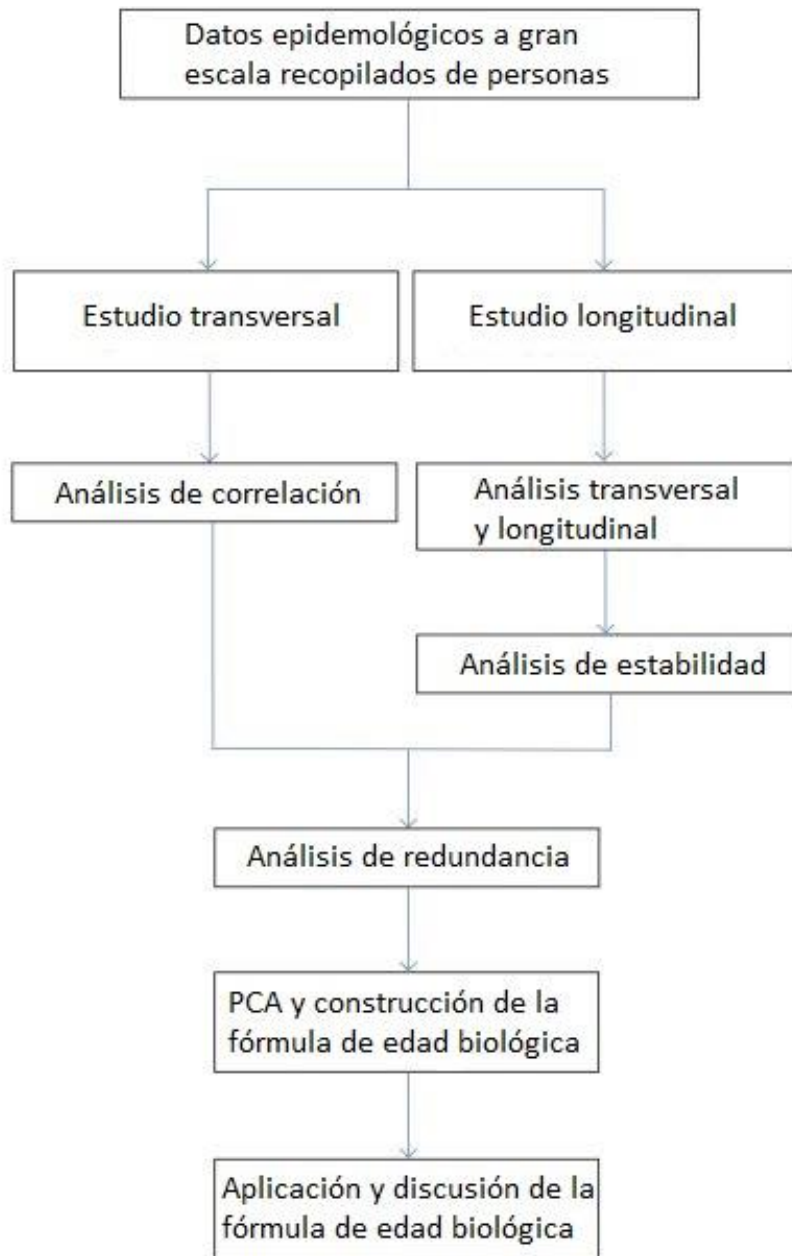


Figura 5. Pasos básicos para la construcción del modelo de estimación biológica por el análisis de componentes principales (20).

Este análisis estadístico se fundamenta en aproximaciones matemáticas derivadas del método anterior (MLR), que combinan a todos los biomarcadores correlacionados en un

componente principal. Para ello, es necesario seleccionar los mínimos y significativos marcadores biológicos como sea posible teniendo en cuenta (21):

- Las variables han de correlacionarse correctamente con el primer componente principal.
- El significado fisiológico de cada resultado.
- La pérdida de información causada por la consistencia interna entre las variables del test.

A continuación, se lleva a cabo la estandarización (variables centradas reducidas) de cada uno por separado mediante la optimización de su varianza, dando lugar a pocas variables no correlacionadas entre sí que reflejan un índice unitario. Dichas variables se estudian linealmente en conjunto, gracias a los coeficientes de cada factor estandarizado, para obtener un valor de edad biológica estandarizada sin relación con la edad cronológica. De esta manera, se supera la contradicción teórica en referencia a que un modelo perfecto predice la edad cronológica de un sujeto y no la edad biológica, erradicando el problema de multicolinealidad (22).

Si bien la edad biológica se considera la edad cronológica exacta en un proceso ideal de envejecimiento, es necesario obtener un resultado teniendo en cuenta su relación con el tiempo. Dado que la edad biológica estandarizada (Fórmula 2) es una magnitud adimensional, es necesario desestandarizar dicho valor para relacionarlo con el tiempo mediante la siguiente ecuación (Fórmula 3):

$$EB = EBE \times DE_{EC} + media_{EC}$$

(Fórmula 3)

Para ello, se precisan los datos de la desviación estándar de la edad cronológica (DE_{EC}) y su media ($media_{EC}$). No obstante, la ecuación planteada refleja una clara asociación entre ambas edades ya que calcula la edad biológica (EB), expresada en años, a partir de datos extraídos de las edades cronológicas de los individuos (paradoja de la edad cronológica) (23).

Tras realizar la estimación, se comprueba que otra ventaja de normalizar las variables es la obtención de datos independientes que poseen la misma dispersión y media. Por tanto, este método erradica también el problema de distorsión de la edad biológica en los bordes de regresión, evitando así el desajuste ocasionado por la sobreestimación y subestimación de valores (14). Sin embargo, el error aleatorio causa la desviación de la edad hacia la media, tratándose de erradicar mediante la adición del factor Z a los valores de edad biológica (Fórmula 4).

$$EB \text{ correcta} = EB + Z$$

(Fórmula 4)

Donde el factor Z se calcula a partir de la siguiente ecuación (Fórmula 5):

$$Z = (EC - media_{EC}) \times (1 - b)$$

(Fórmula 5)

Donde EC es la edad cronológica del individuo y b es el coeficiente que se obtiene del análisis de regresión lineal entre la edad biológica y la edad cronológica (7).

A pesar de que la determinación de la edad sea teóricamente válida, existen deficiencias estadísticas en el uso del análisis de regresión lineal múltiple del que deriva el método. Por ejemplo, la omisión de variables relevantes en el estudio o la inclusión de variables irrelevantes.

4.3. Método Hochschild

Los dos métodos anteriores se fundamentan en el uso de regresiones lineales múltiples de la edad cronológica teniendo en cuenta la influencia de los biomarcadores del envejecimiento. Hochschild desestima este procedimiento estadístico debido a las deficiencias del método para este propósito y postula un método alternativo no

estandarizado y específico que evalúa los marcadores biológicos según sus efectos sobre la calidad de vida o mortalidad (24). La asociación de la edad cronológica no se contempla como variable en este análisis estadístico debido a que no cumple un criterio racional de selección. Tras su eliminación, se resuelve la paradoja de la edad cronológica que presentaban los dos métodos anteriores (25).

Hochschild propone que la edad biológica está influenciada por factores de riesgo (fumar, tipo de dieta, ejercicio físico, etc.) que provocan la muerte. Estas medidas se cuantifican en un parámetro agregado para dar lugar a variables de validación compuestas (CVVs), es decir, se ponderan las variables estudiadas para que se reduzca la variabilidad debida a factores externos. A continuación, se realizan regresiones lineales para cada biomarcador (técnica de regresión inversa) que reemplazan los valores de edad cronológica y se construyen ecuaciones lineales simples con los biomarcadores. Este nuevo enfoque permite construir la edad cronológica como una variable independiente de la edad biológica y a los biomarcadores como variables dependientes.

El problema fundamental de este método es que no se basa en la definición estadística de edad biológica porque para llevar a cabo su aplicación es necesario un gran número de individuos y la estimación no puede ser generalizada. El propósito del autor es realizar una distribución similar a la de la edad de muerte de la población con alguna compensación por la distorsión de la distribución (18).

4.4. Método KDM

El método KMD es un método gráfico propuesto por Klemra y Doubal (26). Actualmente, constituye un modelo matemático óptimo, aplicable en casos no lineales, que permite evaluar y validar con precisión las estimaciones. Se trata de un análisis computacional que trata de acotar la distancia entre los valores de los marcadores biológicos y la línea de regresión determinada por las funciones de regresión en el espacio de todos los biomarcadores (7).

En este caso, la edad cronológica actúa como biomarcador estándar que mejora la precisión de la edad biológica y se reformula la paradoja de los biomarcadores. Dicha paradoja postula que un biomarcador que presente una perfecta correlación con la edad cronológica puede ser sustituido por la misma, manteniéndose insensible a diferencias en la tasa de deterioro entre individuos (26). Dado que los autores consideran que ambas edades deberían de estar relacionadas linealmente, la ecuación propuesta es la siguiente (Fórmula 6):

$$EB_{EC} = \frac{\sum_{j=1}^m (x_j - q_j) \frac{k_j}{s_j^2} + \frac{EC}{s_{EB}^2}}{\sum_{j=1}^m \frac{k_j^2}{s_j^2} + \frac{1}{s_{EB}^2}}$$

(Fórmula 6)

Donde EB_{EC} representa la edad biológica estimada a partir del marcador de edad cronológica, k_j y q_j representan respectivamente la pendiente y la intersección para la edad cronológica de cada biomarcador, x_j representa al biomarcador, s_{EB} es la desviación típica de la edad biológica y s_j es el error medio de la edad cronológica regresada en un biomarcador (27).

Klemera y Doubal establecieron este método computacional de difícil aplicación basado en simulaciones para construir las ecuaciones de la edad biológica. La simulación es necesaria para comprobar la fiabilidad de los resultados teóricos y aporta una visión más profunda sobre datos reales similares (26). A pesar de que este método se considera el mejor para predecir la edad biológica, existe una pequeña variación que permite calcular directamente la diferencia entre ambas edades. De esta manera, la suma de biomarcadores presentes en un individuo se compara con el valor esperado (28).

Este modelo también solventa la paradoja de la edad cronológica, considerándola una variable independiente. Sin embargo, se ha comprobado que la adición de esta a los biomarcadores distorsiona la estimación de la edad biológica aproximándola a la

cronológica para evitar diferencias significativas. A pesar que algunos científicos consideran este hecho una ventaja, otros consideran que es una estrategia para evitar valores extremos en un intento de abordar la biología del sistema (28).

4.5. Comparación de los métodos estadísticos

El método MLR es el modelo más primitivo para la determinación de la edad. A pesar de su facilidad para calcular la estimación, presenta tres problemas fundamentales que lo desestiman. El primero es la paradoja de la edad cronológica, ya que la considera una variable dependiente de la edad biológica en contraposición a su definición. El segundo es la presencia de multicolinealidad, que provoca el incumplimiento de una de las normas básicas que asientan un modelo de regresión lineal múltiple. Finalmente, el tercero es la distorsión de los bordes de regresión hacia la media, lo que implica resultados engañosos.

El método PCA, derivado del modelo anterior, consigue abolir el problema de multicolinealidad presente en el MLR mediante el uso de biomarcadores no correlacionados entre sí. A mayores, es capaz de superar la distorsión de los bordes de regresión hacia la media mediante la estandarización de las variables. No obstante, no es capaz de erradicar el problema de la paradoja de la edad cronológica, causando deficiencias estadísticas en el modelo de regresión.

El método Hochschild, a diferencia de los dos anteriores, elimina por completo la paradoja de la edad cronológica dando lugar a un nuevo enfoque de estimación. Por tanto, es capaz de superar las deficiencias estadísticas del MLR gracias a la ponderación de las variables relacionadas con factores externos. Sin embargo, este modelo no estandariza sus variables y tampoco se basa en la correcta definición de edad biológica, ya que se necesita una gran cantidad de población para la determinación.

El método KDM es el más óptimo actualmente. Su independencia de la edad cronológica, su precisión y su validez estadística hace posible la estimación. Este modelo sería ideal en el presente para el cálculo de la edad biológica pero este proceso requiere el estudio de simulaciones computacionales de gran dificultad.

4.6. Problemas en la estimación de la edad biológica

El problema más relevante es la falta de consenso en la definición de edad biológica. Su cuantificación depende de parámetros que determinan su estado estructural y funcional en comparación con una edad cronológica similar. La falta de unanimidad en el proceso de cuantificación desencadena numerosos problemas para realizar la estimación (23). Entre ellos destacan (29):

- La diferencia en la tasa de envejecimiento de los distintos órganos y tejidos.
- El resultado de la estimación depende de los parámetros elegidos en el estudio.
- La regresión hacia la media da lugar a resultados engañosos.
- La validez de la estimación debe de ser acordado.
- El rango de edad también debe de ser establecido.
- La determinación de si las personas que presentan alguna enfermedad deben de ser excluidas.
- La determinación de si las personas fallecidas por causas externas a la edad deben de ser incluidas.
- La diferencia en la tasa de envejecimiento entre individuos.
- La necesidad de datos longitudinales.

Por otra parte, se cuestiona la existencia de una edad biológica universal. Mientras muchos autores opinan que todos los biomarcadores están influenciados por un valor común (edad biológica) que difiere significativamente de la edad cronológica, otros cuestionan este planteamiento y aseguran que los factores ambientales y genéticos modifican el valor de la edad biológica, dando lugar a múltiples valores de edades biológicas independientes. Por tanto, Klemra y Doubal proponen que si la estimación

de la desviación típica de la edad biológica es tres veces superior al error estándar, existirá una edad biológica universal. En caso contrario, se cuestiona su existencia (26).

4.7. Futuras perspectivas de la estimación de la edad biológica

Recientes estudios han contemplado la posibilidad de incluir un modelo de ecuación estructural (SEM) para la determinación de la edad biológica. Esta técnica se considera una extensión de técnica de regresión múltiple multivariante y el análisis de factores modelando la relación de dependencia entre las variables (30). El SEM mide las covarianzas de los indicadores para posteriormente agruparlos en factores y presentarlos en una matriz. Por ahora, este método ha sido utilizado para comprobar el envejecimiento exitoso en poblaciones británicas y tratar de cuantificar su relación con los factores de bienestar subjetivos realizados por los individuos del estudio, como son las actividades sociales y físicas (31). Actualmente, este modelo no se emplea para la estimación porque se construye en base al concepto de edad biológica y no tiene en cuenta la comparación específica de los biomarcadores elegidos con la edad cronológica. No obstante, el planteamiento de este método combinado con otros puede ser un enfoque interesante para este propósito (7).

5. Conclusión/Conclusión/Conclusion

Conclusión

El envejecimiento siempre ha sido un tema que genera gran interés en la sociedad. La preocupación aparentar más edad de la que realmente se tiene o viceversa ha desatado una gran controversia en la comunidad científica. La falta de consenso sobre una correcta definición de edad biológica y del criterio de selección de los biomarcadores que la modulan, dificultan la formulación de una hipótesis capaz de predecir un valor concreto. Por otra parte, la discrepancia que genera su relación con la edad cronológica divide a los modelos de estimación actuales en dos grandes grupos: i) aquellos en los

cuales ambas edades están correlacionadas (método MLR y método PCA) y ii) aquellos en los que la edad biológica y cronológica son independientes entre sí (método Hochschild y método KDM). Aunque actualmente el modelo que mejor predice la edad biológica de los explicados con anterioridad es el KDM, no se puede considerar que dicho método sea capaz de proporcionar un valor exacto. No obstante, el uso clínico de los biomarcadores combinado con la investigación de algoritmos computacionales refleja una perspectiva de futuro interesante.

Conclusión

O envellecemento sempre foi un tema que xera gran interese na sociedade. A preocupación de aparentar máis idade da que realmente se ten ou viceversa desatou unha gran controversia na comunidade científica. A falta de consenso sobre a correcta definición da idade biológica e o criterio de selección dos biomarcadores que a modulan, dificultan a formulación dunha hipótese capaz de predicir un valor concreto. Por outra parte, a discrepancia que xera a súa relación coa idade cronolóxica divide aos modelos de estimación actuais en dous grandes grupos: i) aqueles nos que ambas idades están correlacionadas (método MLR e método PCA) e ii) aqueles nos que a idade biológica e cronolóxica son independentes entre si (método Hochschild e método KDM). Aínda que actualmente o modelo que mellor predí a idade biológica dos explicados con anterioridades é o KDM, non se pode considerar que dito método sexa capaz de proporcionar un valor exacto. Non obstante, o uso clínico dos biomarcadores combinado coa investigación de algoritmos computacionais reflexa unha perspectiva de futuro interesante.

Conclusion

Aging has always been a great interest topic in society. Concern about appear older than one really is or vice versa has thrown up great controversy in scientific community. The absence of consensus on the correct definition of biological age and selection criteria of biomarkers that modulates it, make difficult hypothesis formulation that can predict a specific value. Furthermore, discrepancy caused by its chronological age relationship

divides estimating models into two big groups: i) those in which both ages are correlated (MLR method and PCA method) and ii) those in which biological and chronological age are independent (Hochschild method and KDM method). Although KDM is the best method to predict biological age at present, cannot be able to provide an exact value. Nevertheless, clinical use of biomarkers combining with computational algorithms investigation show an interesting future perspective.

6. Bibliografía

1. Levine ME. Modeling the rate of senescence: Can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(6):667-674. doi: 10.1093/gerona/gls233. doi: 10.1093/gerona/gls233.
2. Shock NW. Physical activity and the "rate of ageing". *Can Med Assoc J*. 1967; 96(12):836-842.
3. Macha M, Lamba B, Avula JSS, Muthineni S, Margana PGJS, Chitoori P. Estimation of correlation between chronological age, skeletal age and dental age in children: A cross-sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(9):ZC01-ZC04. doi: 10.7860/JCDR/2017/25175.10537.
4. Nakamura E, Moritani T, Kanetaka A. Biological age versus physical fitness age. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1989; 58(7):778-785. doi: 10.1007/BF0063739.
5. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017; 21:29-36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
6. Bae CY, Kang YG, Piao MH, Cho B, Cho KH, Park YK, et al. Models for estimating the biological age of five organs using clinical biomarkers that are commonly measured in clinical practice settings. *Maturitas*. 2013; 75(3):253-260. doi:

10.1016/j.maturitas.2013.04.008.

7. Jia L, Zhang W, Chen X. Common methods of biological age estimation. *Clin Interv Aging*. 2017; 12:759-772. doi: 10.2147/CIA.S134921.
8. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017; 16(4):624-633. doi: 10.1111/accel.12601.
9. Bürkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH, et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015; 151:2-12. doi: 10.1016/j.mad.2015.03.006.
10. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev*. 2008; 88(2):557-579. doi: 10.1152/physrev.00026.2007.
11. Whittemore K, Vera E, Martínez-Nevado E, Sanpera C, Blasco MA. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. pii: 201902452. doi: 10.1073/pnas.1902452116.
12. Whittemore K, Derevyanko A, Martínez P, Serrano R, Pumarola M, Bosch F, et al. Telomerase gene therapy ameliorates the effects of neurodegeneration associated to short telomeres in mice. *Aging*. 2019; 11(10):3280-3297. doi: 10.18632/aging.101982.
13. Phillip JM, Wu PH, Gilkes DM, Wadsworth W, McGovern S, Daya J, et al. Biophysical and biomolecular determination of cellular age in humans. *Nat Biomed Eng*. 2017; 1(7):0093. doi: 10.1038/s41551-017-0093.
14. Jee H, Park J. Selection of an optimal set of biomarkers and comparative analyses of biological age estimation models in Korean females. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017; 70:84-91. doi: 10.1016/j.archger.2017.01.005.

15. Alexopoulos EC. Introduction to multivariate regression analysis. *Hippokratia*. 2010; 14(Suppl 1):23-28.
16. Buslova A. Prediction of biological age (master's thesis). *Lund University, Sweden*; 2017.
17. Webster IW, Logie AR. A relationship between functional age and health status in female subjects. *J Gerontol*. 1976; 31(5):546-550. doi: 10.1093/geronj/31.5.546.
18. Cho IH, Park KS, Lim CJ. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of Work Ability Index (WAI). *Mech Ageing Dev*. 2010; 131(2):69-78. doi: 10.1016/j.mad.2009.12.001.
19. Abdi H, Williams LJ. Principal component analysis. *Wiley Interdiscip Rev: Comput Stat*. 2010; 2:433-450. doi: 10.1002/wics.101.
20. Jia L, Zhang W, Jia R, Zhang H, Chen X. Construction formula of biological age using the principal component analysis. *BioMed Res Int*. 2016; 2016:4697017. doi: 10.1155/2016/4697017.
21. Nakamura E, Miyao K, Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. *Mech Ageing Dev*. 1988; 46(1-3):1-18. doi: 10.1016/0047-6374(88)90109-1.
22. Nakamura E, Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(10):1096-1105. doi: 10.1093/gerona/62.10.1096.
23. Jee H, Jeon BH, Kim YH, Kim HK, Choe J, Parque J, et al. Development and application of biological age prediction models with physical fitness and physiological components in Korean adults. *J Gerontol*. 2012; 58(4):344-353. doi:

10.1159/000335738.

24. Hochschild R. Improving the precision of biological age determinations. Part 1: A new approach to calculating biological age. *Exp Gerontol.* 1989; 24(4):289-300. doi: 10.1016/0531-5565(89)90002-8.
25. Hochschild R. Improving the precision of biological age determinations. Part 2: Automatic human tests, age norms and variability. *Exp Gerontol.* 1989; 24(4):301-316. doi: 10.1016/0531-5565(89)90003-X.
26. Klemra 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.
27. Levine ME, Crimmins EM. A comparison of methods for assessing mortality risk. *Am J Hum Biol.* 2014; 26(6):768-776. doi: 10.1002/ajhb.22595.
28. Mitnitski A, Howlett SE, Rockwood K. Heterogeneity of human aging and its assessment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72(7):877-884. doi: 10.1093/gerona/glw089.
29. Bulpitt CJ. Assessing biological age: Practicality? *J Gerontol.* 1995; 41(6):315-321. doi: 10.1159/000213701.
30. Escobedo MT, Hernández JA, Estebané V, Martínez A. Modelos de ecuaciones estructurales: Características, fases, construcción, aplicación y resultados. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México; 2016. doi: 10.4067/S0718-24492016000100004.
31. Doyle YG, Mc Kee M, Sherriff M. A model of successful ageing in British populations. *Eur J Public Health.* 2012; 22(1):71-76. doi: 10.1093/eurpub/ckq132.