

Luis Miguel Gutiérrez Robledo, Juan Carlos Gómez Verjan y Nadia Alejandra Rivero Segura

# Envejecimiento: ¿cómo los errores del pasado influyen sobre nuestro futuro biológico?

Primero hacemos una breve reseña sobre la investigación en torno a los cambios epigenéticos durante el envejecimiento y las enfermedades más comunes asociadas. Posteriormente describimos los relojes epigenéticos y su aplicación en estudios clínicos. Por último, discutimos una de las interrogantes más recurrentes en el área: ¿se pueden revertir los cambios relacionados con el envejecimiento?

## Envejecimiento y salud

En los últimos años, y a pesar de la pandemia de COVID-19, en todo el mundo se ha visto que las personas viven más tiempo. La mayor parte de la población mundial tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años, gracias a los desarrollos científicos, tecnológicos, educativos y sociales. En este contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en 2030 una de cada seis personas tendrá 60 años o más, y en 2050 esa cifra será una de cada cuatro personas (OMS, 2021). Además, se prevé que se triplique el número de habitantes con 80 años o más entre 2020 y 2050, hasta alcanzar 426 millones. En México, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (Inegi), se estima que en 2030 la población mayor de 60 años será de más de 20 millones, y en 2050 esta población constituirá 27.7% del total. Esto significa un reto tanto para el sistema de salud como para el sector socioeconómico, ya que las necesidades en dicha etapa de la vida no son las mismas, principalmente debido a las llamadas enfermedades asociadas al envejecimiento, entre las que destacan las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer y demencias), metabólicas (diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión), cardiovasculares (eventos cerebrovasculares, infartos, arritmias), sarcopenia, osteoartritis, pérdida de audición, problemas de visión (cataratas, errores de refracción), dolor generalizado (sobre todo en espalda y cuello), neumopatías obstructivas crónicas y depresión.



■ **¿Qué es el envejecimiento?**

■ El envejecimiento se define como un proceso biológico normal e irreversible, multifactorial y complejo, caracterizado por la pérdida del funcionamiento y capacidad de reparación del daño en los organismos vivos, desde el nivel molecular y celular hasta lo sistémico. En conjunto, el envejecimiento conduce a que el organismo disminuya su **resiliencia biológica** y sea más vulnerable a desarrollar enfermedades. Sin embargo, es importante mencionar que la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), publicada en 2020 por la OMS, define al propio envejecimiento como una enfermedad y asignó el código XT9T para enfermedades “relacionadas con la edad”. Asimismo, se ha intentado caracterizar el proceso del envejecimiento en los denominados Pilares Biológicos del Envejecimiento (véase la Tabla 1), de entre los cuales nos enfocaremos en uno de los más interesantes: el de las alteraciones epigenéticas que son altamente dinámicas y pueden ir cambiando a lo largo de la vida.

**Resiliencia biológica**

Capacidad de un ecosistema o de un organismo para regresar a la estabilidad al sufrir una alteración.

**Gerontología**

Estudio del envejecimiento, la vejez y el adulto mayor bajo la perspectiva biológica, psicológica y social.

*Edad biológica vs. edad cronológica*

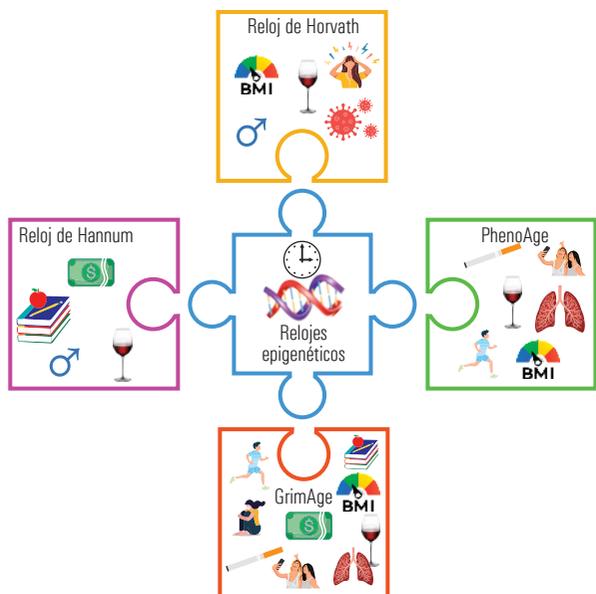
La edad cronológica es la que medimos y celebramos año con año y se define como el tiempo que ha pasado desde que nacimos; sin embargo, esta medida no nos permite conocer cómo están funcionando los pilares biológicos del envejecimiento. Cuántas veces no hemos escuchado: “Tienen la misma edad, pero uno se ve más acabado”. En este sentido, la investigación en **gerontología** se ha enfocado a analizar cómo medir la edad con diferentes herramientas de biología molecular y biomarcadores.

Los llamados relojes biológicos permiten tener un estimado de edad asociada a los distintos mecanismos moleculares del envejecimiento fisiológico y su desgaste en el tiempo (Horvath y Raj, 2018). A la fecha conocemos alrededor de cien relojes biológicos, por ejemplo:

- edad epigenética (relojes de Hannum, Horvath, GrimAge, PhenoAge)

**Tabla 1.** Pilares biológicos del envejecimiento (López-Otín y cols., 2013)

Pilar	Descripción
Inestabilidad genómica	Tasa de mutación espontánea elevada en las células.
Desgaste de los telómeros	Los telómeros son los extremos de los cromosomas y permiten que las células se dividan sin alterar su información genética; pero esta capacidad es finita: a medida que las células se dividen, se van gastando estas capas protectoras hasta que llegan a una longitud “críticamente” corta.
Pérdida de la proteostasis	Incapacidad de eliminar las proteínas defectuosas que, como resultado, se acumulan y pueden causar enfermedades asociadas con la edad.
Senescencia celular	Caracterizada por la detención de la proliferación de células como respuesta a algún tipo de daño. Debido a que las células senescentes, funcionalmente afectadas, se acumulan, sus fenotipos secretores provocan afectaciones en el entorno tisular local.
Disfunción mitocondrial	Caracterizada por una pérdida de eficiencia en la cadena de transporte de electrones y reducciones en la síntesis de moléculas de alta energía, como el ATP.
Alteraciones epigenéticas	A medida que envejecemos, la regulación fina en el perfil de metilación global del genoma se va modificando y perdiendo.
Inflamación asociada a la edad	La fuente de esta inflamación crónica es atribuida a la activación de las células inmunes con el paso del tiempo.
Desgaste de células madre	Se refiere a una disminución del número de células madre y la capacidad de renovación. Sin poblaciones estables de células madre en proliferación, los tejidos y órganos pierden la capacidad de recuperarse del daño y comienzan a fallar.
Pérdida de la comunicación entre células	La señalización neuroinmunoendocrina tiende a desregularse en el envejecimiento al incrementarse las reacciones inflamatorias, disminuir la inmunovigilancia contra los patógenos y las células premalignas, y cambiar la composición del ambiente extracelular.
Desregulación de la señal nutricional	Las actividades metabólicas pueden generar estrés en nuestras células. Demasiada actividad y cambios en la disponibilidad y composición de nutrientes hacen que las células envejezcan más rápido.



- edad transcriptómica (referida a la expresión genética)
- miRNAge (referida a la edad calculada con la expresión de algunos micro ARN)
- iAge (referida a un perfil inflamatorio de citoquinas)
- glycanage (referida a un cierto tipo de azúcares que están en la superficie de las células)
- photo-age (un predictor de edad desarrollado con imágenes de alta resolución de la córnea)
- índice de fragilidad (que incluye variables clínicas antropométricas y de desempeño físico para tener una idea del riesgo de incapacidad y mortalidad)

### ■ Epigenética y envejecimiento

■ La epigenética es considerada una interfase dinámica que media la relación entre el genoma y el ambiente que rodea a los organismos vivos y se refiere a la modulación de la expresión genética sin que modifique nuestro genoma. Los llamados cambios epigenéticos incluyen la **metilación del ADN**, modificación de histonas, variantes de histonas, estructura espacial del núcleo e interacciones de múltiples ARN que no codifican para proteínas. Muchos de los cambios epigenéticos pueden ser reversibles y modificables, por lo tanto, la identificación de los mecanismos que los inducen y transforman permite

tener una noción más clara de las causas detrás de diversas patologías.

Entre los mecanismos epigenéticos asociados al envejecimiento que más se han estudiado –por la tecnología disponible y su reproducibilidad– están los cambios asociados a la metilación del ADN. Este proceso consiste en la adición enzimática de un grupo metilo en la posición 5' de citocinas que preceden a guaninas, dinucleótidos conocidos como CpG. La presencia de esta marca produce un cambio conformacional en la doble cadena del ADN. La metilación es capaz de modular la expresión de un gen y existe una correlación inversa entre los niveles de metilación del ADN y la expresión de los genes.

A medida que envejecemos, la regulación fina en el perfil de metilación global del genoma se va alterando y perdiendo. Esto afecta el funcionamiento celular normal y se ha asociado a diversas enfermedades relacionadas con la edad, como cáncer, diabetes, síndrome metabólico, enfermedades neurodegenerativas o alteraciones inmunológicas e inflamatorias. En estudios computacionales de ADN se ha visto que existen determinadas regiones enriquecidas en CpG, conocidas como islas CpG, que aparecen preferentemente en áreas cercanas a los promotores génicos y están altamente asociadas a cambios del ambiente y relacionadas con la edad. Estas regiones conforman uno de los temas de estudio epigenético más amplios de los últimos años.

### ■ ¿Qué son los relojes epigenéticos?

■ No hay un método único para medir la edad biológica, sino que se han desarrollado múltiples técnicas con distintas herramientas. Entre estas últimas destacan las que implementan tecnología de metilación del ADN, es decir que correlacionan, con diversas metodologías estadísticas, el estado de metilación del ADN (en particular las regiones CpG) con la mortalidad y con el tiempo. Entre los primeros relojes conocidos está el de Hannum, que utiliza 71 CpG y fue desarrollado en sangre; asimismo, el de Horvath se desarrolló con datos de múltiples tejidos y utiliza 353 CpG. Estos relojes han sido útiles para

#### Metilación del ADN

En el genoma de los vertebrados, la única modificación epigenética en la molécula del ADN se produce por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina.

calcular la aceleración biológica de la edad ante diferentes estímulos medioambientales.

En la actualidad hay nuevos relojes epigenéticos que incluyen entre sus algoritmos diferentes variables clínicas, como el llamado PhenoAge, que estima la edad fenotípica multifactorial compuesta por una decena de medidas que incluyen la edad cronológica, el porcentaje de linfocitos y los niveles de albúmina y glucosa; de esta manera, puede capturar diversos resultados relacionados con la edad (por ejemplo, mortalidad y función física). Por otro lado, el GrimAge utiliza datos como la edad cronológica, el sexo, el tabaquismo y varios estimadores de proteínas plasmáticas para predecir morbilidad, mortalidad, cambios relacionados con la edad en la composición de las células sanguíneas y algunas enfermedades. La aceleración de la edad biológica GrimAge se ha asociado a diferentes factores, como el declive cognitivo o algunas enfermedades neurodegenerativas.

Otros relojes biológicos para estimar la edad usan datos de la metilación del ADN, por ejemplo, el

DNAmTL se asocia con el tamaño de los telómeros, mientras que el predictor de mortalidad de Zhang proporciona una medida más ajustada para asociar los patrones de metilación con diversas patologías. Es muy importante señalar que cada uno de estos relojes epigenéticos se ve influenciado por diversos factores, como el sexo asignado al nacer, el índice de masa corporal, el estilo de vida (consumo de alcohol y tabaco, práctica de actividad física), la exposición a enfermedades infecciosas, la escolaridad y el padecimiento de diversas enfermedades, por lo que en algunos casos se ha considerado que posiblemente se puedan realizar intervenciones para desacelerar nuestra edad biológica.

**¿Las enfermedades y síndromes geriátricos más comunes afectan la edad epigenética?**

El envejecimiento predispone al organismo a un estado de vulnerabilidad ante la aparición de enfermedades como cáncer, demencia, diabetes y patología cardiovascular, entre otras. La metilación del



**Tabla 2.** Efectos de las enfermedades y síndromes asociados al envejecimiento sobre la edad epigenética

Enfermedad/síndrome	Efecto reportado
Diabetes	La diabetes mellitus tipo 2 induce alteraciones en la metilación del ADN de varios tejidos, como sangre, hígado, páncreas, músculo esquelético y tejido adiposo. Los genes que se han encontrado hipermetilados y reducen su expresión en esta condición son INS, PDX1, PPARGC1A y GL1R, así como otros genes involucrados en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, de tal manera que la edad epigenética se acelera de un modo significativo.
Enfermedades neurodegenerativas	La aceleración de la edad epigenética se asocia con biomarcadores neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), como placas neuríticas, placas difusas y carga amiloide. El declive cognitivo y la aceleración de la edad epigenética en la EA se debe en parte a alteraciones epigenéticas sobre los genes BDNF, ADAM10, APOEe4 y APOEe3. Por otra parte, la aceleración de la edad epigenética en la enfermedad de Parkinson se asocia con el incremento de granulocitos, un tipo de glóbulos en células del sistema inmune que se liberan durante infecciones, alergias y el asma.
Enfermedad cardiovascular	Los principales determinantes de la salud cardiovascular de un individuo, asociada a un rango amplio de condiciones que afectan al corazón y las arterias, son la edad, su estilo de vida, la obesidad y la presión arterial. En adultos mayores se ha encontrado una asociación entre el incremento de la hidroximetilación del ADN en células de la sangre con un aumento en la incidencia y grado de aterosclerosis coronaria.
COVID-19	Previamente se había reportado que la edad epigenética podría alterarse por infecciones virales. En pacientes con COVID-19 se encontró que los relojes epigenéticos de Horvath, Hannum, skinHorvath y GrimAge se encontraban significativamente acelerados en comparación con individuos sin COVID-19. Además, se demostró que la aceleración en la edad epigenética se asociaba directamente con el riesgo de padecer COVID-19 severo.
Cáncer	El aumento de un año en la aceleración de la edad epigenética se asocia con un mayor riesgo de cáncer y mortalidad.
Obesidad	El aumento del índice de masa corporal y el síndrome metabólico se asocian con un incremento en la aceleración de la edad epigenética en adultos.
Depresión	La edad biológica, calculada por el reloj epigenético de Hannum, en tejidos como sangre y cerebro es mayor que la edad cronológica.
Fragilidad	Existe una asociación positiva entre la metilación del ADN y las mediciones integrales de la fragilidad de forma independiente a la edad y el sexo de los individuos.

ADN puede funcionar como un biomarcador para determinar la edad biológica de un organismo en cualquier etapa de su vida, incluso en condiciones de enfermedad, por lo que estos relojes también se proponen como predictores de la esperanza de vida y la mortalidad. En la Tabla 2 se enlistan las principales enfermedades asociadas al envejecimiento y su efecto sobre los relojes biológicos.

De manera general, la aceleración de la llamada edad epigenética, calculada por los relojes enlistados, es sumamente sensible a los cambios en nuestro organismo, que van desde el aumento del índice de masa corporal o la activación del sistema inmune hasta la exposición a infecciones virales, por lo que se sugiere que el tipo de estilo de vida que llevamos influye de manera directa en la edad epigenética.

 **¿Se puede revertir la edad biológica y, por lo tanto, los efectos del envejecimiento?**

■ Considerar todos los avances y descubrimientos científicos y tecnológicos en el campo de la gerontología nos conduce a preguntarnos sobre la posibilidad de intervenir de forma positiva en el proceso de envejecimiento. Si bien no es posible evitarlo, podemos revertirlo o por lo menos desacelerar la velocidad con que ocurre.

En este sentido, un grupo de científicos en Estados Unidos de América y Canadá estudió una intervención multimodal de ocho semanas que incluía llevar una dieta balanceada, consumir suplementos alimenticios, prebióticos y probióticos, hacer una rutina de ejercicio de intensidad moderada durante 30 minutos por lo menos cinco días a la semana, así como dormir por lo menos siete horas al día y reali-

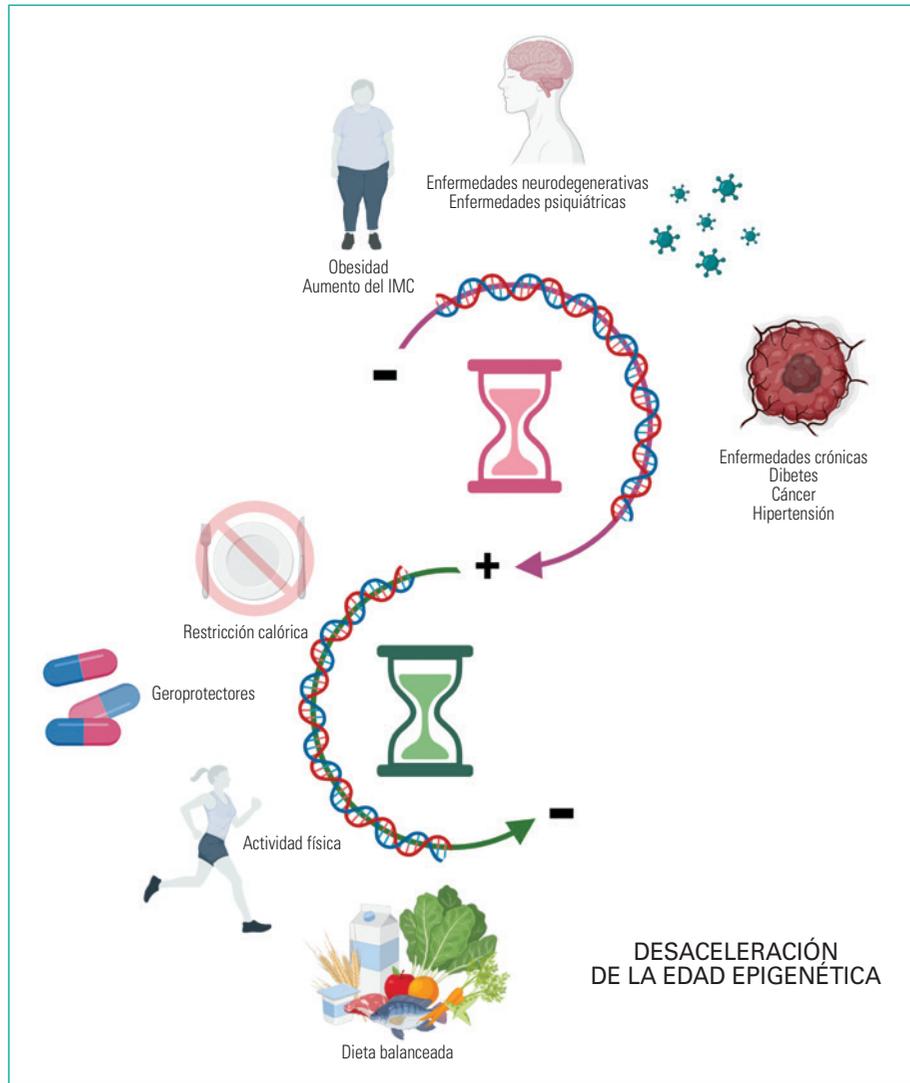


Figura 1. Intervenciones para intentar revertir el envejecimiento.

zar ejercicios para el manejo del estrés dos veces al día. De acuerdo con los resultados, la intervención se asociaba con una disminución de la edad biológica (medida con el reloj epigenético de Horvath) de 3.23 años en comparación con un grupo control. De manera interesante, algunos biomarcadores en sangre, como los triglicéridos, relacionados con el riesgo cardiovascular, y el 5-metiltetrahidrofolato, asociado a la metilación del ADN, resultaron alterados de manera favorable (Fitzgerald, 2021).

Por otro lado, se demostró que la dieta por sí sola induce cambios epigenéticos que pueden afectar la aceleración de la edad biológica cuantificada con el reloj epigenético de Hannum; en este sentido, la ingesta de pescado y aves se encuentra inversamente

asociada con una mayor aceleración del reloj epigenético. Otro estudio realizado en individuos con diabetes mellitus tipo 2 que consumen metformina demostró que este fármaco retrasaba la edad epigenética 2.77 años, en comparación con los controles (individuos con diabetes sin tratamiento). Asimismo, una intervención interesante en cuanto a la disminución de la edad biológica determinada por cambios epigenéticos se refiere a la restricción calórica (diaria o intermitente), que se asocia de forma directa con un aumento en la salud y expectativa de vida de los organismos vivos. Es necesario mencionar que la mayoría de estos estudios se ha realizado en roedores, ya que este tipo de intervenciones son difíciles de aplicar a largo plazo en humanos.

Por último, en años recientes se ha popularizado el descubrimiento de compuestos capaces de retrasar el envejecimiento e incrementar la expectativa de vida en modelos experimentales de laboratorio: los llamados geroprotectores. A la fecha se reconocen más de 200 compuestos con efecto geroprotector,<sup>1</sup> sin embargo, aún no se encuentran disponibles en el mercado, por motivos que van desde la falta de un concepto unificado sobre los mecanismos de envejecimiento hasta el poco interés por parte de las farmacéuticas. Es importante considerar que, aunque se han hecho esfuerzos por encontrar intervenciones eficientes para prevenir la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento, y con

ello mantener la calidad de vida, es necesario continuar investigando al respecto.

**Luis Miguel Gutiérrez Robledo**

Instituto Nacional de Geriátría.  
lmgutierrez@inger.gob.mx

**Juan Carlos Gómez Verjan**

Instituto Nacional de Geriátría.  
jverjan@inger.gob.mx

**Nadia Alejandra Rivero Segura**

Instituto Nacional de Geriátría.  
nrivero@inger.gob.mx

**Referencias específicas**

Fitzgerald, K. N. *et al.* (2021), “Potential reversal of epigenetic age using a diet and lifestyle intervention: a pilot randomized clinical trial”, *Ageing*, 13: 9419-9432.

Horvath, S. y K. Raj (2018), “DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing”, *Nat. Rev. Genet.*, 19:371-384.

López-Otín, C. *et al.* (2013), “The hallmarks of aging”, *Cell*, 153:1194-1217.

OMS (2021), “Envejecimiento y salud”, *Organización Mundial de la Salud*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>, consultado el 20 de agosto de 2022.

<sup>1</sup> Véase la base de datos <geroprotectors.org>.