

# **UNA PERSPECTIVA CRÍTICA SOBRE INVESTIGACIONES DEL ENVEJECIMIENTO**



## RESUMEN

El envejecimiento es un proceso universal que ha capturado la atención de la investigación científica. Su complejidad se manifiesta en diversas dimensiones y se considera intrínseco a la existencia. Factores ambientales, entre los cuales la nutrición y la actividad física, han emergido como actores clave. Este entendimiento cobra importancia ante las proyecciones que indican un aumento en la población de edad avanzada, subrayando la necesidad de investigar y comprender los mecanismos subyacentes al envejecimiento. La investigación en envejecimiento adopta dos enfoques complementarios. Por un lado, los Estudios sobre Procesos Biológicos Específicos (EPB) se centran en aspectos moleculares y celulares específicos que podrían modular el envejecimiento. Por otro lado, los estudios epidemiológicos y de salud adoptan un enfoque más holístico, examinando patrones poblacionales, prevalencia y factores de riesgo que afectan el envejecimiento. Me enfocaré en tres problemas fundamentales asociados a los EPB. Estos problemas se derivan de las dificultades en la interpretación de resultados relacionados con el reduccionismo experimental, la confusión entre los conceptos de esperanza de vida y vida máxima alcanzada

que genera interpretaciones equívocas, y el problema que implica la extrapolación directa de modelos experimentales. Finalmente, abordaré las posibles consecuencias sociales de sostener afirmaciones que carecen de evidencia sólida.

## PALABRAS CLAVE

Envejecimiento, Investigación, Reduccionismo, Longevidad, Modelos experimentales

## INTRODUCCION

El envejecimiento, ha sido conceptualizado como un proceso intrínseco y universal que conduce indefectiblemente a la muerte (Phillips et al., 2010). No obstante, se reconoce que factores ambientales controlados, como la nutrición y la actividad física, pueden atenuar el deterioro asociado a este proceso. Investigaciones han vinculado condiciones de nutrición fetal con enfermedades en la vida adulta, evidenciando la influencia temprana del ambiente en la longevidad y las patologías relacionadas con la edad (Barker, 1990; Fetter, 2012). Además, se ha informado que el deterioro asociado al envejecimiento biológico puede manifestarse en etapas tempranas de la adultez, variando entre individuos de la misma edad cronológica (Toraño et al., 2016).

Las investigaciones en envejecimiento son esenciales para abordar los desafíos emergentes relacionados con el cambio demográfico y para mejorar la calidad de vida de las personas mayores en todo el mundo. Los datos proporcionados por la OMS subrayan la urgencia de estas investigaciones ante el crecimiento previsto en la población de edad avanzada. Entre 2030 el grupo de población de 60 años o más habrá subido de los 1000 millones y se espera que para el 2050 sea de 2100 millones. Se prevé que el número de personas de 80 años o más se triplique entre 2020 y 2050, hasta alcanzar los 426 millones (OMS, 2024). Hay múltiples formas para abordar el estudio del envejecimiento, pero pueden reunirse en dos tipos generales de abordajes:

1) los Estudios sobre Procesos Biológicos Específicos (EPB), considerados más reduccionistas al explorar aspectos biológicos y químicos específicos del envejecimiento (Rosenberg, 1998; Stambler, (2017), los cuales se encuentran, en gran medida, preocupados por la vida máxima de la especie humana.

2) los abordajes Epidemiológicos y Sanitarios, caracterizados por un enfoque holístico que examina prevalencia y factores de riesgo y donde el problema más preocupante en las investigaciones es el deterioro variable que comúnmente acompaña al envejecimiento.

Aunque los estudios EPB proporcionan información valiosa sobre características fundamentales del envejecimiento, hay al menos dos aspectos a destacar de esta perspectiva.

El primero, es designado simplemente como reduccionismo, e implica considerar que la naturaleza está estructurada en varios niveles y los niveles superiores en la realidad pueden ser completamente explicados y reducidos a entidades y fenómenos de niveles más fundamentales. En otras palabras, que las propiedades y características de los objetos, sistemas o conceptos de niveles superiores pueden ser explicadas en términos de las partes de los niveles inferiores (Looijen, 2012). El segundo puede ser denominado reduccionismo atomista, que afirma que la mejor manera de generar conocimiento científico es descomponer problemas complejos en problemas simples y tratables. Aquí la idea es que siempre es posible desagregar un fenómeno en piezas más pequeñas, manteniendo la suma de las partes igual al todo (Chibbaro et al., 2014).

La perspectiva atomista en estudios EPB presenta la idea de que la vida se circunscribe al individuo, siendo un proceso con límites definidos como el nacimiento y la muerte. Pone énfasis en la identificación de factores aislados y terminantes, lo que determina la formulación de preguntas de investigación y enfoques experimentales. Además, se concentra en los componentes moleculares y celulares con miras de proponer intervenciones específicas para ralentizar o detener el proceso de envejecimiento. En contraste, la mirada holística aborda la complejidad inherente al envejecimiento y sostiene que este proceso está profundamente arraigado en la naturaleza y la biología evolutiva.



Según esta perspectiva, los procesos biológicos solo pueden explicarse adecuadamente si los organismos no se perciben como cuerpos naturales aislados, sino que se ven más bien en su organización, interactuando de manera inseparable con sus propios subsistemas y el entorno (Mittelstrass, 2012).

Desde esta perspectiva, se entiende que el envejecimiento no puede detenerse por completo, ya que está intrínsecamente vinculado a la reproducción y a la evolución de las especies. La vida se conceptualiza como un proceso que se inició hace aproximadamente 4 mil millones de años y se propagó globalmente (Ligrone, 2021). Desde esta perspectiva, la vida es un continuum y la muerte es una parte del ciclo de la biosfera.

Estos dos enfoques se encuentran entramados en sistemas de teorías diferentes y la teoría es importante. El significado de los conceptos científicos solo tiene sentido en el contexto de la teoría científica correspondiente (Mittelstrass, 2012). Cuando se adopta una perspectiva teórica en investigación se opta también por una forma de hacer las cosas, ya que la teoría influye en nuestras creencias, concepciones y decisiones (McElroy y Seta, 2003). La diferencia en las teorías implica diferencias en los objetivos de investigación y por lo tanto divergencia fundamentales en las expectativas y metas. Sin embargo, no existen problemas al elegir una u otra perspectiva en investigación, siempre y cuando exista una coherencia interna que acredite validez en la interpretación de los resultados obtenidos con un método determinado.

La validez implica una evaluación integrada de hasta qué punto la evidencia empírica y los fundamentos teóricos respaldan la idoneidad y pertinencia de los resultados (Messick, 1990).

En este ensayo, profundizaré en la discusión de algunos problemas metodológicos asociados con el enfoque atomista en los estudios del envejecimiento. Me enfocaré en tres problemas fundamentales: las dificultades en la interpretación de resultados relacionados con el reduccionismo experimental, la preocupante confusión entre los conceptos de esperanza de vida y vida máxima alcanzada que genera interpretaciones equívocas, y el problema que implica la extrapolación directa de modelos experimentales. Finalmente, abordaré las posibles consecuencias sociales de sostener afirmaciones, que carecen de evidencia sólida.

### **Los problemas del reduccionismo experimental en investigaciones del envejecimiento**

La sugerencia de que un único proceso biológico es responsable del envejecimiento y que intervenir en él podría prolongar la vida máxima es, desde una perspectiva basada en evidencias, una propuesta reduccionista. Debo aclarar que al referirme a “reduccionismo”, no lo hago en un sentido peyorativo sino metodológico. Los modelos experimentales animales han sido responsables de los avances de conocimiento más importantes en muchos campos biológicos y han logrado mejoras indiscutibles en la calidad de vida de los seres humanos (Andersen y Winter, 2017).



El experimento científico se basa en el principio de reduccionismo controlado, que implica simplificar y aislar un fenómeno específico al manipular y controlar conscientemente variables mientras se mantiene constante o se controla el resto del entorno.

En los modelos experimentales, los procesos son fenómenos que se recortan y aíslan teóricamente para poder entenderlos de manera más detallada y analítica, controlar las variables y condiciones experimentales y establecer relaciones causales más claras. Estos enfoques simplificados son valiosos para el progreso científico. Sin embargo, el envejecimiento es un fenómeno extremadamente complejo y multifactorial que involucra una interacción dinámica de diversos procesos biológicos a nivel molecular, celular, sistémico y evolutivo.

Tal como lo evidencian las fuentes bibliográficas, durante el siglo pasado, se ha observado una significativa producción de teorías que intentan elucidar el fenómeno del envejecimiento. Para la última década del siglo XX Medvedev (1990) identificó más de 300 teorías existentes en la bibliografía científica. Durante el nuevo milenio se han sumado muchas más, cada una de las cuales, salvando algunas excepciones, profundiza en algún proceso o estructura en particular. Solo para ejemplificar están entre ellas las teorías de la restricción calórica (McCay et al., 1935), radicales libres (Harman, 1956), inmunológica (Walford, 1962), neuroendócrina (Dilman, 1971), de acortamiento de los telómeros

(Harley et al., 1990) y epigenética (Horvath, 2018).

Las estrategias metodológicas de simplificar en exceso la complejidad del fenómeno, puede advertirse en varias de estas teorías.

Si tomamos por ejemplo la restricción calórica a partir de intervenciones dietéticas que afectan el envejecimiento en ratones, los experimentos manipulan una o más de las principales macromoléculas de la dieta y provocan respuestas celulares a través de una compleja red de detección de nutrientes. Se han identificado algunos componentes clave de esta red implicados en efectos sobre la esperanza de vida y la salud en varios organismos modelo de laboratorio tales como mTOR, FGF21, AMPK, receptores de insulina e IGF-1, proteína AKT, sestrina y sirtuinas (Lee et al., 2021).

El mTOR regula la autofagia, la apoptosis y participa en múltiples vías de señalización en el cuerpo. El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) funciona como una hormona endocrina con funciones biológicas diversas. Los receptores de insulina y el IGF-1 están presentes en prácticamente todas las células del cuerpo y juegan un papel central en el control del metabolismo, el crecimiento y la diferenciación. Las sestrinas son una familia de proteínas antioxidantes que responden al estrés, y las sirtuinas son enzimas dependientes de NAD<sup>+</sup> con un papel fundamental en la detección y modulación de la respuesta celular al estrés externo (Aventaggiato et al., 2021).



Es decir, la teoría de la reducción de ingesta calórica es tan compleja que, en los modelos experimentales con intervención mediante ajustes dietéticos específicos se afectan múltiples vías que impactan en sistemas biológicos como el crecimiento, la diferenciación celular, la proliferación celular y las respuestas al estrés. Todas estas, respuestas generalizadas que contribuyen a la regulación metabólica y la homeostasis celular y sistémica.

Es esencial reconocer que en los EPB, las estrategias metodológicas de simplificación excesiva pueden no captar la verdadera complejidad del fenómeno. Descomponer un fenómeno para delimitar una parte contextualizada en un modelo restringido no garantiza que ese conocimiento pueda integrarse a la complejidad de los fenómenos biológicos. El atomismo, aunque ha dirigido la producción de conocimiento valioso en investigación biológica, no debe considerarse como definitivo para la comprensión de fenómenos complejos. Al respecto Burnston, (2021) plantea que las propiedades de la complejidad, como la sensibilidad al contexto (una misma entidad biológica o componente puede desempeñar funciones diferentes), las dinámicas interactivas ( el comportamiento de una parte está influenciado por las interacciones en curso con otras partes del sistema) y la dependencia de redes ( la función de una parte específica depende no solo de sus propias características, sino también de su posición y conexión dentro de la red más amplia del sistema), son incompatibles

en las últimas décadas hace probable que algunas de estas mujeres sobrevivan más allá de los 116 años, incluso si las probabilidades de muerte no disminuyeran. En segundo lugar, que la mejora prevista en la supervivencia hasta los 100 años, que está en consonancia con tendencias pasadas, conducirá a un mayor aumento en el número personas centenarias, lo que a su vez aumenta la probabilidad de que algunas de estas sobrevivan hasta edades muy avanzadas. En tercer lugar, espera que las mejoras continuas en la supervivencia entre los centenarios resulten en un aumento adicional de la edad de muerte más allá de los 122 años alcanzados por Jeanne Calment.

El argumento de los autores basado en que el aumento de la población total de centenarios podría llevar a un pequeño número de individuos que superan las expectativas de longevidad comúnmente observadas.

con el atomismo, ya que socavan la idea de una descripción funcional fija sin referencia al sistema más amplio.

Como ejemplo, en un reciente estudio, Ernyey et al. (2023) investigaron el efecto de una medicación anti envejecimiento muy utilizado, el compuesto BPAP [ (-)deprenyl (selegiline) and (-)1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane], sobre proceso de deterioro cognitivo que ocurre naturalmente con el envejecimiento en ratas de la cepa Long-Evans que han acumulado experiencia y envejecido durante el curso de su vida.

Informaron que el rendimiento en diferentes tareas aprendidas comenzó a deteriorarse en



momentos distintos, dependiendo de las habilidades involucradas. Notablemente, el rendimiento en tareas de cooperación (cognición social) mostró un inicio más tardío en su declive, siendo el factor principal en este proceso la motivación para participar en la tarea. Sin embargo, compuesto antienviejimiento BPAP no logró mejorar el rendimiento cognitivo ni prolongar la esperanza de vida en ratas envejecidas. Los autores plantean que, si bien los compuestos que tienen efectos antienviejimiento son de gran importancia, desafortunadamente, el desarrollo de estos nuevos fármacos no ha sido una historia de éxito en las últimas dos décadas. Las razones detrás de los fracasos en serie de los nuevos fármacos candidatos son múltiples, pero la escasa replicabilidad y el bajo poder predictivo de los modelos animales que están siendo aplicados es sin duda una de las principales.

Según Gatherer (2010), muchos de los investigadores que vienen trabajando en enfoques reduccionistas tienen un vago presentimiento de que su filosofía subyacente necesita una renovación, por lo cual los holistas novatos en biología no deberían sentirse avergonzados por la vaguedad de sus convicciones ya que, los biólogos moleculares, fueron durante muchos años igualmente vagos respecto de su reduccionismo.

### **Esperanza de vida y vida máxima alcanzada**

Los estudios que han generado esperanzas acerca de la posibilidad de prolongar la vida máxima no han demostrado la extensión de la vida máxima, sino más bien

La diferencia entre "vida máxima" y "esperanza de vida" es esencial en este contexto. La "vida máxima" se refiere al tiempo máximo que un organismo puede vivir, independientemente de si la mayoría de la población alcanza esa edad. Por otro lado, la "esperanza de vida" es un promedio que puede aumentar debido a varios factores, como la reducción de la mortalidad en edades tempranas y medianas, pero no necesariamente implica un aumento en la vida máxima.

Como ejemplo, expondré y discutiré las conceptualizaciones de Beer, et al 2017, quienes utilizando datos de población y datos de mortalidad supone tres razones por las que esperamos que edad máxima reportada al momento de morir aumente en el futuro. Propone en primer lugar, que el aumento del número de centenarios corroborado.

La afirmación del autor es lógicamente cuestionable, ya que el aumento en el número de centenarios no necesariamente implica un aumento significativo en la probabilidad de que alguien supere los 116 años. El aumento en la proporción de personas que viven más de los 100 años no altera las probabilidades individuales de muerte en edades avanzadas. Cada individuo sigue teniendo una probabilidad muy baja de alcanzar edades extremadamente avanzadas debido a la complejidad de los factores que influyen en la longevidad.

El problema aquí es dilucidar si hay un límite máximo de vida, o no lo hay. Si no lo hay, esto debiera expresarse en un incremento de las edades máximas logradas por personas



con buenos estándares de vida. Si lo hay, puede aumentar la esperanza de vida, es decir, el promedio de personas que logran ser centenarios, pero no la vida máxima.

Si los estudios se centran en aumentar la esperanza de vida promedio, es posible que estén abordando cuestiones relacionadas con la salud y la longevidad en la población en general. Sin embargo, si el objetivo es realmente prolongar la vida máxima, el método no es adecuado, se necesitarían pruebas específicas de que se está logrando ese aumento en la duración máxima de la vida.

Es crucial interpretar los resultados de manera precisa y comprender qué aspecto de la longevidad se está abordando en cada estudio. Esto también destaca la importancia de la claridad en la comunicación científica para evitar malentendidos y asegurar que los hallazgos se interpreten correctamente. Sabemos que el aumento observado en la esperanza de vida se debe principalmente a la reducción de la mortalidad en edades más tempranas y medias de la vida, gracias a mejoras en la atención médica, las condiciones de vida y otros factores que contribuyen al bienestar y calidad de vida.

La "esperanza de vida" es una medida estadística que representa el número promedio de años que se espera que viva un grupo específico de personas, como una población, un grupo de nacimientos en un año determinado o cualquier otra cohorte definida.

Por otra parte, la mediana de la distribución de supervivencia indica la edad en la que se espera que la mitad de la cohorte original haya fallecido de la esperanza de vida.

En términos más sencillos, es la edad en la que la probabilidad acumulativa de supervivencia es del 50%. Este parámetro es esencial en el estudio de la esperanza de vida, ya que proporciona una medida representativa de la longevidad de la población y puede utilizarse para comparar distintas poblaciones o evaluar cambios en el tiempo. En el contexto de las tablas de vida o las curvas de supervivencia, la mediana de la supervivencia indica la edad en la cual se espera que la mitad de una cohorte de nacimientos haya fallecido.

Una curva de supervivencia proporciona información sobre la probabilidad acumulativa de supervivencia a lo largo del tiempo o en diferentes edades. La curva comienza con probabilidad uno, lo que significa que al principio todos los individuos están vivos y a medida que avanza la edad la curva desciende hasta llegar a cero, punto que refleja la probabilidad en la edad máxima observada.

Es posible que, en una curva de probabilidades de supervivencia, el punto en el que la probabilidad  $p$  es igual a 0.5 avance en la escala de edades sin que el límite máximo de probabilidades se modifique (figura 1).

La mediana es simplemente el punto en la distribución donde el 50% de los eventos ocurren antes de ese punto y el 50% ocurre después. Este punto puede cambiar en la escala de edades debido a varios factores, como mejoras calidad de vida que ya hemos mencionado. Por otro lado, el límite máximo de probabilidades generalmente se refiere a la probabilidad de que un evento ocurra en la edad más avanzada posible.



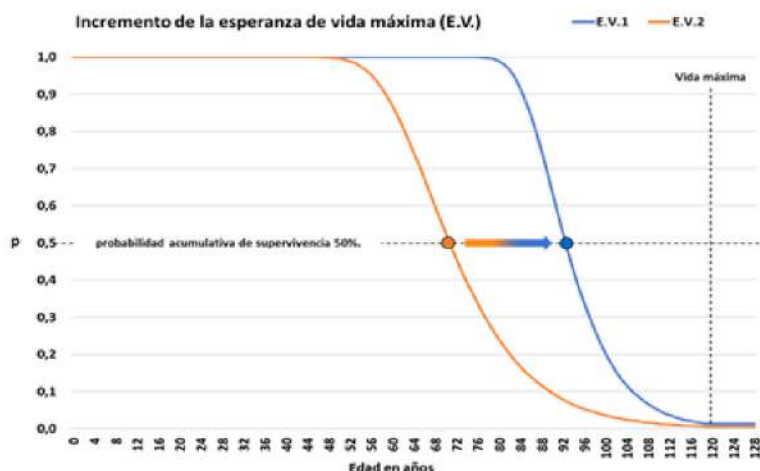


Este límite puede o no cambiar a medida que avanza la mediana, ya que la probabilidad máxima puede estar influenciada por factores diferentes a los que afectan la mediana.

Detrás de todo esto hay un presupuesto que no está siendo discutido. Se presupone que un aumento en los parámetros de la distribución de supervivencia se encuentra causalmente asociado a un incremento en la edad máxima.

La edad máxima de supervivencia está relacionada con la longevidad extrema, y su aumento podría depender de factores distintos, por ejemplo, a los que influyen en la mediana de la distribución de supervivencia.

En un ensayo realizado por Ogienko et al. (2022) plantean parcialmente este problema. Informan que los ensayos de duración de vida en *Drosophila* implican el simple recuento de moscas muertas a lo largo del tiempo que pueden complicarse por inconsistencias en los enfoques para estimar las curvas de supervivencia y otras estadísticas. Por ejemplo, las métricas estándar en el ensayo de esperanza de vida son la evaluación de la esperanza de vida media, mediana o máxima dentro de una población de *Drosophila*. Esto constituye un verdadero problema ya que las variaciones en las métricas entre laboratorios son bastante comunes, lo que genera dificultades en la comparación de los efectos sobre la vida útil, la vida máxima o la esperanza media de vida.



**Figura 1.** Comparación de Curvas de Supervivencia para Poblaciones con Diferentes Expectativas de Vida media e igual esperanza de vida máxima.

En otro estudio reciente y de gran resonancia (Tokizane et al, 2024) informan haber hallado información crítica sobre la red reguladora sistémica para el control del envejecimiento y la longevidad de los mamíferos, fundamentales para el desarrollo de intervenciones anti-envejecimiento más efectivas. En dicho estudio, encontraron diferencias significativas en las "vidas medias" de los ratones tratados con Prkg1-KD en comparación con los ratones control. Sin embargo, la diferencia en la "vida máxima" no alcanzó significación estadística ( $p = 0.06$ ). En otras palabras, mientras que hubo un impacto significativo en la duración promedio de vida de los ratones tratados con Prkg1-KD, no se pudo establecer con certeza una diferencia estadísticamente significativa en la longevidad máxima entre los dos grupos.

### La extrapolación directa de modelos experimentales

En tercer lugar, gran parte de los estudios sobre envejecimiento se realizan en modelos animales, y la extrapolación de estos resultados a los seres humanos puede ser compleja debido a las diferencias en la biología y el envejecimiento entre especies.

Holtze et al., (2021) informan que la mayor parte de la investigación sobre los mecanismos del envejecimiento se está llevando a cabo en un número muy limitado de especies modelo clásicas, es decir, ratón de laboratorio (*Mus musculus*), rata (*Rattus norvegicus domestica*), mosca común de la fruta (*Drosophila melanogaster*) y nematodo (*Caenorhabditis elegans*). Aducen que este enfoque puede introducir sesgos de interpretación debido a las características específicas de las especies investigadas, lo que puede conducir a una generalización inapropiada o incluso falsa ya que no está claro hasta qué punto el conocimiento sobre los mecanismos de envejecimiento adquirido en organismos modelo de vida corta es transferible a especies de vida larga como los humanos.

Es incorrecto extrapolar los resultados entre especies. Es indispensable tener en cuenta que la similitud del experimento realizado con el hecho biológico observado depende en gran medida del sujeto experimental empleado. Es por esto que deben diferenciarse sujeto y objeto de investigación experimental. Se entiende por sujeto experimental al conjunto de individuos de la especie elegida para la experimentación. El objeto experimental corresponderá al grupo o especie a la que va dirigida la investigación, en este caso el hombre (Quintero, 2008).

La experimentación con animales de laboratorio permite realizar experiencias en plazos cortos y con costos razonables, así como extremar el efecto de los factores a estudiar. Sin embargo, tiene como desventaja de la gran distancia

taxonómica entre objeto de estudio y sujeto de experimentación (Pucciarelli, 1981). Ya ha sido postulado hace décadas que la distancia entre sujeto y objeto de estudio debe resolverse mediante la generalización (Pucciarelli, 1974; Oyhenart, 1988), es decir, a partir de relaciones fenomenológicas compartidas por los taxa involucrados que permiten realizar inferencias en común. Elegir un organismo modelo para estudiar procesos que se dan en seres humanos implica no solo relaciones filogenéticas, sino además un conocimiento profundo de las vías biológicas particulares involucradas (Doncheva et al, 2021), lo que nos lleva nuevamente a tener cuidado con las propuestas reduccionistas.

Los modelos experimentales han sido de una enorme utilidad cuando el control de factores y los mecanismos específicos de enfermedades o procesos puntuales han sido estrictamente definidos. El control de variables es esencial para establecer relaciones causa-efecto. Al manipular conscientemente una variable independiente y reducir a un mínimo controlable la influencia de variables no deseadas, los científicos pueden atribuir cambios observados a la variable que están estudiando, lo que fortalece la validez interna del experimento. Además, la delimitación del problema contribuye a la precisión, validez y fiabilidad de los resultados experimentales (Franklin, 1981).

Los modelos experimentales aíslan fragmentos del mundo al controlar el resto de este; o, más precisamente, manipulan factores externos al modelo que podrían ser significativos en términos causales, evitando de esta manera su interferencia



con las fuerzas causales que operan en esos sistemas sustitutos (Mäki, 2005).

Esto hace que los modelos experimentales sean herramientas poderosas para examinar y comprender fenómenos específicos bajo condiciones controladas, pero también plantea desafíos importantes: La simplificación inherente en el control experimental puede llevar a una representación limitada de la complejidad del mundo real.

Por otro lado, una de las preocupaciones contemporáneas sobre los modelos experimentales refiere a la revelación de una aparente baja reproducibilidad y la creciente conciencia sobre la necesidad de considerar cuidadosamente varios aspectos en la interpretación de datos (Tveden-Nyborg et al., 2021).

En este contexto, querer entender a partir de modelos experimentales procesos biológicos tan complejos como el envejecimiento es una pretensión al menos desmesurada.

Holliday (2006), lo plantea en los siguientes términos: “Está muy claro que la senescencia, envejecimiento y muerte tienen múltiples causas... Aunque tal vez sea posible modular la duración de la vida, no es razonable suponer que todas las diferentes causas del envejecimiento puedan revertirse. Pensar que en el futuro próximo o mediano se pueda suprimir el envejecimiento es una tontería biológica y revela una completa ignorancia del campo de la gerontología y de por qué envejecen los animales. Desafortunadamente, a pesar de nuestra nueva comprensión del envejecimiento, la gente seguirá malinterpretándolo durante mucho tiempo.”

## **Consideraciones finales**

Desde un enfoque basado en evidencias, no hay pruebas de que el límite de vida máxima pueda ser modificado. La edad máxima de muerte efectivamente reportada es la de Jeanne Calment, quien falleció a los 122 años y 164 días en 1997 en Francia. Comparte este record con Sarah Knauss quien falleció a los 119 años y 97 días en 1999 en EE. UU y Kane Tanaka, fallecida con 119 años y 107 días el 9 de abril de 2022 en Japón (Skiadas, 2023; Gibbs & Zak, 2023).

Entre los años 1995-2017 se incrementó la esperanza de vida en unos 6 años (Cao, 2020) y no hay registro alguno de que la edad máxima alcanzada por Jeanne Calment haya sido superada.

Si bien la discusión sobre la prolongación de la vida máxima es válida, se presenta como un relato mítico que puede eclipsar un problema fundamental, el del envejecimiento saludable, activo, exitoso. Esto resalta la necesidad de un enfoque equilibrado en la investigación y las políticas relacionadas con el envejecimiento, ya que la atención centrada la extensión de la vida máxima puede descuidar la atención sobre la calidad de la vida adicional asociada a los cuidados sociales y biomédicos.

Por otra parte, es esencial reconocer que simplemente aumentar la longevidad individual no garantiza automáticamente un envejecimiento saludable y satisfactorio. Una gran parte de los esfuerzos deberían abordar cómo mejorar la salud física y mental de las personas a medida que envejecen. Esto implica considerar factores como la prevención de enfermedades, la atención a la salud mental, la



calidad del cuidado de la salud y la promoción de estilos de vida saludables.

Se impone en tal sentido la necesidad de un enfoque basado en derechos al abordar cuestiones relacionadas con el envejecimiento, especialmente en el contexto del envejecimiento saludable.

Los derechos humanos, en este contexto, incluyen el derecho a vivir con dignidad, a recibir atención médica adecuada, a participar en la toma de decisiones sobre la propia salud, a desarrollar una vida social digna y a acceder a condiciones que fomenten un envejecimiento saludable y activo.

Las poblaciones que tienen un acceso equitativo a servicios de atención médica de calidad tienden a experimentar una mayor esperanza de vida, mientras que la falta de acceso a servicios de salud básicos afecta negativamente la esperanza de vida. Las evidencias actuales muestran que las personas con condiciones precarias de vida como la falta de vivienda o de condiciones económicas adecuadas muestran un proceso de envejecimiento acelerado (Henwood et al., 2019; Zuniga et al., 2019). También se ha demostrado que problemas de salud relacionados con la edad afectan a estos grupos vulnerables décadas antes que las poblaciones con mejores accesos a los recursos. Entre las áreas de impacto detectadas se destacan la fragilidad, la movilidad funcional, el deterioro cognitivo y diversas condiciones geriátricas que se manifiestan en etapas más tempranas de la vida (Grammatikopoulou, 2021; Rogans-Watson et al, 2021).

Como en cualquier otro campo de relaciones humanas, la comunidad de investigación tiene

intereses, los cuales lamentablemente no están siempre explícitamente enunciados.

En relación con esta problemática, Ioannidis (2005) ha encontrado que, cuanto más candente es un campo científico y cuantos mayores sean los intereses y prejuicios financieros en un campo de investigación, es menos probable que los resultados de la investigación sean ciertos.

Los temas de investigación son infinitos y la financiación limitada y mientras se generan y financian discusiones sobre la prolongación de la vida máxima, la atención se desvía de una discusión igualmente crucial sobre el envejecimiento saludable. El derecho de las personas no reside únicamente en garantizarles la búsqueda del mito de la inmortalidad, sino también el de permitirles acceso a condiciones que favorezcan un envejecimiento saludable.

## REFERENCIAS

- Andersen, M. L., & Winter, L. M. (2017). Animal models in biological and biomedical research—experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 91, e20170238. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170238>.
- Aventaggiato, M., Vernucci, E., Barreca, F., Russo, M. A., & Tafani, M. (2021). Sirtuins' control of autophagy and mitophagy in cancer. *Pharmacology & therapeutics*, 221, 107748.
- Barker DJ. (1990). The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*, 301(6761), 1111. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6761.1111>.



- Burnston, D. C. (2021). Getting over atomism: Functional decomposition in complex neural systems. *The British journal for the philosophy of science*.
- Cao X, Hou Y, Zhang X, Xu C, Jia P, Sun X, Sun L, Gao Y, Yang H, Cui Z, Wang Y. (2020). A comparative, correlate analysis and projection of global and regional life expectancy, healthy life expectancy, and their GAP: 1995-2025. *J Glob Health*, 10(2), 020407. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.020407>.
- Charles E. Rosenberg. (1998). "Holism in twentieth-century medicine." In Christopher Lawrence, George Weisz (Eds.), *Greater Than the Parts: Holism in Biomedicine, 1920-1950*, Oxford University Press, Oxford, pp. 335-356.
- Chibbaro, S., Rondoni, L., & Vulpiani, A. (2014). *Reductionism, emergence and levels of reality*. Springer: Cham, Heidelberg, New York, Dordrecht, London.
- de Beer, J., Bardoutsos, A., & Janssen, F. (2017). Maximum human lifespan may increase to 125 years. *Nature*, 546(7660), E16-E17.
- Dilman VM. (1971). Age-associated elevation of hypothalamic threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. *The Lancet*, 297(7711), 1211-1219. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91721-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91721-1).
- Doncheva, N. T., Palasca, O., Yarani, R., Litman, T., Anthon, C., Groenen, M. A., ... & Gorodkin, J. (2021). Human pathways in animal models: possibilities and limitations. *Nucleic acids research*, 49(4), 1859-1871.
- Ernyey, A. J., Kassai, F., Kozma, K., Plangár, I., Somfai, Z., Miklya, I., & Gyertyán, I. (2023). Age-related decline of various cognitive functions in well-experienced male rats treated with the putative anti-aging compound (2 R)-1-(1-benzofuran-2-yl)-N-propylpentane-2-amine ((-)-BPAP). *GeroScience*, 1-13.
- Fetter I, Olivos L, Gutiérrez G, Michán S. (2012). Regulación epigenética del envejecimiento. En: López Muñoz E, Torres NM. (Coordinadores). *Aspectos moleculares del envejecimiento* (pp 61-69). México: Instituto de Geriatria.
- Flippo, K. H., & Potthoff, M. J. (2021). Metabolic messengers: FGF21. *Nature metabolism*, 3(3), 309-317.
- Franklin, A. D. (1981). What makes a 'good' experiment?. *The British Journal for the Philosophy of Science*, 32(4), 367-374.
- Gatherer, D. (2010). So what do we really mean when we say that systems biology is holistic?. *BMC systems biology*, 4, 1-12.
- Gibbs, P., & Zak, N. (2023). Comment on "The real facts supporting Jeanne Calment as the oldest ever human".
- Grammatikopoulou, M.G., Lampropoulou, M.A., Milapidou, M., Goulis, D.G. At the heart of the matter: cardiovascular health challenges among incarcerated women. *Maturitas*, 149 (2021), pp. 16-25. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.002>
- Haidurov, A., & Budanov, A. V. (2020). Sestrin family—the stem controlling healthy ageing. *Mechanisms of ageing and development*, 192, 111379.

- .Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345:458-60. <https://doi.org/10.1038/345458a0>.
- Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3), 298-300. <https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298>.
- Henwood, B.F., Lahey, J., Rhoades, H., Pitts, D.B., Pynoos, J., Brown, R.T. Geriatric conditions among formerly homeless older adults living in permanent supportive housing. *J. Gen. Intern. Med.*, 34 (2019), pp. 802-803. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4793-z>.
- Holliday, R. (2006). Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067(1), 1-9.
- Holtze, S., Gorshkova, E., Braude, S., Cellerino, A., Dammann, P., Hildebrandt, TB, ... y Sahm, A. (2021). Modelos animales alternativos de investigación sobre el envejecimiento. *Fronteras en biociencias moleculares* , 8, 660959.
- Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*. 2018;19(6), 371-84. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>.
- Ioannidis, J. P. (2005). Why most published research findings are false. *PLoS medicine*, 2(8), e124.
- Lee, M. B., Hill, C. M., Bitto, A., & Kaeberlein, M. (2021). Antiaging diets: Separating fact from fiction. *Science*, 374(6570), eabe7365.
- Ligrone, R. (2021). The origins of life: novel perspectives over an old problem. *BORNH Bulletin of Regional Natural History*, 1(2), 37-37.
- Looijen, R. C. (2012). Holism and reductionism in biology and ecology: the mutual dependence of higher and lower level research programmes (Vol. 23). Springer Science & Business Media.
- Mäki, U. (2005). Models are experiments, experiments are models. *Journal of Economic Methodology*, 12(2), 303-315.
- McCay, C. M., Crowell, M. F., & Maynard, L. A. (1935). The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size: one figure. *The journal of Nutrition*, 10(1), 63-79.
- McElroy, T., & Seta, J. J. (2003). Framing effects: An analytic-holistic perspective. *Journal of Experimental Social Psychology*, 39(6), 610-617.
- Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev*. 1990;65(3), 375-98. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1990.tb01428.x>.
- Messick, S. (1990). Validity of test interpretation and use. *Ets research report series*, 1990(1), 1487-1495.
- Mittelstrass, J. (2012, November). Complexity, reductionism, and holism in science and philosophy of science. In *Proceedings of the Plenary session of Conference "Complexity and Analogy in Science: Theoretical, Methodological and Epistemological Aspects"*. The Pontifical Academy of Science (pp. 5-7).
- Ogienko, A. A., Omelina, E. S., Bylino, O. V., Batin, M. A., Georgiev, P. G., & Pindyurin, A. V. (2022). *Drosophila* as a Model Organism to Study Basic Mechanisms of Longevity. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11244.
- OMS, World Health Organization. (2024). Ageing and health. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.

- Phillips, J. E., Ajrouch, K. J., & Hillcoat-Nallétamby, S. (2010). Key concepts in social gerontology. Sage.
- Pucciarelli HM. (1981). Growth of the functional components of the rat skull and its alteration by nutritional effects. A multivariate analysis. *Am J Phys Anthropol* 56 (1):33-41.
- Quintero, F. (2008). Efecto del retardo prenatal de crecimiento sobre el crecimiento postnatal de ratas (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Rogans-Watson, R., Shulman, C., Lewer, D., Armstrong, M., Hudson, B. Premature frailty, geriatric conditions and multimorbidity among people experiencing homelessness: a cross-sectional observational study in a London hostel. *Housing, Care Support*, 23 (2020), pp. 77-91.
- Salgado, J. V., Goes, M. A., & Salgado Filho, N. (2021). FGF21 and chronic kidney disease. *Metabolism*, 118, 154738.
- Skiadas, C. H. (2023). Kane Tanaka's 119 birthday and the Supercentenarians' age estimation. Further remarks on the oldest old record of 122 years by Jeanne Calment. In *Quantitative Demography and Health Estimates: Healthy Life Expectancy, Templates for Direct Estimates from Life Tables and other Applications* (pp. 205-215). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Stambler I. (2017) Reductionism and holism in the history of aging and longevity research: does the whole have parts? In: *Longevity promotion: multidisciplinary perspectives*. Longevity History, Rishon Lezion. <http://www.longevityhistory.com/>. Acceso 28 de enero de 2024.
- Tokizane, K., Brace, C. S., & Imai, S. I. (2024). DMHPPP1r17 neurons regulate aging and lifespan in mice through hypothalamic-adipose inter-tissue communication. *Cell Metabolism*.
- Toraño EG, García MG, Fernández-Morera JL, Niño-García P, Fernández AF. (2016). The impact of external factors on the epigenome: in utero and over lifetime. *BioMed Research International*, 2016: Article: ID 2568635. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2568635>.
- Tveden-Nyborg, P., Bergmann, T. K., Jessen, N., Simonsen, U., & Lykkesfeldt, J. (2021). BCPT policy for experimental and clinical studies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 128(1), 4-8.
- Walford RL. Auto-immunity and aging. *J Gerontol*. 1962;17, 281-5. <https://doi.org/10.1093/geronj/17.3.281>.
- White, M. F., & Kahn, C. R. (2021). Insulin action at a molecular level-100 years of progress. *Molecular metabolism*, 52, 101304.
- Zou, Z., Tao, T., Li, H., & Zhu, X. (2020). mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell & Bioscience*, 10(1), 1-11.
- Zuniga, J., Thurman, W., Jang, D.E. Multiple chronic conditions and accelerated aging in people experiencing homelessness. *Innov. Aging*, 3 (2019), pp. S784-S785. DOI: 10.1093/geroni/igz038.2885