



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

"AUTOPERCEPCIÓN DE SALUD COMO MARCADOR DE ENVEJECIMIENTO
EPIGENÉTICO ACCELERADO Y EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNITIVO
EN PACIENTES MAYORES DE 55 AÑOS: COHORTE PROSPECTIVA"

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

PRESENTA:

DRA. CARLA CRISTINA PÉREZ GARCÍA


ASESOR PRINCIPAL DE TESIS

DR. ALBERTO RÍOS ZERTUCHE CÁCERES

CIUDAD DE MÉXICO, A 29 DE OCTUBRE DE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



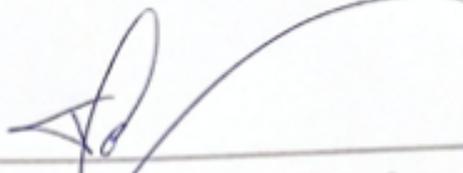
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

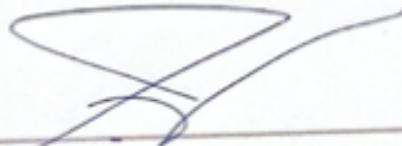
HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS



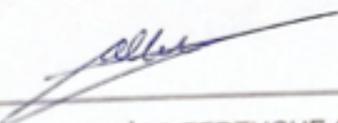
DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA



DRA. LORENZA MARTINEZ GALLARDO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACION EN GERIATRÍA



DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN
ASESOR DE TESIS



DR. ALBERTO RÍOS ZERTUCHE CÁCERES
ASESOR DE TESIS



DR. RODOLFO RIVAS RUIZ
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mi papá, mi motivo de todo.

AGRADECIMIENTOS

A mi Fer el pilar y el amor de mi vida

A mi mamá cuyo abrazo lo resuelve todo

A mi hermana que es mi mitad

A la Dra Lorenza y el Dr. Talavera por su apoyo incondicional y su guía.

A mis amigos: Karen, Fany, Brendita, Cristhian, Jesy, Majo, Elisa e Ips.

ABREVIATURAS

Edad epigenética (EE)

Edad cronológica (EC)

Envejecimiento acelerado (EA)

Ácido Desoxi Ribunocleico (ADN)

ÍNDICE

1.	Portada	1
2.	Hoja de autorización de tesis	2
3.	Dedicatoria	3
	Agradecimientos	4
4.	Abreviaturas	5
5.	Índice	6
6.	Introducción	7
7.	Justificación	8
8 .	Pregunta de investigación	13
9.	Hipótesis	13
10.	Objetivo	14
11.	Diseño y metodología	14
	11.1 Criterios de inclusión	14
	11.2 Criterios de exclusión	15
	11.3 Definición operacional de las variables	15
	11.4 Selección de la información	18
	11.5 Tamaño de muestra	19
	11.6 Análisis estadístico	20
12.	Consideraciones éticas	21
13.	Resultados	22
14.	Discusión	25
15.	Conclusiones	26
16.	Bibliografía	27

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Demencia / Deterioro cognitivo mayor

La demencia es un desorden mental orgánico adquirido, caracterizado por la pérdida de habilidades intelectuales de severidad suficiente para interferir con la funcionalidad del individuo. Este desorden involucra la afección de la memoria, el comportamiento, la personalidad, la orientación, el pensamiento abstracto, la atención, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje, el juicio y funciones ejecutivas (1).

En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (2) aparece por primera vez la entidad denominada trastorno cognitivo, en sustitución del término demencia, con la intención de alejar a los afectados por esta condición, del estigma y confusión que conlleva la palabra.

Cada año se registran 10 millones de nuevos casos de demencia, uno cada tres segundos. Se calcula que entre el 9 y 11% de la población mayor de 60 años sufre demencia y para el año 2050, habrá 152 millones de pacientes con esta enfermedad (3). La demencia constituye la 5ta causa de dependencia en personas mayores de 60 años en el mundo y su impacto económico mundial alcanza los 818 mil millones de dólares cifra que equivale a la tercera parte del producto interno bruto total de México (3).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de demencia es la edad, con un aumento en la prevalencia que va desde el 3% en adultos mayores de 65 años, hasta más del 30% en adultos mayores de 85 años de edad (4). Sin embargo, sabemos que esta enfermedad no es una consecuencia inevitable del envejecimiento y puede presentarse en edades más jóvenes (5).

Edad Epigenética

Algunos individuos envejecen menos exitosamente que otros y experimentan una degeneración biológica acelerada en relación con la edad; la explicación a este fenómeno

es multifactorial; involucra tanto factores genéticos, como estilo de vida y estado de salud. Por ello, se ha propuesto que cada individuo tiene una edad biológica que puede o no diferir a la edad cronológica, y que es el resultado de la suma de dichos factores (6).

El término de edad epigenética se refiere a las modificaciones acumuladas en el ADN que reflejan el envejecimiento celular y que no alteran el código genético *per se*, pero influyen directamente en la expresión de los genes (7). Dichas modificaciones son sensibles a factores ambientales o influenciadas por un estado de enfermedad (8). El hallazgo más representativo de esto, son los cambios en la metilación del ADN inducidos por el tabaquismo; dichas alteraciones en un principio fueron cuantificadas por medio del análisis de biopsias en tejido celular y que posteriormente, lograron reproducir los mismos hallazgos en sangre periférica por medio de los linfocitos T (9).

Envejecimiento epigenético acelerado

La metilación del ADN es uno de los marcadores epigenéticos más estudiados y está relacionado a la fisiopatología del envejecimiento. La tasa de envejecimiento se ha calculado justamente mediante la cuantificación del grado de metilación presente en el ADN de distintos tejidos celulares. Cuando la tasa de envejecimiento celular (o epigenético) es mayor a la cronológica, hablamos de envejecimiento acelerado (6).

Debido a que la medición de la metilación es un proceso complejo, se han desarrollado distintas calculadoras que permiten estimar la edad epigenética (10-13). De estas, la única fórmula que contiene variables bioquímicas fácilmente accesibles, es la denominada PhenoAge, que fue diseñada por el centro de investigación sobre envejecimiento de la universidad de Yale (13).

El envejecimiento epigenético acelerado se ha asociado con un aumento en la mortalidad por cualquier causa en modelos de proporciones de Cox ajustados por edad, antecedentes genéticos familiares, IMC, nivel educativo, tabaquismo, diabetes, cáncer, hipertensión y actividad física (14-16).

Christiansen y colaboradores (17) cuantificaron el ADN metilado (ADN m) de 378 gemelos de 30 a 82 años. Seleccionaron a 86 gemelos de mayor edad (media de 86 años) para un realizar un estudio longitudinal en el que evaluaban mortalidad a 10 años.

Encontraron que la edad epigenética está altamente correlacionada con la cronológica en todos los grupos de edad ($r=0.97$), pero que la tasa de envejecimiento (la velocidad en la que aumenta el grado de metilación del ADN) disminuye conforme aumenta la edad, lo cual puede explicarse por la mortalidad selectiva de aquellos con un grado de metilación más alto, es decir los gemelos más jóvenes con una tasa de metilación más alta murieron antes de llegar a los 86 años.

Esta hipótesis fue apoyada por un análisis de supervivencia clásico que muestra un 35% (4-77%) de aumento en el riesgo de mortalidad por cada 5 años sumados a la edad epigenética frente a la edad cronológica.

Este análisis de gemelos homocigotos reveló un riesgo de mortalidad de más del doble para el gemelo más viejo en edad epigenética en comparación con el gemelo más joven epigenéticamente [HR 3.2 (1.05-10.1)] por 5 años de diferencia, lo que muestra una asociación más fuerte entre la edad epigenética con la mortalidad en los ancianos cuando se controlan los factores familiares. En conclusión, sus resultados apoyan que la edad epigenética se califica como un biomarcador del envejecimiento.

Envejecimiento acelerado y autopercepción de salud

El envejecimiento es un proceso complejo dependiente del tiempo que involucra el deterioro funcional de un organismo a todos niveles, tanto genético como biológico, ambiental, cognitivo, etc. Dada su complejidad, la edad cronológica falla en cuantificar la heterogeneidad en la que los individuos envejecen. La edad cronológica es rígida y no toma en cuenta los efectos del conjunto de variables mencionadas en cada individuo a través del tiempo (18).

La asociación entre autopercepción de salud y el envejecimiento epigenético acelerado fue estudiada previamente en una cohorte de 2,253 adultos mayores con media de edad de 67.4 años: se evaluó la autopercepción de salud 6 años previos a la medición del envejecimiento epigenético, encontrando que una edad subjetiva mayor tuvo asociación con un envejecimiento epigenético acelerado (19). Estos hallazgos indican que los individuos con una peor autopercepción de salud son biológicamente mayores.

Autopercepción de salud

La autopercepción de salud se mide por medio de una sola pregunta (Ejemplo. ¿Que tan satisfecho está usted con su vida?) o por medio de escalas numéricas del 1 a 10 o del 0 a 100 como en el score de Euro QoI (20).

En una cohorte de sobrevivientes de cancer de mama (21) las pacientes realizaron una autoevaluación de síntomas que se han relacionado al envejecimiento: depresión, fatiga, autopercepción de salud, dificultad para conciliar el sueño y sueño reparador, a 18 y 36 meses posteriores al diagnóstico de cáncer.

La autopercepción de salud se evaluó mediante las siguientes preguntas: ¿Cómo es tu estado de salud actual?, ¿Está satisfecho con su estado de salud actual?. Se dieron las siguientes opciones de respuesta: 1 muy insatisfecho, 2 insatisfecho, 3 algo satisfecho, 4 satisfecho, 5 muy satisfecho.

Se les dió seguimiento durante 10 años post diagnóstico de cáncer y se evaluaron los siguientes desenlaces: mortalidad por cualquier causa, mortalidad secundaria a cáncer de mama y recurrencia de la enfermedad.

El análisis se ajustó por las siguientes variables: educación, ingreso económico, ejercicio, menopausia, uso de tamoxifeno, radioterapia, comorbilidades, estadio TNM, mastectomía quimioterapia y estado funcional. Las variables subjetivas autoevaluadas alcanzaron la significancia estadística con un [HR 1.53 (1.12 – 2.09), IC 95%] para mortalidad, HR 1.20 (1.04 – 2.17) IC 95% para mortalidad relacionada a cáncer de mama y HR 1.34 (1.94-1.72) IC 95% para recurrencia. Cuando se realizó el análisis por medio de variables tiempo dependientes, la única asociada fue la autopercepción de salud con un HR 1.85 (1.30 -2.60) IC 95% para recurrencia y mortalidad relacionada al cáncer de mama.

En un estudio transversal realizado en China (22), los autores tomaron como propósito comparar el capital social entre residentes de la zona urbana vs residentes de la zona rural y su relación con la autopercepción de salud, controlando variables demográficas y estilo de vida como tabaquismo. En el análisis general los residentes urbanos tuvieron una mejor autopercepción de salud comparado con los rurales ($p=0.017$). En un análisis de subgrupos los residentes rurales con alto sentido de pertenencia a su entorno social y confianza en la comunidad como red de apoyo tuvieron mejor autopercepción de salud que los urbanos (OR =0.70 IC 95%, 0.50-0.93). Los residentes urbanos con mayores contactos personales y

relaciones estrechas familiares también obtuvieron una mejor autopercepción de salud (OR= 0.676 IC 95% 0.49-0.93). La hipótesis es que en la zona urbana los lazos interpersonales son pobres y tienden a sentirse aislados o solos.

Ello muestra la importancia del entorno social con la manera de evaluar la salud global, y el impacto de factores externos psicosociales, de personalidad y comportamiento, el ambiente de trabajo y el entorno social y capital, impactan en esta evaluación. Algunos factores "protectores", o que se asocian con una mejor autopercepción de salud son: socialización, involucro en actividades grupales, realizar voluntariado, entre otros (22).

La autopercepción de salud está también relacionada con la discapacidad y la morbilidad, factores psicológicos, conductuales, sociales y ambientales que aceleran el proceso de envejecimiento y la mortalidad (23). Asimismo, existe evidencia de asociación e incluso de causalidad entre el malestar psicológico y los estados emocionales negativos, con una peor percepción de salud (24-26).

La utilidad predictiva para mortalidad de la autopercepción de salud (27-32) parece estar relacionada con el hecho de que las personas consideran muchos factores cuando evalúan su salud en general. De tal forma que es la autopercepción de salud es una variable multidimensional para la evaluación del paciente.

Autopercepción de salud y deterioro cognitivo

En una cohorte de 2,337 pacientes con una media de edad de 69.84 años, se relacionó la edad subjetiva con el desarrollo de deterioro cognitivo posterior a 6 años. Una edad subjetiva más avanzada se asoció con un deterioro cognitivo más pronunciado, peor función cognitiva y mayor pérdida de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. La conclusión de este estudio indicó que una edad subjetiva mayor predice una peor funcionalidad y cognición (33).

En una cohorte longitudinal a 5 años (Markus B et al) evaluaron la relación entre la autopercepción de salud y la memoria subjetiva, objetiva y episódica.

Sus resultados revelan una estabilidad entre la autopercepción de salud y la memoria objetiva a través del tiempo, sin mostrar una relación entre estos dos fenómenos. Sin embargo, no incluyeron factores no cognitivos como entorno social, comorbilidades, red

de apoyo, depresión, personalidad los cuales pudieran comportarse como variables confusoras. El seguimiento fue corto para la evolución natural del deterioro cognitivo (34).

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es evaluar si la autopercepción de salud se correlaciona con un envejecimiento epigenético acelerado y su relación con el desarrollo de deterioro cognitivo y mortalidad por cualquier causa.

Identificar a los individuos con mayor riesgo, y eventualmente poder implementar maniobras que permitan modificar la historia natural de la enfermedad en etapas preclínicas.

Palabras clave: [Edad de metilación del ADN], [demencia], [Pheno Age], [Alzheimer], [Reloj epigenético] [edad subjetiva], [autopercepción de salud], [edad biológica] [envejecimiento acelerado].

JUSTIFICACIÓN

El envejecimiento poblacional ha motivado a que la investigación contemporánea se enfoque en los factores que contribuyan a un “buen envejecimiento” o, como lo definieron Foster y Walker en 2015, envejecimiento exitoso (35).

Rowe y Khan proponen tres criterios de envejecimiento exitoso: baja probabilidad de enfermedad, alta capacidad cognitiva y estilo de vida activo (36). Este modelo fue posteriormente cuestionado por Champman (37), debido a que deja a un lado el papel de la autopercepción individual del envejecimiento exitoso. Hemos logrado aumentar la cantidad de vida, sin conseguir que en la misma proporción estos años extra se vivan con calidad.

La ausencia de enfermedad no garantiza el sentimiento de bienestar. De manera consecuente, los criterios de salud definidos por la Organización de la Salud (38) consideran, además, la presencia de esta variable dentro del concepto de envejecimiento exitoso holístico.

Un camino es medir el bienestar global del individuo por medio de la evaluación de la autopercepción de salud, e identificar su asociación con el envejecimiento epigenético. El componente cognitivo de la autopercepción de salud radica en la capacidad de juicio

del individuo, la capacidad de evaluación de la vida y los componentes emocionales con sentimientos positivos y negativos hacia la misma. El resultado nos aporta una herramienta sencilla y eficaz para evaluar el estado de salud de cada individuo y su asociación con el desarrollo de deterioro cognitivo (39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La expectativa de vida de la población ha aumentado, y para el año 2050 la población mundial mayor a 60 años será de dos mil millones (40). En México, la cantidad de individuos mayores de 65 años pasará de 9 millones en el 2018 a 24.9 millones en el 2050, es decir 17 de cada 100 serán adultos mayores (41). Asimismo, la tasa de discapacidad incrementa exponencialmente con la edad, siendo aún más evidente en países en vías de desarrollo como el nuestro (42).

La demencia a nivel mundial afecta a 50 millones de personas. Cada año se registran 10 millones de nuevos casos, 1 cada 3 segundos. Se calcula que entre 9 y 11% de la población mayor de 60 años sufre demencia; habrá 152 millones de pacientes con demencia en 2050. La demencia es uno de los factores que más contribuyen a la discapacidad y a la dependencia en las personas adultas mayores. De acuerdo con el reporte de la carga global y la enfermedad, se estima que la demencia contribuyó con el 12% de años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años. Es la 5ta causa de dependencia en personas mayores de 60 años en el mundo (3).

El impacto económico mundial por el cuidado de la demencia hoy en día alcanza los 818 mil millones de dólares, lo que equivale a la tercera parte del producto interno bruto total de México; en el año 2030 superará los 2 billones de dólares (3).

Necesitamos herramientas que nos ayuden a identificar a los individuos en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo con el fin de aportar intervenciones que modifiquen el curso natural de la enfermedad, así como evaluar de manera holística el proceso de envejecimiento exitoso.

Envejecimiento epigenético y mortalidad

Como ya se ha mencionado, el envejecimiento epigenético acelerado (EEA) se ha asociado con un aumento en la mortalidad por cualquier causa [14-16]. La interpretación del

tamaño del efecto y la varianza del EEA en los estudios reportados difieren sustancialmente en términos de medidas de aceleración; el EEA osciló entre -28 y 28 años en una cohorte (WHI) con una DE de 6.4 años; un valor mayor que 10 se asoció con un aumento del 48% en el riesgo de muerte. El HR de EEA es 1.040 si el EEA=1 pero es un HR=1.48 si EEA=10. Los valores negativos de la aceleración de la edad se asociaron con un menor riesgo de mortalidad, 20% de los sujetos tenían EEA -5 que se asoció con una disminución de muerte en 18% ($HR=0.82=1.04^{-5}$). En un metaanálisis, todas las calculadoras epigenéticas y mediciones utilizadas de EEA fueron predictoras en la variable tiempo-muerte (14). En todos se utilizó el modelo de proporciones de Cox y HR considerando los resultados robustos y homogéneos.

Envejecimiento epigenético y demencia

La relación entre la metilación de ADN, el envejecimiento celular y el riesgo de demencia se ha estudiado con anterioridad, en su mayoría por diseños de casos y controles, encontrando una fuerte asociación. (43). En un estudio de Nature 2014, se cuantificó la metilación de ADN en tejido celular de corteza prefrontal de 708 muestras cerebrales en donde se demostró una diferencia significativa de EEA entre individuos con demencia y controles sanos, mismos que persistieron al cuantificar la EE en muestras de sangre periférica (44). Asimismo, se han encontrado cambios en la corteza cerebral, en cuanto a la expresión de genes derivados del envejecimiento, que pudieran también estar relacionado con metilación del ADN (45).

HIPÓTESIS Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis alterna. La autopercepción de salud es un marcador de envejecimiento epigenético acelerado y puede predecir el desarrollo de deterioro cognitivo y mortalidad por cualquier causa.

Hipótesis nula. La autopercepción de salud no es un marcador de envejecimiento epigenético acelerado y no puede predecir el desarrollo de deterioro cognitivo ni mortalidad por cualquier causa.

¿La autopercepción de salud es un marcador de envejecimiento epigenético acelerado?

¿La autopercepción de salud puede predecir el desarrollo de deterioro cognitivo?

¿La autopercepción de salud puede predecir mortalidad por cualquier causa.?

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de una cohorte de envejecimiento pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) abierta a adultos mayores de 55 años que fueran residentes de la Ciudad de México, que acudieron por sus propios medios al laboratorio de Investigación Traslacional de Envejecimiento en el departamento de investigación "Dr. Moises Selman Lama" del INER, en el cual se les realizaron pruebas de función respiratoria, DLCO, tomografía de tórax simple, prueba de caminata de 6 minutos, pruebas de laboratorio séricas (biometría hemática, química sanguínea, perfil de lípidos, fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, prueba en cadena de polimerasa, hemoglobina glucosilada, albúmina), historia clínica (antecedentes heredofamiliares, personales patológicos: comorbilidades, consumo de medicamentos crónicos, personales no patológicos: tabaquismo, consumo de alcohol, tipo y calidad de vivienda, entorno social, situación socioeconómica, ocupación, actividad remunerada, horas y días de trabajo, pérdida de trabajo en los últimos 6 meses, si fungían como cuidadores, grado de estudio, acceso a sistemas de salud, , capacidad funcional con METS, velocidad de la marcha y fuerza de prensión, prueba de tamizaje de depresión y ansiedad, calidad de vida con el cuestionario EuroQol, la autopercepción de salud se reportó con una escala del 0 al 100, siendo 0 el peor estado de salud actual y 100 el mejor, calidad de sueño con escala Epworth, Índice de calidad de sueño de Pittsburgh, horas de sueño, independencia para las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria. El reclutamiento de pacientes inició en 2014 y sigue hasta la fecha.

Para fines del presente estudio se realizó una selección de pacientes sin diagnóstico previo de demencia o deterioro cognitivo. Se les realizó el cálculo de la edad epigenética con la fórmula de *Phenotypic Age* = intercept + CpG₁ x B₁ + CpG₂ x B₂ + ... CpG₅₁₃ x B₅₁₃. por medio de las siguientes variables: Albúmina en mmol, *beta* = 0.0336, Creatinina en mmol, *beta* = 0.0095, Glucosa *beta* = 0.1953, Logaritmo natural de Prueba de cadena de polimerasa (Ln PCR), *beta* = 0.0954, porcentaje de linfocitos, *beta* = 0.012, Volumen corpuscular medio *beta*= 0.0268, Ancho de distribución eritrocitaria (RDW), *beta* = 0.3306, Fosfatasa alcalina, *beta*= 0.00188, leucocitos, *beta*= 0.0554, edad cronológica *beta*= 0.0804

y la constante con $beta = -19.907$; x = a valores de laboratorio obtenidos, $xb = beta \times$ el valor de laboratorio obtenido, $exp(xb)$ = la suma del total de valores de xb .

Edad epigenética = $[141.5 + (\ln - 0.00553 * (\ln 1 - (1 - \exp \sum xb * - 1.51714)))] / 0.0076927$)/0.09165] - edad cronológica.

Se citó a los pacientes a los 3 años de seguimiento para realizar nuevamente las pruebas antes mencionadas y se agregó la evaluación de fragilidad con la escala de Edmonton, desarrollada en la Universidad de Alberta en 2006 (46); consta de 10 dominios: equilibrio y movilidad, estado de ánimo, independencia funcional, uso de medicamentos, apoyo social, nutrición, actitudes de salud, continencia, comorbilidad y calidad de vida. (46).

Para el desenlace de deterioro cognitivo se realizaron las siguientes pruebas: Mini – Mental versión Lobo y la prueba del dibujo del reloj.

En la prueba de Minimal versión Lobo, (Folstein y McHung en 1975) la puntuación máxima que puede obtenerse es de 35 puntos. Si una persona obtiene menos de 23 puntos se considera que existe deterioro cognitivo. Lobo y sus colaboradores proponen los siguientes puntos de corte en función de las puntuaciones obtenidas:

Adultos con más de 65 años:

- Paciente sin deterioro cognitivo (Puntuación mayor o igual a 24 puntos)
- Paciente con deterioro cognitivo (Puntuación entre los 23 y los 19 puntos)
- Paciente con deterioro cognitivo grave (Puntuación menor o igual a 18 puntos)

Adultos con menos de 65 años:

- Paciente sin deterioro cognitivo (Puntuación mayor o igual a 28 puntos)
- Paciente con deterioro cognitivo (Puntuación menor o igual a 27 puntos) (47)

Para la prueba de dibujo de reloj. (Thalman, B., et al., 1996) (48). Se calificó de acuerdo a los criterios de puntuación del Test del Reloj (J. Cacho y García) con un puntaje máximo de 10 puntos. Se consideró como resultado positivo para deterioro cognitivo un puntaje de reloj menor a 6 puntos que de acuerdo con la literatura tiene un sensibilidad de 92.8% y especificidad de 93.48%. (49).

PROGRAMAS PARA ANÁLISIS DE DATOS: IMB SPSS Statistics 27, aplicación Epiinfo versión 5.4.6 y OpenEpi.

Tabla 1.- Operacionalización de variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua	Edad según años cumplidos	Edad según años cumplidos
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo biológico	Femenino 0 Masculino 1
Escolaridad	Cualitativa ordinal	Grado máximo de estudios	Primaria 1 Secundaria/técnico postprimaria 2 Preparatoria/ vocacional/técnico 3 Licenciatura/ especialidad/maestría 4 No estudió 5
Ocupación	Cualitativa nominal	Esfuerzo humano aplicado a la producción de riqueza, en contraposición a capital	pensionado 5 A -1 jubilado 5 B - 1 actividad remunerada 5-C -1
Actividad física	Cuantitativa continua dicotómica	Todo movimiento del cuerpo que hace trabajar a los músculos y requiere más energía que el reposo	Si y no Si = Actividad física en años
Deterioro cognitivo	Cualitativa nominal	Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo.	1.- Minimental < 24 + 2.- Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia. 3.- Diagnóstico de Demencia por un profesional de la salud (Neurologo, Geriatra, Internista)
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²)	Peso normal/18.5- 24.9 Sobrepeso (g1)/ 25-29.9 Obesidad (g2)/ 30-34.9 Obesidad (g3)/ 35-39.9 Obesidad (g4) />= 40
Velocidad de la marcha	Cuantitativa continua	La velocidad de marcha es una prueba para medir la capacidad funcional en adultos mayores Velocidad de la marcha varían entre 0,80 y 1,30 m/s	Lenta > 0.8 segundos Normal < 0.8 segundos
Diabetes	Cualitativa dicotómica	ADA 2020	HbA1c > 6.5
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	AHA 2018 TA 130-139/ 80-89	Diagnóstico previo
Antecedente de Hipotiridismo	Cualitativa nominal dicotómica	TSH > 4.5 UI/ml	Historia de hipotiridismo

Estado nutricional bioquímico	Cuantitativa continua	Niveles de Albumina	Albumina > 3.5 (normal) Albumina < 3.5 – 2.8 (desnutrición leve) Albumina 2.7 – 2.1 (desnutrición moderada) Albumina < 2.1 (desnutrición severa)
Fuerza de prensión	Cuantitativa continua	Dinamómetro palmar, fuerza en joules de acuerdo a mano dominante, sexo y edad	Dinamómetro palmar, fuerza en joules de acuerdo a mano dominante, sexo y edad
Trastorno del sueño	Cuantitativa ordinal	Polisomnografía nocturna gold estándar	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)
Numero de fármacos	Cuantitativa continua	>5 fármacos OMS	5- 8//> 8
Tabaquismo	Cualitativa ordinal	Adicción al consumo de tabaco.	IT < 10// IT > 10//Negado
Fragilidad	Cualitativa ordinal	Síndrome clínico-biológico caracterizado por una disminución de la resistencia y de las reservas fisiológicas del adulto mayor ante situaciones estresantes. Escala de Edmonton	Sin fragilidad Vulnerable Fragilidad leve Fragilidad moderada Fragilidad severa
Ansiedad	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico con DSM V	Cuestionario de ansiedad presente > 10 puntos ausente < o = 10 puntos
Depresión	Cualitativa nominal	Diagnóstico con DSM V	PHQ 2 score 0 – 2 No depresión 3 - 5 Depresión pb > o = a 6 Depresión
Focalización neurológica	Cualitativa nominal	Deficit neurológico que corresponde topográficamente con un área afectada.	Deficit neurológico que corresponde topográficamente con un área afectada.
Insuficiencia Renal	Cuantitativa continua y ordinal	Medida por depuración de creatinina de 24 horas, se calcula Tasa de Filtración glomerular. Normal > 90 ml /minuto/1.73	Cálculo con la fórmula CKD EPI TFG= <90-60ml/m/1.73sc Leve TFG=< 60-30ml/m/1.73sc Moderada TFG= < 30 ml/min/1.73sc Grave
Capacidad funcional	Cuantitativa continua y ordinal o dicotómica	Medida en METS evauados por ergometría estimación a partir de actividades cotidianas (clínica) unidad: equivalentes metabólicos. Un MET es igual a la tasa metabólica (VO2 de 3.5 ml/kg/min)	Se evaluará: 1 MET demanda metabólica en reposo 2-3 MET comer, vestirse 4 MET subir dos pisos de escaleras. 5-9 MET bailar o correr cortas distancias,. >10 METpartido de futbol, natación, tenis

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula para diferencia de proporciones, se estimó un 8% de demencia en los pacientes con envejecimiento exitoso y un 31% en el grupo de envejecimiento acelerado, delta de 23%, alfa de 95%, poder estadístico del 80%, obteniéndose un total de 117 participantes (50). Se realizó la base de datos en SPSS v27. Se realizó estadística descriptiva, las variables cualitativas se resumieron como frecuencias y porcentajes, las cuantitativas según tipo de distribución evaluado por sesgo, curtosis y Kolmogorov Smirnov, siendo de distribución libre se presentan como mediana y rango intercuartil.

Se calculó la diferencia entre edad cronológica y edad biológica y se realizó una curva ROC para localizar el mejor punto de corte para deterioro cognitivo mayor.

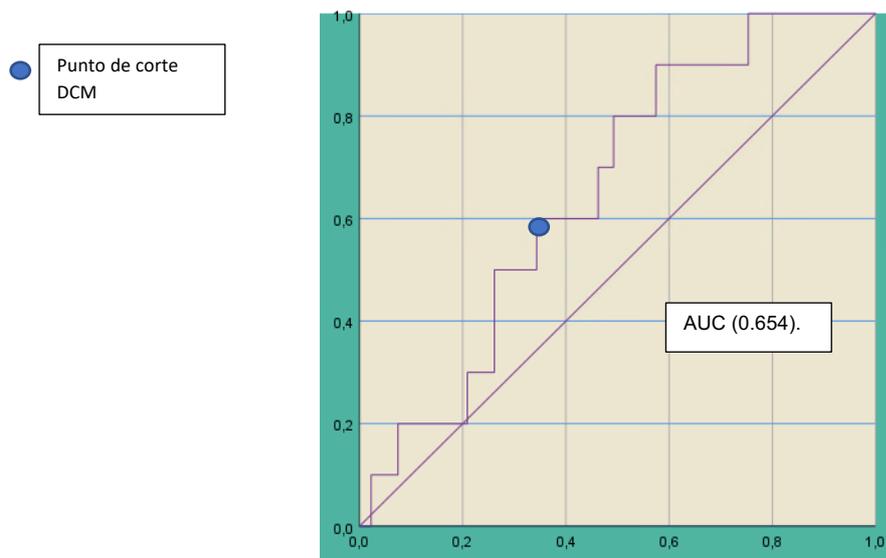


FIGURA 1 CURVA ROC PARA DETERIORO COGNITIVO MAYOR Y EDAD BIOLÓGICA -1

Curva ROC para deterioro cognitivo mayor coordenadas: (sensibilidad = 0.60, 1-especificidad= 0.38), área bajo la curva (0.654), DE .074, P= 0.10, IC 95% (0.509 – 0.800). Se calculó un valor predictivo positivo de 13%, valor predictivo negativo 95%, prevalencia de la enfermedad de 7%, Índice de verosimilitud positiva 1.93, índice de verosimilitud negativa 0.62.

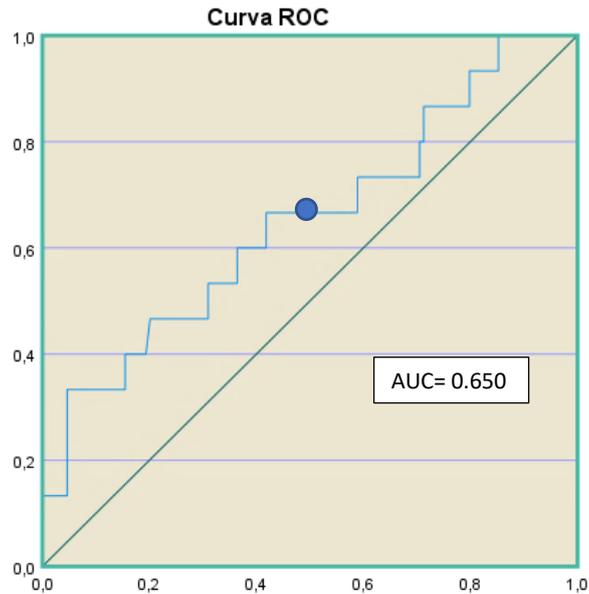


Figura 2. CURVA ROC PARA MORTALIDAD Y EDAD BIOLÓGICA – 1.6

Para el desenlace de mortalidad y demencia se hicieron dos grupos: [envejecimiento saludable = -1 año] y [envejecimiento acelerado = + 1 año]. En la tabla 1 se describen las características basales de la población y como quedaron distribuidas en cada uno de los tipos de envejecimiento. [Tabla 2]

Tabla 2. Características basales vs tipos de envejecimiento n = 144				
N 144	Envejecimiento Exitoso n=79	Envejecimiento Acelerado n=56	Envejecimiento Normal n=9	Valor de P
Edad cronológica	65 (59 – 70.75)	63 (59.5 – 69)	63.5 (60 – 64)	0.126
Sexo				0.029
Mujer	60(75.9%)	25(46.3%)	7(77.8%)	
Hombre	19 (24.1%)	29 (53.7%)	2(22.2%)	
TA sistólica	110 (110 – 120)	120 (110-125)	125 (121.2 – 136.2)	0.018
IMC	26.7 (23.6 – 30.3)	28.2 (25.4 – 31.3)	28.2 (26.6 – 33.9)	0.960
Índice Tabáquico	0 (0-0.25)	0 (0 - 1.2)	0 (0 – 0)	0.015

Consumo de alcohol	10 (13.2%)	10 (19.6%)	1 (11.1%)	0.607
Ocupación				
Ninguna	19(25%)	5(9.6%)	2(22.2%)	0.730
Jubilado	16(21.1%)	16(30.8%)	3(33.3%)	
Pensionado	13(17.1%)	8(15.4%)	3(33.33%)	
Actividad remunerada	28 (36.8%)	23 (44.2%)	1 (11.1%)	
Escolaridad	10 (6.5 – 16)	9 (6 – 13.5)	11 (9 – 13)	0.037
Servicio de salud				
Sin servicio	3(4%)	5(9.6%)	1(11.1%)	0.918
IMSS	26(34.7%)	17(32.7%)	1(11.1%)	
ISSSTE	28(37.3%)	15(28.8%)	5(55.6%)	
Popular	13(17.3%)	10(19.2%)	2(22.2%)	
SEDENA	0	1(1.9%)	0	
Marina	3(4%)	2(3.8%)	0	
Privado	2 (2.7%)	2 (3.8%)	0	
Antecedente cardiovascular	4 (5.3%)	2 (3.8%)	1 (11.1%)	0.803
IAM	3 (3.9%)	0	0	0.145
MACE	7 (8.9%)	3 (5.4%)	3 (33.3%)	0.272
Hipertensión	22 (28.6%)	19 (35.8%)	5 (55.6%)	0.109
Diabetes tipo 2	12 (15.6%)	19 (35.8%)	1 (11.1%)	0.129
Hipotiroidismo	7 (9.2%)	3 (5.7%)	2 (22.2%)	0.687
Otra comorbilidad	34 (44.7%)	24 (45.3%)	5 (55.6%)	0.661

Vitaminas	25 (33.3%)	20 (38.5%)	1 (11.1%)	0.240
Horas de trabajo	0 (0 – 5.75)	5 (0 – 9.5)	0 (0 – 0)	0.06
Días de trabajo	0 (0-3.75)	3 (0-6)	0 (0 – 0)	0.05
Horas por semana	0 (0-20.5)	22 (0 – 52)	0 (0 – 0)	0.082
Horas de sueño	7 (6 – 8)	7 (6 – 7.5)	6.5 (6 – 7.75)	0.857
Medicamento para dormir	8 (10.5%)	3 (5.8%)	0	0.184
Insomnio	26 (34.2%)	24 (46.2%)	2 (22.2%)	0.684
Autopercepción de salud *	90 (80 – 100)	90 (64 – 100)	100 (80 – 100)	0.044
Depresión	1 (0 – 3)	2 (1 – 4)	1 (0.25 – 4.75)	0.127
Ansiedad	2 (1 – 5)	1 (1 – 4)	1 (0 – 8)	0.679
Reloj*	8 (6 – 10)	8 (5 – 10)	8 (6 – 9.75)	0.563
Mini mental	32 (29 – 33.75)	32 (30 – 33)	33 (30 – 34.5)	0.429
Actividad física en años	2 (0 – 4.7)	0 (0 - 2.5)	6.5 (3.2 – 13.2)	0.434
METS	6 (5.25 – 6)	6 (6 – 6)	6 (4.5 – 6)	0.755
Edmonton fragilidad	3 (1 – 4)	3 (2 – 4.5)	2 (1.25 – 2.75)	0.20
Velocidad de marcha	1.40 (1.22 – 1.50)	1.35 (1.22 – 1.50)	1.53 (1.21 – 1.71)	0.517

Dinamómetro der	23 (19 – 26)	24 (20 – 37.5)	21 (17 – 22.7)	0.159
Dinamómetro izq	21 (18 – 26)	22 (18 – 31)	20.5 (17 – 21)	0.267

*IMC: Índice de masa corporal METS: ° Valor de P calculado por Kruskal-Wallis para muestras cuantitativas independientes/° Variables cuantitativas dicotómicas o politómicas p calculada por Chi cuadrada de Tendencia lineal, Resultados en frecuencias y porcentajes * Distribución libre, mediana y rango intercuartil * Rango interdecil*

RESULTADOS

En la Tabla 2 observamos las características basales de la población estudiada en relación con tipo de envejecimiento. El 53% de los individuos con envejecimiento epigenético acelerado fueron hombres con una $p= 0.029$, la tensión arterial sistólica (TAS) tuvo una diferencia significativa entre los tres tipos de envejecimiento, en envejecimiento normal los pacientes tuvieron una media de TAS de 125 mmHg, en el grupo de envejecimiento acelerado tuvieron una media de 120 mm Hg y en el grupo de envejecimiento exitoso TAS media de 110 mmHg. El índice tabáquico fue mayor en el grupo de envejecimiento acelerado vs envejecimiento exitoso con una $p= 0.015$. Menos años de escolaridad se asociaron con el envejecimiento acelerado con una $p= 0.037$. Un mayor número de días de trabajo se relacionaron con envejecimiento acelerado $p=0.06$, las horas de trabajo, no mostraron diferencia significativa, sin embargo, se observa una tendencia. Una mejor autopercepción de salud se asoció con un envejecimiento exitoso con una $p = 0.04$. El resto de las variables quedaron homogéneamente distribuidas en los tres tipos de envejecimiento.

Realizamos una correlación con la prueba Tau de Kendall entre la variable autopercepción de salud y la diferencia entre la edad cronológica y la biológica, resta cuyo resultado es el grado de envejecimiento epigenético. La correlación fue significativa con una P menor a 0.05, unilateral (correlación inversa $-0.125 p = 0.023$).

Encontramos una correlación inversa entre estas dos variables; la lógica nos orienta a pensar que entre mayor autopercepción de salud menor envejecimiento epigenético. Sin embargo, sabemos que por medio de esta prueba no podemos conocer la direccionalidad.

Un hallazgo sobresaliente es la ausencia de correlación entre la autopercepción de salud y la edad cronológica. Tau de Kendall entre autopercepción de salud y la edad cronológica = coeficiente de 0.053, P 0.204 no significativa.

Se realizó una correlación entre autopercepción de salud y mortalidad a 3 años, cuyo resultado fue de - 0.133 con una p significativa 0.041. La correlación entre autopercepción de salud y cáncer fue de -0.148, con p = 0.027. La correlación parcial entre autopercepción de salud y memoria con edad biológica como variable control fue de - 0.141.

Al analizar la variable de alteraciones en la memoria, su correlación más fuerte fue con la edad cronológica y no con la edad biológica, el envejecimiento epigenético, o la autopercepción de salud. Tampoco se encontró correlación con el puntaje de minimal mental ni el puntaje de la prueba del reloj, por lo que en este estudio podemos inferir que la edad cronológica sigue siendo el principal riesgo para presentar alteraciones en la memoria, y que el envejecimiento epigenético calculado por la fórmula de Pheno Age no tiene relación con el deterioro cognitivo.

Posterior a este análisis exploratorio, y al no tener un punto de corte establecido para categorizar envejecimiento acelerado, normal y saludable, realizamos curvas ROC con el fin de encontrar el punto de mayor sensibilidad y especificidad para los distintos desenlaces: deterioro cognitivo (Figura 1) y mortalidad (Figura2). El mejor punto de corte para los tres desenlaces fue de -1 año. Por lo que de acuerdo con estos hallazgos categorizamos la variable de edad epigenética.

Se realizó una variable de puntos perdidos en autopercepción de salud (100- autopercepción de salud) y una variable de velocidad de la marcha (velocidad de la marcha x -1) con el fin de comparar las distintas pruebas en una misma curva ROC, en la que el resultado más grande de cada prueba es el resultado más positivo para cada desenlace.

En la curva ROC de la figura 1, podemos observar que la mejor área bajo la curva fue de la edad biológica – epigenética, con significancia de 0.035. Sin embargo, cabe mencionar que a pesar de que la diferencia (edad cronológica – edad epigenética) y la

autopercepción de salud no obtuvieron un área bajo la curva significativa, son las dos variables que no tocan o cruzan la diagonal de referencia.

Figura 3.- Curva ROC variables de prueba y mortalidad.

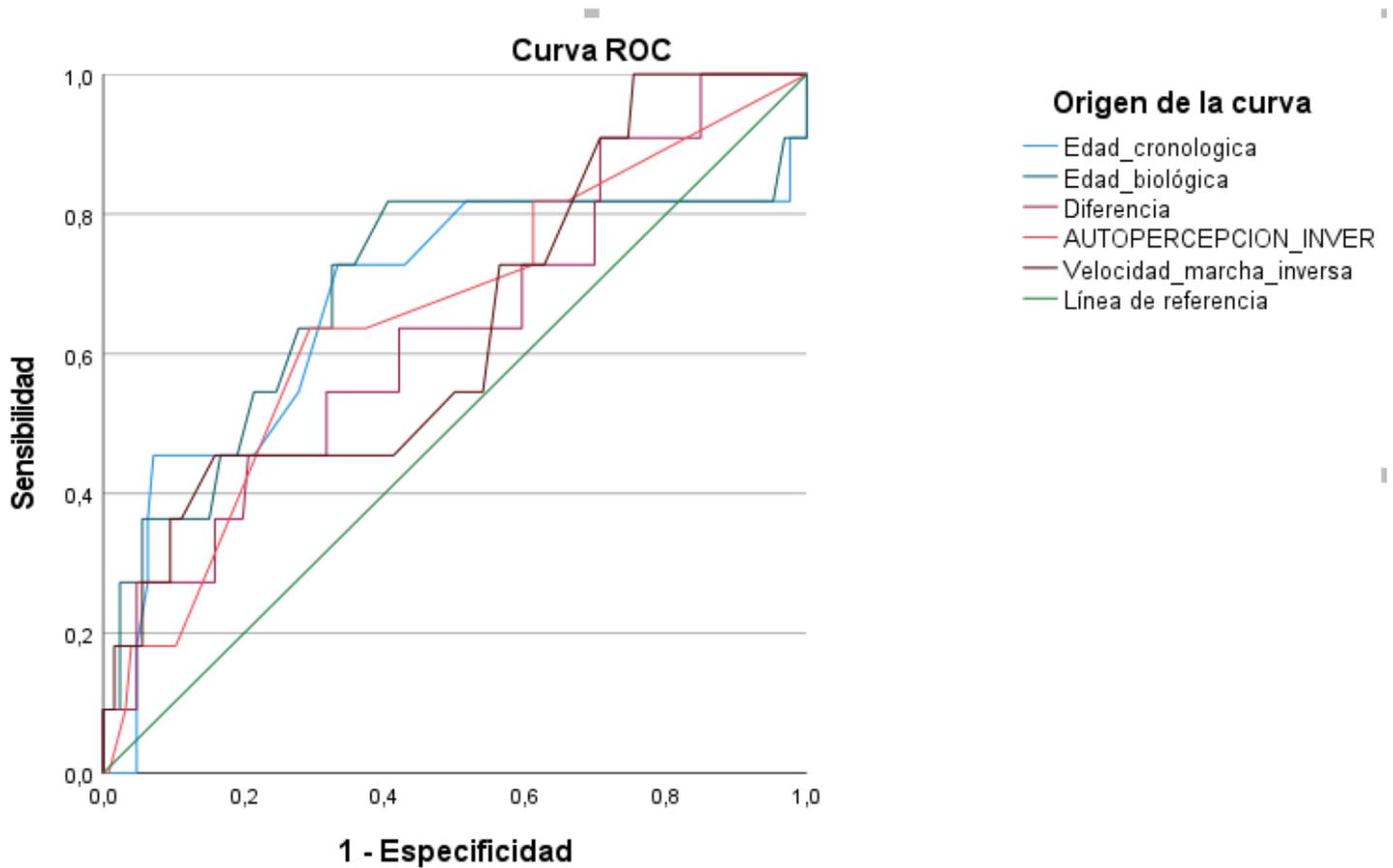


Tabla 3 Variables de prueba para desenlace de mortalidad

Variables Prueba	Área bajo la curva	Significancia	Intervalo de confianza 95%	
Edad cronológica	.674	0.056	0.469	0.879
Edad biológica	.692	0.035	0.488	0.895
Diferencia	.632	0.146	0.455	0.810
Velocidad de la marcha	.641	0.121	0.467	0.816
Autopercepción de salud	.654	0.092	0.477	0.830

Diferencia = edad cronológica - edad biológica

DISCUSIÓN

Estos resultados no descartan que exista una asociación con el grado de metilación del ADN y la cognición, ya que en la literatura el tejido con una correlación más fuerte fue la corteza prefrontal.

Existe una debilidad muy importante en el cálculo de la edad epigenética en relación con el envejecimiento y es que la fórmula contiene logaritmos lineales, de tal forma que, por ejemplo, un nivel de creatinina sérica de 1.3 aumenta la edad epigenética sobre la cronológica en cierta proporción, lo cual es absolutamente plausible. De la misma manera, una menor cifra de creatinina disminuye la edad epigenética.

Sin embargo, la fórmula no considera que en individuos con creatinina de 0.3 mg/dL, es más probable que esta variable refleje una importante pérdida de masa muscular o incluso sarcopenia (ambos marcadores que pudieran considerarse “negativos”), y no de una mejor función renal.

Este mismo hallazgo se observa en otras variables bioquímicas que se utilizan para el cálculo del grado de metilación, tales como leucocitos que, al encontrarse por debajo del límite inferior normal, nos habla de un individuo con una citopenia, más que de un envejecimiento saludable.

Este mismo fenómeno sucede con otras variables como la glucosa. Encontramos sujetos que presentaron niveles tan bajos como 50 mg/dL, hecho que la fórmula interpreta como un valor que disminuye la edad epigenética, pero que en la clínica puede reflejar problemas tan diversos como baja reserva hepática o pancreática para responder al ayuno (condición que era un requisito para la toma de las muestras), el consumo de hipoglucemiantes con vida media prolongada derivado de disfunción renal, un proceso infeccioso concurrente o incluso un tumor neuroendocrino.

En cada una de estas situaciones, lejos estamos de considerar a estos pacientes como envejecimiento exitoso o una edad epigenética menor. Esto se traduce en que, dentro del grupo de envejecimiento saludable, se encuentran pacientes que tienen un mayor riesgo de estar exactamente en el extremo opuesto (envejecimiento acelerado). Esto puede explicar el sorprendente hallazgo de que el punto de corte para envejecimiento

“acelerado”, se encontró en -1. Lo que nos dice que la fórmula sobreestima un envejecimiento saludable o infraestima un envejecimiento epigenético acelerado.

Para próximos estudios, se podría realizar en lugar de un modelo lineal absoluto un modelo con la llamada curva en “J” en donde al atravesar el límite inferior normal, suma años de envejecimiento epigenético.

CONCLUSIÓN

El envejecimiento exitoso / saludable es un constructo multidimensional que involucra variables que van desde áreas humanísticas, biomédicas, celulares hasta cognitivas, que pueden o no tener un núcleo común, y que son consideradas por el paciente en su autoevaluación. En el presente estudio, una mala autopercepción de salud se asoció con un envejecimiento epigenético acelerado y puede predecir mortalidad, cáncer y alteraciones en la memoria a 3 años.

De acuerdo con los hallazgos en la evaluación de la autopercepción de salud, la consideramos una herramienta útil y fácilmente aplicable en el estudio de los pacientes adultos mayores. Asimismo, nuestros resultados apoyan la importancia de considerar variables subjetivas en el momento de evaluar el concepto de envejecimiento exitoso.

Hablando del cálculo de edad epigenética, estamos frente a una herramienta nueva que presagia ser en un futuro inmediato de extrema utilidad. Por ahora nos encontramos en el momento de perfeccionarlo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Según el artículo 17 RLGSMS I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

REFERENCIAS

1. Dementia [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2021 [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68003704>
2. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
3. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2015 · Executive summary [Internet]. Londres, Reino Unido; 2015. [Citado el 15 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/worldalzheimerreport2015summary.pdf>
4. Alzheimer's Association Report. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2020;16:391–460.
5. Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007 Feb-Mar;22(1):48-56.
6. Belsky WD, Caspi A, Cohen HJ, Kraus WE, Ramrakha S, Poulton R, Moffitt E. Impact of early personal-history characteristics on the Pace of Aging: implications for clinical trials of therapies to slow aging and extend healthspan. *Aging Cell.* 2017;16:644-651.
7. Richardson B. Impact of aging on DNA methylation. *Ageing Res Rev.* 2003; 2:245–261.
8. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature.* 2007;447:430-440.
9. Harlid X, Xu Z, Panduri V, Sandler DP, Taylor JA. CpG sites associated with cigarette smoking: analysis of epigenome-wide data from the Sisters Study. *Environ Health Perspect* 2014;122:673-678.
10. Hovarth S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115. Erratum in: *Genome Biol.* 2015;16:96.
11. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, Hou L, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2019 Jan 21;11(2):303-327.
12. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell.* 2013 Jan 24;49(2):359-367.
13. Levine ME, Lu AT, Auach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging.* 2018; 10 (4):573-91
14. Chen BH, Marioni RE, Colicino E, Peters MJ, Ward-Caviness CK, Psar PC, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging.* 2016;8(9):1844-1859

15. Maioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 2015;16(1):25.
16. Hovarth S, Pirazzini C, Bacalini MG, Gentilini D, DiBlasio AM, Dellendonno M, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semisupercentenarians and their offspring. *Aging.* 2015;7(12):1159-1170.
17. Christiansen L, Lenart A, Tan Q, Vaupel JW, Aviv A, McGue M, Christensen K. DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study. *Aging Cell.* 2016 Feb;15(1):149-54.
18. Diebel LWM, Rockwood K. Determination of Biological Age: Geriatric Assessment vs Biological Biomarkers. *Curr Oncol Rep.* 2021 Jul 16;23(9):104.
19. Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, Terracciano A. An older subjective age is related to accelerated epigenetic aging. *Psychol Aging.* 2021 Sep;36(6):767-772.
20. E, Chan M. Happy People Live Longer: Subjective Well-Being Contributes to Health and Longevity. *Appl. Psychol. Health Well-Being.* 2011;3(1):1-43.
21. Zhu J, Wang F, Shi L, Cai H, Zheng Y, Zheng W, et al. Accelerated aging in breast cancer survivors and its association with mortality and cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Apr;180(2):449-459.
22. Ma T, Gao B. The Association of Social Capital and Self-Rated Health Between Urban Residents and Urbanized Rural Residents in Southwest China. *Front Public Health.* 2021 Aug 25;9:718793.
23. Ferraro KF, Yu Y. Body weight and self-ratings of health. *J Health Soc Behav.* 1995 Sep;36(3):274-84.
24. Benyamini Y, Idler EL, Leventhal H, Leventhal EA. Positive affect and function as influences on self-assessments of health: expanding our view beyond illness and disability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2000 Mar;55(2):P107-16.
25. Croyle RT, Uretsky MB. Effects of mood on self-appraisal of health status. *Health Psychol.* 1987;6(3):239-53.
26. McCullough ME, Laurenceau JP. Gender and the natural history of self-rated health: a 59-year longitudinal study. *Health Psychol.* 2004 Nov;23(6):651-5.
27. Wuorela M, Lavonius S, Salminen M, Vahlberg T, Viitanen M, Viikari L. Self-rated health and objective health status as predictors of all-cause mortality among older people: a prospective study with a 5-, 10-, and 27-year follow-up. *BMC Geriatr.* 2020 Mar 30;20(1):120.
28. Idler EL, Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav.* 1997 Mar;38(1):21-37.
29. Müters S, Lampert T, Maschewsky-Schneider U. Subjektive Gesundheit als Prädiktor für Mortalität [Subjective health as predictor for mortality]. *Gesundheitswesen.* 2005 Feb;67(2):129-36.
30. Li X, Ploner A, Wang Y, Magnusson PK, Reynolds C, Finkel D, Pedersen NL, Jylhävä J, Hägg S. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife.* 2020 Feb 11;9:e51507.
31. Christiansen L, Lenart A, Tan Q, Vaupel JW, Aviv A, McGue M, Christensen K. DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study. *Aging Cell.* 2016 Feb;15(1):149-54.
32. Yaskolka Meir A, Keller M, Bernhart SH, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Schwarzfuchs D, Shelef I, Gepner Y, Li J, Lin Y, Blüher M, Ceglarek U, Stumvoll M, Stadler PF, Stampfer MJ, Kovacs P, Liang L, Shai I. Lifestyle weight-loss intervention may attenuate methylation aging: the CENTRAL MRI randomized controlled trial. *Clin Epigenetics.* 2021 Mar 4;13(1):48.
33. Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, Terracciano A. Subjective age and informant-rated cognition and function: A prospective study. *Psychol Aging.* 2021 May;36(3):338-343.
34. Markus et al.

35. Foster L, Walker A. Active and successful aging: a European policy perspective. *Gerontologist*. 2015 Feb;55(1):83-90.
36. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. *The Gerontologist*. 1997;37(4):433-440.
37. Chapman. Theorizing about aging well: constructing a narrative. *Can J Aging*. 2005;24(1):8-18.
38. Ageing: Healthy ageing and functional ability [Internet]. Consejo General de Población. [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/ageing-healthy-ageing-and-functional-ability>
39. Nyström MBT, Sörman DE, Kormi-Nouri R, Rönnlund M. To what extent is subjective well-being in late adulthood related to subjective and objective memory functioning? Five-year cross-lagged panel analyses. *Aging Ment Health*. 2019 Jan;23(1):92-99.
40. Ageing and health [Internet]. World Health Organization. [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
41. Proyecciones de la población de México y de la entidades federativas [Internet]. Comisión Nacional de Población. [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/390824/Infograf_a_Proyecciones_de_la_poblaci_n_de_M_xico.pdf
42. World report on disability 2011. [Internet] World Health Organization. [citado 15 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/world-report-on-disability>
43. Fransquet PD, Lacaze P, Saffery R, McNeil J, Woods R, Ryan J. Blood DNA methylation as a potential biomarker of dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement*. 2018 Jan;14(1):81-103.
44. *Nature* 2014
45. McKinney BC, Lin CW, Rahman T, Oh H, Lewis DA, Tseng G, Sibille E. DNA methylation in the human frontal cortex reveals a putative mechanism for age-by-disease interactions. *Transl Psychiatry*. 2019 Jan 29;9(1):39.
46. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9. doi: 10.1093/ageing/af1041. Epub 2006 Jun 6. PMID: 16757522; PMCID: PMC5955195.
47. Lobo A, Saz P, Marcos G, GZEMPP, PG, editores. *El Estudio Zaragoza. Demencia y depresión en la población general geriátrica*. Barcelona: Masson, 1997.
48. Thalmann B, Monsch AU, ErminiFünfschilling D. Improved screening for dementia: combining the clock drawing test and the Mini-Mental State Examination. Conferencia presentada en «The 4th International Nice/Springfield Alzheimer Symposium». Niza, 10-14 abril de 1996
49. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación en el test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 1999;28:648-55
50. Juan O. Talavera, Rodolfo Rivas-Ruiz, Laura Paola Bernal-Rosales, Lino Palacios-Cruz, Tamaño de muestra, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (3): 289-294