






La longevidad máxima humana: evolución conceptual desde la curva poblacional hasta los modelos multiómicos

Maximum human longevity: conceptual evolution from the population curve to multiomic models

Jenny-Andrea Rodríguez-Carrillo^{1*} , Yelena Montoya-Rodríguez² , Helena Groot¹ 

¹Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

²Departamento de Antropología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

Recibido: 23 febrero 2026

Aceptado: 12 marzo 2026

Publicado: 09 abril 2026

*Correspondencia: Jenny Andrea Rodríguez-Carrillo. ja.rodriguez2@uniandes.edu.co

Resumen

Introducción: La longevidad máxima humana (LMH) ha sido redefinida por nuevos hallazgos y por cambios en los instrumentos de medición y los marcos explicativos. Como resultado, el campo ha oscilado entre enfoques poblacionales, experimentales, genéticos y multiómicos, cada uno con alcances y limitaciones.

Objetivo: Construir una genealogía crítica de la LMH, describiendo cómo ha cambiado la pregunta científica, qué supuestos sostienen cada paradigma y qué limitaciones epistemológicas introduce cada enfoque.


Metodología: Revisión narrativa basada en literatura seminal, orientada a analizar la evolución conceptual y metodológica del estudio de la longevidad máxima humana. Los trabajos se organizaron por líneas de investigación según el objeto de estudio (población, organismo modelo, cohorte humana, sistema multiómico) y tipo de evidencia privilegiada (descriptiva, experimental, asociativa, predictiva o causal-inferencial).

Resultados: La evidencia se clasificó en cuatro paradigmas. Primero, estadística vital y biodemografía, que representa la LMH como dato medible y dependiente de validación. Segundo, modelos animales, que demostraron la plasticidad del envejecimiento bajo intervención con reducción de complejidad biológica. Tercero, cohortes poblacionales, donde la LMH se interpreta como excepción hereditaria. Cuarto, biología de sistemas multiómicos, que plantea la longevidad como integridad de redes metabólicas y propone migrar de predicción a inferencia causal. Cada sección expone la pregunta dominante, sus aportes y limitaciones. Finalmente, cohortes latinoamericanas con poblaciones admixtas y producción de datos genómicos introducen un problema de validez externa al evaluar si los modelos construidos en poblaciones homogéneas describen un fenómeno universal o dependiente de la historia poblacional.

Med 2026; 48(1): 121-129

<https://doi.org/10.56050/RM-48-1-14>

www.revistamedicina.net

© 2026 Los autores. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia **Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0)**. Publicado con  en nombre de Academia Nacional de Medicina de Colombia.

Conclusiones: La LMH no avanzó por sustitución de teorías, sino por reencuadres metodológicos sucesivos. El desafío actual consiste en integrar demografía del extremo, medición multiómica y diseños con pretensión causal. Esto busca evitar que la LMH se reduzca a correlaciones en sobrevivientes o a artefactos de validación.

Palabras clave: Centenarios. Envejecimiento. Biomarcadores. Longevidad máxima humana.

Abstract

Introduction: Human maximum longevity (HML) has been redefined by new findings and by changes in measurement instruments and explanatory frameworks. As a result, the field has oscillated among population, experimental, genetic, and multiomic approaches, each with specific scope and limitations.

Objective: To construct a critical genealogy of HML, describing how the scientific question has evolved, which assumptions sustain each school, and which epistemological limitations each approach introduces.

Methodology: Narrative review based on seminal literature, aimed at analyzing the conceptual and methodological evolution of research on human maximum longevity. Studies were organized by research lines according to object of study (population, model organism, human cohort, multiomic system) and type of evidence privileged (descriptive, experimental, associative, predictive, or causal inference).

Results: Evidence was classified into four paradigms. First, vital statistics and biodemography, which represent HML as a measurable datum dependent on validation. Second, animal models, where the plasticity of aging under intervention was demonstrated with reduction of biological complexity. Third, population cohorts, where HML is interpreted as a hereditary exception. Fourth, multiomic systems biology, which conceptualizes longevity as the integrity of metabolic networks and proposes a shift from prediction toward causal inference. Each section presents the dominant question, its contributions, and its limitations. Latin American cohorts with admixed populations and emerging genomic data introduce a problem of external validity by allowing evaluation of whether models developed in homogeneous populations describe a universal phenomenon or one dependent on population history.

Conclusions: HML has advanced not through replacement of theories but through successive methodological reframings. The current challenge is to integrate the demography of the extreme, multiomic measurement, and designs with causal intent. This aims to prevent HML from being reduced to correlations in survivors or to artifacts of validation.

Keywords: Aging. Maximum human longevity. Centenarians. Biomarkers.

Introducción

La longevidad máxima humana (LMH), entendida como la supervivencia en edades extremas y su frontera demográfica, no ha sido un objeto de estudio estable. Para estudiar lo que hoy conocemos como centenario, supercentenario o supervivencia extrema, fue necesario desarrollar infraestructura para registrarlo, validarlo y compararlo. La historia del campo refleja cambios en la

pregunta científica producidos por descubrimientos que redefinieron qué se consideró explicable, qué se aceptó como evidencia y qué técnicas delimitaron el fenómeno.

Este artículo presenta una revisión narrativa basada en literatura seminal que examina la evolución conceptual y metodológica del estudio de la longevidad máxima humana. Se seleccionaron obras seminales y artículos representativos de debates

metodológicos en cuatro áreas: demografía y biodemografía del extremo, biogerontología experimental, epidemiología genética de la longevidad excepcional y biología de sistemas multiómicos.

El manuscrito analiza la relación entre la pregunta científica dominante, los instrumentos de observación o intervención y las limitaciones epistemológicas asociadas. Se examinaron 50 fuentes, que incluyen textos fundacionales de la medición de la mortalidad, desarrollos teóricos y experimentales sobre envejecimiento, estudios genéticos y epidemiológicos en centenarios, propuestas multiómicas contemporáneas y la incorporación reciente de cohortes latinoamericanas. A partir de esta revisión, se propone una clasificación de paradigmas y sus contribuciones al estudio de la LMH.

Estadística vital y biodemografía

Durante el siglo XVII, el primer reto al que se enfrentó la comprensión del fenómeno de edades extremas fue traducir historias, relatos y documentos en datos analizables. Los registros de nacimientos y defunciones fueron los principales instrumentos. Trabajos como los de Graunt¹, en 1662, extrajeron regularidades de listas de mortalidad en Londres. También Halley², en 1693, construyó tablas de vida con implicaciones actuariales. En este enfoque, el individuo dejó de ser la unidad explicativa y se convirtió en un caso dentro de una regularidad agregada. Esta interpretación no explica mecanismos, pero estabilizó el objeto, por lo que vivir más allá de lo común se convirtió en el extremo de una curva estadística.

Gompertz³ fue pionero en formular una función de riesgo para la mortalidad adulta. Makeham⁴ añadió a esa función un componente no dependiente de la edad. Ambos, en 1825, establecieron un lenguaje que interpretó el envejecimiento como estructura del riesgo de mortalidad. Así, la LMH pasó a ser una pregunta demográfica legítima: ¿qué ocurre con la cola de la distribución?, ¿qué tan rápido cae?, ¿se desacelera o mantiene su pendiente?

Sin embargo, en edades extremas, el mal registro (documental o personal) puede convertirse en el fenómeno mismo. Por ejemplo, para la supuesta longevidad excepcional en Vilcabamba (Ecuador) en las décadas de 1970 y 1980, se demostró exageración de edad y falta de evidencia⁵. Por ello, para el estudio de supercentenarios y semisupercentenarios (humanos que han vivido entre 105 y 109 años)^{6,7}, se desarrollaron sistemas de verificación como el Gerontology Research Group (1990), la Human Mortality Database (2002) y la International Database on Longevity (2002).

Pero el comportamiento de la mortalidad en edades avanzadas obligó a refinar el modelo Gompertz-Makeham. La desaceleración del patrón de mortalidad a edades mayores, descrita por Horiuchi y Wilmoth, mostró que extrapolar mecánicamente Gompertz resultaba insuficiente en el extremo⁸. Para los investigadores, la heterogeneidad no observada podía ser explicada por un sesgo en la supervivencia. A su vez, el modelo FRAIL (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight)⁹ formalizó que, aun con envejecimiento individual similar, la selección progresiva de individuos más robustos puede alterar la curva poblacional observada, especialmente en edades avanzadas.

Este enfoque estadístico se preguntó por el riesgo de mortalidad asociado con el envejecimiento e hizo visible la LMH como objeto demográfico cuantificable. Su limitación epistemológica fue tratar el organismo como caja negra, describir regularidades sin preguntarse por su mecanismo y depender del registro histórico no verificado. Una vez la longevidad extrema fue visible como distribución, la pregunta científica se desplazó hacia sus mecanismos y determinantes.

Modelos animales y plasticidad

Para entender los mecanismos de la longevidad, la segunda etapa apostó por convertir el envejecimiento en algo manipulable. El experimento clásico de McCay sobre restricción calórica mostró que el curso de vida puede modificarse en roedores. Esta

noción de plasticidad desafió la idea del envejecimiento como temporizador fijo¹⁰. En su desarrollo, Medawar replanteó el envejecimiento en términos de fuerza decreciente de selección natural con la edad¹¹; Williams introdujo la pleiotropía antagonista como economía evolutiva de costos tardíos¹²; Hamilton formalizó la relación entre selección y senescencia¹³; Kirkwood propuso el soma desechable como teoría de asignación entre reproducción y mantenimiento¹⁴ y Harman propuso el daño por radicales libres como explicación general del deterioro¹⁵. Estas teorías constituyeron la base de la escuela estocástica, según la cual la evolución tolera, o incluso favorece, compromisos que producen deterioro tardío.

En paralelo, la escuela determinista ofreció herramientas para la medición del envejecimiento. El límite replicativo descrito por Hayflick y Moorhead mostró restricciones intrínsecas de proliferación celular vinculadas a senescencia¹⁶. La telomerasa, identificada por Greider y Blackburn, junto con el acortamiento telomérico observado en fibroblastos humanos, ofreció un mecanismo concreto de desgaste replicativo y regulación de proliferación^{17,18}. Estos descubrimientos desplazaron el campo hacia objetos medibles y potencialmente intervenibles a nivel celular.

En las décadas de los noventa y los dos mil, la pregunta se reorganizó alrededor de vías conservadas y mutantes longevos. Kenyon y colaboradores mostraron que una mutación en *C. elegans* podía duplicar la vida¹⁹. Entonces, el envejecimiento se conceptualizó como regulado por nodos genéticos, no solo como una acumulación pasiva de daño. En levadura, se probó que TOR y Sch9 establecían la conexión entre los nutrientes, el crecimiento y la longevidad, explicando el puente entre restricción calórica y señalización celular²⁰, lo que le valió a Ohsumi su Nobel del 2016. El efecto de la rapamicina en ratones, administrada incluso en etapas tardías, reforzó la hipótesis sobre la posible manipulación de la vía mTOR con una intervención farmacológica en humanos²¹.

No obstante, la limitación de estos supuestos se hizo evidente al aumentar la complejidad biológica. En primates, los estudios de restricción calórica mostraron resultados heterogéneos. Un estudio reportó beneficios en mortalidad y enfermedad²², y otro solo identificó beneficios metabólicos y funcionales²³. Estos hallazgos confirmaron que la expresión de la plasticidad depende del contexto biológico.

Este enfoque indagó sobre el mecanismo causal del envejecimiento. Empezó a comprender la plasticidad, entregando evidencia experimental, y propuso la intervención en humanos. Pero su limitación fue el reduccionismo del modelo, porque, aunque ganó claridad causal, ignoró la heterogeneidad humana, la historia de vida, la exposición y la selección. Al demostrarse que los datos de laboratorio no eran plenamente escalables a humanos, la pregunta se desplazó a quienes encarnan la supervivencia extrema en el mundo real: los centenarios y supercentenarios.

Genética de los centenarios

La tercera etapa investigó la LMH como excepción y cuestionó por qué algunos llegan más allá de lo esperable. En medicina y salud pública, la hipótesis de compresión de morbilidad reorientó el objetivo de vivir más años hacia vivir con menos discapacidad durante más tiempo²⁴. En ese marco, los centenarios adquirieron relevancia no solo por su edad, sino por cómo distribuyen enfermedad, fragilidad y funcionalidad en el tiempo.

La genómica conectó la supervivencia extrema con loci asociados. Schächter y colaboradores reportaron asociaciones con APOE y ACE en LMH, articulando el envejecimiento con riesgo cardiovascular y neurodegenerativo²⁵. Adicionalmente, FOXO3A se consolidó como señal replicable en longevidad, primero en poblaciones específicas y luego en replicaciones en otras cohortes, lo que reforzó el enlace entre la longevidad y las vías conservadas de respuesta a estrés y señalización^{26,27}. Tras múltiples cohortes, se evidenció que no existe el *gen de la longevidad*. En consecuencia, Sebastiani y colaboradores propusieron

firmas genéticas de longevidad excepcional²⁹, y aplicaron metaanálisis GWAS para identificar loci asociados a supervivencia más allá de 90 años. Esto consolidó la idea de arquitectura poligénica con efectos modestos para explicar la LMH^{30,31}.

En el estudio de cohortes, la heterogeneidad fenotípica de centenarios se ha vuelto un dato crítico para interpretar asociaciones. Evert y colaboradores propusieron perfiles de morbilidad en centenarios: sobrevivientes, demoradores y escapistas²⁸. Estas categorías diferencian a quienes lograron vivir muchos años a pesar de haber padecido enfermedades, a quienes aplazaron la aparición de las enfermedades y a quienes alcanzaron los 100 años sin afecciones graves. Esto sugiere que llegar a 100 años puede ser el resultado de rutas distintas²⁸. Esta heterogeneidad complejiza el hallazgo de firmas genéticas. La LMH puede depender de resistencia a ciertas patologías, de tolerancia al daño, compensación funcional, redes de cuidado y control del entorno durante la vida.

Los centenarios han reactivado el debate sobre el límite máximo de la vida humana. Dong, Milholland y Vijg expusieron evidencia compatible con un límite en la longevidad humana³². En contraste, Rootzén y Zholid respondieron desde la teoría de extremos, que propone que la vida puede ser ilimitada, en principio, aunque con probabilidades muy bajas³³. Por su parte, Barbi y colaboradores reportaron una meseta de mortalidad en edades extremas en cohortes verificadas de Italia³⁴. Esta controversia ilustra que, incluso con métodos sofisticados, el extremo sigue siendo un espacio donde el modelo estadístico, la validación y la definición del objeto no influyen en la conclusión.

En centenarios cognitivamente sanos se observa una forma contemporánea de poliriesgo con interpretación biológica. Tesi y colaboradores, en 2024, analizaron la resiliencia genética frente a Alzheimer en centenarios cognitivamente sanos (escapistas). Encontraron enriquecimiento de alelos protectores, con señal en genes vinculados a los sistemas endolisosomal e inmune, y una disminución marcada del

puntaje de riesgo poligénico comparado con casos de Alzheimer y controles³⁵. Estos resultados sugieren que el interés puede centrarse en el sistema biológico al que apunta el patrón genético y su relación con trayectorias clínicas.

Este paradigma examina las características biológicas y hereditarias de quienes alcanzan la excepción. Ha producido ciertas asociaciones replicables y empieza a relacionar la longevidad con resiliencia/resistencia a la enfermedad. Pero tiene dificultad para contrastar los datos contra controles eficientes, y mantiene el sesgo que produce la falta de clasificación adecuada del centenario. Esto genera el riesgo de confundir la señal causal con variantes asociadas a otros fenotipos complementarios. A ello se suman los altos costos de los estudios poblacionales que han ofrecido resultados limitados. Estas condiciones han dado lugar a la transición actual. Dado que los efectos genéticos son pequeños, el fenotipo es heterogéneo y el extremo depende de múltiples sistemas. El objeto se ha desplazado de genes aislados a estados sistémicos integrados.

Multiómica y modelos: ¿correlación o causalidad?

La biología de sistemas y la multiómica estudian procesos interdependientes, no una causa singular. El marco conceptual de *hallmarks of aging* propone simplificar la complejidad del envejecimiento en 9 (2013) y ahora 12 (2023) procesos medibles y modificables. En estos se incluyen inestabilidad genómica, pérdida de proteostasis, alteraciones epigenéticas, senescencia celular y comunicación intercelular deteriorada³⁶. En este marco, la gerociencia, disciplina en desarrollo desde 2013, considera el envejecimiento como causa o factor de riesgo común de múltiples enfermedades crónicas³⁷. Y, más importante aún, establece el envejecimiento como diana unificadora de prevención y tratamiento³⁷.

En concordancia con este nuevo marco, los relojes epigenéticos surgieron como una tecnología de medición de edad biológica. Inicialmente, Horvath, en 2013, desarrolló un reloj multitejido

basado en metilación del ADN³⁸. El mismo año, Hannum y colaboradores optimizaron el modelo para sangre³⁹. Estos y otros biomarcadores se usaron para estimar la edad biológica y su vínculo con la salud, el riesgo y la mortalidad, lo que subrayó la importancia de la validación longitudinal⁴⁰. En la segunda generación, modelos como PhenoAge y GrimAge se orientaron explícitamente a desenlaces, entrenándose sobre variables relacionadas con salud y mortalidad^{41,42}. Por su lado, DunedinPACE desplazó el foco hacia la velocidad del envejecimiento, agregando la tasa de envejecimiento a los parámetros de evaluación⁴³. En conjunto, estas herramientas plantearon que la LMH podría responder a trayectorias de envejecimiento más lento o de mayor resiliencia sistémica.

Sin embargo, la capacidad predictiva de los relojes no implica explicación. Un reloj puede predecir mortalidad sin decir qué intervenir, y una firma multiómica puede ser consecuencia, no causa, de un fenotipo. Por eso, la discusión contemporánea se ha desplazado hacia modelos y biomarcadores con orientación causal-inferencial. Un ejemplo reciente es el marco de relojes enriquecidos con causalidad propuesto por Ying y colaboradores, que, mediante *epigenomic Mendelian randomization* (MR), identifica CpGs con vínculo causal con rasgos relacionados con envejecimiento⁴⁴. Esta investigación desarrolló modelos como CausAge, DamAge y AdaptAge, y separó los cambios dañinos de los adaptativos, mostrando asociaciones diferenciales con mortalidad e intervenciones de corto plazo. Esto ha permitido pasar de biomarcadores puramente correlacionales a biomarcadores que, al menos en principio, se alinean mejor con la causalidad.

La aplicación de datos multiómicos incluye modelos integrativos que buscan mecanismos en redes metabólicas, de señalización o de regulación. Un ejemplo útil es el trabajo de Angarita-Rodríguez y colaboradores, que reconstruye y mejora un modelo metabólico a escala genómica de astrocitos⁴⁵. Este modelo integra datos genómicos, transcritómicos y proteómicos para mejorar la predicción y generar hipótesis mecanicistas sobre procesos

de neurodegeneración⁴⁵. Esta integración conecta datos y estructuras de red con predicciones ante estímulos, lo que permite plantear hipótesis sobre sistemas de regulación biológica.

Esta nueva ola se centra en perfiles y modelos que capturen la integridad sistémica y expliquen las variaciones observadas en envejecimiento, salud y supervivencia. Su interés por la causalidad ha permitido integrar capas de datos y producir medidas comparables. Además, retoma los resultados prometedores de los enfoques previamente explorados. Su limitación, sin embargo, es la abundancia de correlaciones y el desafío de generalización, puesto que modelos entrenados en una población o contexto pueden fallar en otros por diferencias de ancestría, exposiciones y estructura social.

América Latina como caso contemporáneo

Si bien los aportes de los distintos paradigmas al campo son evidentes, es necesario discutir si estos avances describen un fenómeno universal o dependen de las poblaciones evaluadas, mayoritariamente en el norte global (Europa y Norteamérica) y Asia. Casos como el latinoamericano ofrecen un laboratorio natural de transición demográfica acelerada, desigualdades persistentes y alta diversidad genética por *admixture*, condiciones que desafían los patrones demográficos observados de LMH. En Brasil, Nepomuceno y Turra estimaron la población de centenarios a lo largo del siglo XX. Su investigación discute la sobreenumeración y la necesidad de métodos indirectos para reconstruir la magnitud plausible del fenómeno, precisamente porque el extremo se amplifica por los errores de registro detectados⁴⁶.

Por otro lado, el proyecto ELSI-Brazil establece una plataforma nacional longitudinal representativa del envejecimiento, útil para conectar trayectorias de vida, funcionalidad y contexto social a lo largo del tiempo⁴⁷. Asimismo, el estudio longitudinal de supercentenarios brasileños descrito por Mateus y colaboradores incluye más de 100 centenarios

(entre ellos 20 supercentenarios validados) con contextos sociales, culturales y ambientales heterogéneos. Algunos de los participantes fueron la Hermana Inah, legitimada como la persona más longeva del mundo hasta su fallecimiento en 2025 a los 116 años, así como dos de los hombres vivos más longevos del mundo⁴⁸. Esta cohorte fue secuenciada por exoma completo (WES) y sus datos genómicos se depositaron en repositorios científicos con acceso controlado. Estos resultados pueden interpretarse con los datos recogidos por la plataforma ELSI-Brazil⁴⁸.

En Colombia, la cohorte COOLCEN ha producido descripciones clínicas y sociodemográficas sistemáticas de centenarios y se encuentra en transición hacia la incorporación de secuenciación genómica, con la expectativa de articular investigación biológica con sistemas de salud⁴⁹. En México, los estudios de centenarios en grandes ciudades han permitido estabilizar la caracterización clínica y demográfica del fenómeno⁵⁰, aunque aún sin integración genómica.

Estos avances constituyen una ruta de trabajo: primero la identificación y validación del fenómeno, luego la construcción de cohortes comparables y, finalmente, la producción de datos moleculares. Este esfuerzo regional provee datos poblacionales de envejecimiento extremo bajo condiciones de *admixture* y trayectorias sociales heterogéneas, permitiendo dialogar con cohortes internacionales y entrenar modelos multiómicos sin depender de poblaciones europeas. En este sentido, las cohortes latinoamericanas no solo amplían la evidencia disponible, sino que permiten evaluar la validez externa de modelos de longevidad desarrollados en poblaciones más homogéneas y explorar cómo la diversidad genética y social modifica las trayectorias del envejecimiento extremo.

Discusión y conclusiones

La genealogía de la longevidad máxima humana permite ver que el campo avanzó por reencuadres metodológicos, no por una teoría única. La

estadística vital y la biodemografía hicieron visible el fenómeno, y mostraron que la cola exige validación. Los modelos animales demostraron plasticidad y abrieron el horizonte de intervención, aunque redujeron complejidad. Los estudios de centenarios produjeron señales replicables, aunque sometidas a selección y sesgo de supervivencia.

La multiómica y la biología de sistemas han aportado integración y predicción, pero enfrentan el problema de la correlación. Algunas propuestas intentan enriquecer biomarcadores con información causal, así como modelos multiómicos orientados a redes y mecanismos. Se recalca que ninguno de los paradigmas se encuentra obsoleto y sus principios siguen siendo aplicados. Esta revisión muestra en qué divergen estos enfoques y los reencuadres metodológicos que originaron nuevas aproximaciones.

En términos de limitaciones, la longevidad máxima humana depende de las técnicas de estabilización validadas por cada paradigma. Además, el estudio de centenarios exige diseños que desafían metodologías dependientes de controles. El campo comienza a exigir mecanismos y causalidad, más que predicción. Esto es visible en relojes con pretensión causal-inferencial y en modelos multiómicos que integran estructura de red y datos.

En este contexto, la aparición de cohortes latinoamericanas de longevidad excepcional introduce una nueva fase de estabilización empírica del objeto. La incorporación de poblaciones con historias demográficas y sociales heterogéneas, junto con la producción emergente de datos genómicos y longitudinales, proporciona casos adicionales y pone a prueba los modelos construidos previamente en contextos más uniformes.

Así, la longevidad máxima humana ha pasado de ser un fenómeno observado en nichos poblacionales específicos a evaluarse como un proceso biológico bajo variación histórica y social, condición necesaria para avanzar desde asociaciones robustas hacia explicaciones mecanicistas.

Financiación

No se recibió financiación para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Contribución de autoría

Jenny Andrea Rodríguez Carrillo: Redacción - borrador inicial, Redacción - revisión y edición, Análisis formal, Conceptualización, Recopilación de datos

Yelena Montoya Rodríguez: Redacción - revisión y edición, Metodología, Conceptualización, Análisis formal

Helena Groot: Conceptualización, Supervisión, Redacción - revisión y edición

Conflictos de interés

Las autoras declaran que no hay ningún conflicto de interés comercial o financiero para esta investigación.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Uso de la IA *Consensus* para buscar la literatura seminal y primeras menciones de términos en literatura de manera sistemática.

Referencias

1. Graunt J. Natural and Political Observations Mentioned in a Following Index, and Made upon the Bills of Mortality. London: Tho. Roycroft; 1662.
2. Halley E. An estimate of the degrees of the mortality of mankind, drawn from curious tables of the births and funerals at the city of Breslaw. *Philos Trans R Soc Lond.* 1693;17:596-610.
3. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philos Trans R Soc Lond.* 1825;115:513-583.
4. Makeham WM. On the law of mortality. *J Inst Actuaries.* 1867;13(6):325-358.
5. Mazess RB, Forman SH. Longevity and age exaggeration in Vilcabamba, Ecuador. *J Gerontol.* 1979;34(1):94-98.
6. Poulain M. On the age validation of supercentenarians. In: Maier H, Gampe J, Jeune B, Robine JM, Vaupel JW, editors. *Supercentenarians.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 3-30.
7. Cournil A. The International Database on Longevity: structure and contents. In: Maier H, Gampe J, Jeune B, Robine JM, Vaupel JW, editors. *Supercentenarians.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010. p. 31-40.
8. Horiuchi S, Wilmoth JR. Deceleration in the age pattern of mortality at older ages. *Demography.* 1998;35(4):391-412.
9. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography.* 1979;16(3):439-454.
10. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr.* 1935;10(1):63-79.
11. Medawar PB. *An Unsolved Problem of Biology.* London: H.K. Lewis; 1952.
12. Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution.* 1957;11(4):398-411.
13. Hamilton WD. The moulding of senescence by natural selection. *J Theor Biol.* 1966;12(1):12-45.
14. Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature.* 1977;270(5635):301-304.
15. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
16. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621.
17. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell.* 1985;43(2 Pt 1):405-413.
18. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature.* 1990;345(6274):458-460.
19. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature.* 1993;366(6454):461-464.
20. Kaeberlein M, Powers RW 3rd, Steffen KK, et al. Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients. *Science.* 2005;310(5751):1193-1196.
21. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 2009;460(7253):392-395.
22. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325(5937):201-204.
23. Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature.* 2012;489(7415):318-321.
24. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med.* 1980;303(3):130-135.
25. Schächter F, Faure-Delanef L, Guénot F, et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet.* 1994;6(1):29-32.
26. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(37):13987-13992.
27. Flachsbart F, Caliebe A, Kleindorp R, et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2700-2705.
28. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(3):M232-M237.

29. Sebastiani P, Solovieff N, DeWan AT, *et al.* Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One*. 2012;7(1):e29848.
30. Deelen J, Beekman M, Uh HW, *et al.* Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet*. 2014;23(16):4420-4432.
31. Deelen J, Evans DS, Arking DE, *et al.* A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun*. 2019;10(1):3669.
32. Dong X, Milholland B, Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*. 2016;538(7624):257-259.
33. Rootzén H, Zholud D. Human life is unlimited, but short. *Extremes*. 2017;20(4):713-728.
34. Barbi E, Lagona F, Marsili M, Vaupel JW, Wachter KW. The plateau of human mortality: demography of longevity pioneers. *Science*. 2018;360(6396):1459-1461.
35. Tesi N, van der Lee S, Hulsman M, *et al.* Cognitively healthy centenarians are genetically protected against Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024. doi:10.1002/alz.13810.
36. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217.
37. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-713.
38. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):R115.
39. Hannum G, Guinney J, Zhao L. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-367.
40. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29-36.
41. Levine ME, Lu AT, Quach A. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(4):573-591.
42. Lu AT, Quach A, Wilson JG. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(2):303-327.
43. Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife*. 2022;11:e73420.
44. Ying K, Liu H, Tarkhov AE, Sadler MC, Lu AT, Moqri M, *et al.* Causality-Enriched Epigenetic Age Uncouples Damage and Adaptation. *Nat Aging*. 2024;4(2):231-246. doi:10.1038/s43587-023-00557-0.
45. Angarita-Rodríguez A, Mendoza-Mejía N, González J, Papin J, Aristizábal AF, Pinzón A. Improvement in the prediction power of an astrocyte genome-scale metabolic model using multi-omic data. *Front Syst Biol*. 2025;4:1500710. doi:10.3389/fsysb.2024.1500710.
46. Nepomuceno MR, Turra CM. The population of centenarians in Brazil: historical estimates from 1900 to 2000. *Popul Dev Rev*. 2020;46(4):813-833.
47. Lima-Costa MF, de Andrade FB, de Souza PRB Jr. The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2018;187(7):1345-1353.
48. De Castro MV, Silva MV, Guilherme JPL, Zatz M. Insights from Brazilian supercentenarians. *Genomic Psychiatry*. 2026;2(1):18-20.
49. Lozada-Martinez ID, Marín JS, Castelblanco-Toro SM. Demographics and clinical characteristics of a new population of centenarians in Colombia: the COOLCEN cohort. *Arch Gerontol Geriatr Plus*. 2024;1(1):100006.
50. Valdés-Corchado P, Ruiz A, Pérez A. Sociodemographic and clinical characteristics of centenarians in Mexico City. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7195801.