





Edad biológica como expresión del desgaste fisiológico: un modelo integrador para la evaluación sistémica de la longevidad y los riesgos en salud

Biological age as an expression of physiological wear and tear: an integrative model for the systemic assessment of longevity and health risks

Dagnovar Aristizábal-Ocampo^{1,2*} , Jaime Gallo-Villegas^{1,3} 

¹ Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

² Unidad de Biología Celular y Molecular, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia

³ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido: 23 febrero 2026

Aceptado: 04 marzo 2026

Publicado: 09 abril 2026

*Correspondencia: Dagnovar Aristizábal-Ocampo. dagnovar@sicor.com.co

Resumen

Introducción: El envejecimiento poblacional está reconfigurando la carga global de enfermedad y la demanda sobre los sistemas de salud. Aunque la edad cronológica continúa siendo el estratificador dominante de riesgo, no captura la heterogeneidad interindividual en resiliencia, vulnerabilidad, velocidad de deterioro ni respuesta a intervenciones.

Materiales y métodos: Esta revisión propone un marco unificador: el modelo reserva–desgaste (R–D), que conceptualiza el envejecimiento biológico como la dinámica emergente entre (i) la disminución progresiva de la reserva fisiológica integrada del organismo, $R(t)$, y (ii) la acumulación de desgaste fisiológico sistémico, $D(t)$. Mostramos cómo el concepto de “cruce de barrera” permite vincular la ley de Gompertz con la teoría de Strehler–Mildvan mediante una función de riesgo dependiente del cociente entre barrera efectiva y el umbral fisiológico. Se revisan biomarcadores moleculares, biomarcadores funcionales y la inflamación sistémica como componente operativo del desgaste.

Resultados: Integramos evidencia empírica de tres implementaciones poblacionales en Colombia utilizando la plataforma tecnológica ATRI para la operacionalización multidominio de R–D: una cohorte de adultos jóvenes con intervención de hábitos, una población físicamente activa de mediana edad y adultos mayores, y

un programa de gestión de enfermedad crónica en diabetes tipo 2 de muy alto riesgo. Estas implementaciones muestran (a) sensibilidad al cambio del estado R-D, (b) capacidad de discriminar vulnerabilidad subclínica y (c) reducción de desenlaces clínicos cuando la gestión se guía por el estado R-D.

Conclusión: Concluimos que el modelo R-D constituye un marco cuantitativo integrador para la medicina traslacional del envejecimiento y la prevención sistémica, con especial relevancia para sistemas de salud en transición demográfica como los latinoamericanos.

Palabras clave: Evaluación de riesgo para la salud. Enfermedad crónica. Longevidad. Biomarcadores. Envejecimiento. Alostasis.

Abstract

Introduction: Population aging is reshaping the global burden of disease and increasing demands on health systems. Although chronological age remains the dominant risk stratifier, it fails to capture interindividual heterogeneity in resilience, vulnerability, rate of functional decline, and response to interventions.

Materials and methods: This review proposes a unifying framework: the reserve-wear (R-W) model, which conceptualizes biological aging as the emergent dynamic interplay between (i) the progressive decline of integrated physiological reserve, $R(t)$, and (ii) the accumulation of systemic physiological wear, $W(t)$. We demonstrate how a “barrier-crossing” formulation formally links the Gompertz law of mortality with the Strehler-Mildvan vitality theory through a hazard function dependent on the ratio between effective barrier height and physiological threshold. Molecular biomarkers, functional biomarkers, and systemic inflammation (“inflammaging”) are reviewed as operational components of wear.

Results: We integrate empirical evidence from three population-based implementations in Colombia using the ATRI technological platform for multidomain operationalization of the R-D framework: a cohort of young adults undergoing lifestyle intervention, a physically active middle-aged and older population, and a chronic disease management program in very high-risk type 2 diabetes. These implementations demonstrate (a) sensitivity of the R-D state to intervention-induced change, (b) discrimination of subclinical vulnerability, and (c) reduction of clinical outcomes when management is guided by R-D stratification.

Conclusion: We conclude that the R-D model constitutes an integrative quantitative framework for translational aging medicine and systemic prevention, with particular relevance for health systems undergoing demographic transition, such as those in Latin America.

Keywords: Health risk assessment. Chronic disease. Longevity. Biomarkers. Aging. Allostasis.

Introducción: envejecimiento poblacional, carga de enfermedad y el problema de la heterogeneidad

El envejecimiento poblacional constituye uno de los fenómenos demográficos más significativos del siglo XXI. Proyecciones internacionales indican

que para 2050 más del 22% de la población mundial tendrá más de 60 años¹. Este cambio estructural se asocia con un aumento sustancial de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), incluyendo enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 (DM2), enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y demencia².

Estas condiciones comparten mecanismos biológicos convergentes —inflamación crónica de bajo grado, disfunción mitocondrial, mayor estrés oxidativo y alteraciones neuroendocrinas que reflejan procesos sistémicos asociados al envejecimiento biológico^{3,4}.

Sin embargo, aunque la edad cronológica explica una fracción importante de la varianza del riesgo a nivel poblacional, predice de forma limitada las trayectorias individuales. La observación clínica es consistente: individuos con igual edad y perfiles tradicionales similares muestran riesgos distintos, velocidades de deterioro divergentes y respuestas heterogéneas a intervenciones. Estudios longitudinales han demostrado que el “ritmo” del envejecimiento difiere de manera significativa entre personas, incluso desde etapas tempranas de la vida adulta^{5,6,7}. Esto exige marcos mecanicistas capaces de traducir la biología del envejecimiento a variables clínicas cuantificables y accionables.

Proponemos aquí una síntesis conceptual. La edad biológica puede interpretarse como la manifestación cuantificable del equilibrio dinámico entre dos variables latentes de sistemas: (i) reserva fisiológica integrada, $R(t)$, y (ii) desgaste fisiológico sistémico, $D(t)$. El riesgo clínico no emerge primariamente del paso del tiempo, sino de la pérdida progresiva de capacidad del organismo para tolerar y amortiguar fluctuaciones internas y respuestas a demandas ambientales^{8,9,10,11,12}. Esta aproximación conecta observaciones de fragilidad, carga alostática y descompensación aguda con leyes clásicas de mortalidad (Gompertz) y teorías de vitalidad (Strehler–Mildvan)^{13,14,15}.

Fundamentos conceptuales del envejecimiento biológico: de mecanismos a estados de sistema

Las teorías del envejecimiento han evolucionado desde enfoques unidimensionales hacia marcos integradores. La teoría del daño acumulativo plantea que la exposición sostenida a estrés oxidativo, daño molecular y errores de reparación conduce

a deterioro progresivo de la función^{16,17}. El marco de los “sellos del envejecimiento” sintetiza nueve procesos (inestabilidad genómica, acortamiento telomérico, alteraciones epigenéticas, pérdida de proteostasis, desregulación del sensor de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada)¹⁸. Estos mecanismos no son independientes: forman una red causal con retroalimentaciones, donde el deterioro en un nodo amplifica vulnerabilidad en otros.

Las teorías del envejecimiento descritas, aunque ricas en detalle, comparten una limitación translacional: con frecuencia describen mecanismos sin proporcionar una métrica sistémica simple que permita estimar el estado del individuo, predecir su trayectoria y monitorizar la respuesta a la intervención. Desde la perspectiva de sistemas complejos adaptativos, la salud no es un estado estático, sino una homeodinámica: estabilidad funcional mantenida mediante fluctuaciones, flexibilidad, redundancia y capacidad de reorganización^{8,9,10,12}. La enfermedad representa una pérdida progresiva de capacidad adaptativa, con mayor fragilidad^{11,12}.

El modelo reserva-desgaste (R-D) se propone como un puente entre mecanismos y condición clínica: condensa el estado del organismo en dos coordenadas fisiológicas latentes que, en conjunto, capturan (i) la capacidad amortiguadora y adaptativa del sistema (reserva $[R]$) y (ii) la carga acumulativa de disfunción y daño (desgaste $[D]$).

Biomarcadores del envejecimiento y edad biológica: del marcador aislado al estado integrado reserva–desgaste

Un biomarcador del envejecimiento debe reflejar procesos biológicos subyacentes y predecir desenlaces mejor que la edad cronológica, con reproducibilidad y sensibilidad al cambio¹⁹. Ningún biomarcador aislado captura por completo la complejidad sistémica²⁰. En la práctica, han emergido familias de biomarcadores: (i) moleculares (metilación, telómeros, proteómica, metabolómica), (ii) fisiológicos

(función vascular, presión arterial, frecuencia cardíaca), (iii) funcionales (consumo máximo de oxígeno, fuerza muscular, velocidad de la marcha) y (iv) estilo de vida y psicosociales (horas de sueño, tabaquismo, estrés).

El modelo R–D propone que muchos biomarcadores son, en esencia, proyecciones parciales de dos dimensiones: R (capacidad de respuesta) y D (carga al sistema biológico). Por ejemplo, la capacidad cardiorrespiratoria y la fuerza muscular informan principalmente sobre R; la inflamación crónica y la sobrecarga metabólica informan sobre D. En consecuencia, la edad biológica puede conceptualizarse no como un número único, sino como una función del estado (R, D) y su evolución temporal:

$$\text{Edad biológica}(t) \approx f(R(t), D(t))$$

Biomarcadores moleculares: relojes epigenéticos, telómeros, proteómica/metabolómica en el marco reserva-desgaste

Los relojes epigenéticos basados en metilación del ADN (DNAm) representan uno de los avances metodológicos más influyentes en gerociencia²¹. El reloj de Horvath fue diseñado principalmente para predecir edad cronológica a partir de metilación, con buena generalización entre tejidos²². Relojes de segunda generación, como DNAm PhenoAge y GrimAge, se entrenaron para capturar componentes relacionados con riesgo de mortalidad y morbilidad^{23,24}. Más recientemente, métricas como DunedinPACE se enfocan en estimar el ‘ritmo’ de envejecimiento (“*pace of aging*”) en lugar de una edad estática, mostrando alta confiabilidad *test–retest* y asociaciones con morbilidad, discapacidad y mortalidad⁵.

Aun siendo tan robustos para medir la edad biológica, estos relojes no son equivalentes²¹. Relojes orientados a edad cronológica se correlacionan fuertemente con el tiempo, pero pueden ser menos sensibles a intervenciones o cambios funcionales. Relojes orientados a mortalidad incorporan señales relacionadas con exposición al tabaco y proteínas plasmáticas inferidas por metilación;

por ello, su interpretación clínica requiere cautela (por ejemplo, la contribución de hábitos que ya están embebidos en el algoritmo). Un análisis comparativo de múltiples relojes resaltó la heterogeneidad sustancial en su desempeño para predecir desenlaces incidentes a gran escala, subrayando la necesidad de seleccionarlos según contexto y objetivo (edad vs salud vs mortalidad)²¹ (**Tabla 1**).

En el marco R–D, los relojes epigenéticos se interpretan como marcadores predominantemente estructurales (componentes de D y, en parte, de pérdida de capacidad acumulada [R]), pero no capturan de forma directa la R funcional o la tolerancia dinámica. En particular, dos individuos con valores similares de un reloj epigenético pueden diferir ampliamente en capacidad cardiorrespiratoria, fuerza muscular o función autonómica; es decir, pueden compartir D molecular, pero divergir en R¹⁶ (**Tabla 1**). Esta separación conceptual motiva a integrar biomarcadores funcionales al lado de los moleculares y no a reemplazarlos.

Otros biomarcadores moleculares pueden ser complementarios. La longitud telomérica se asocia con replicación celular y se ha vinculado con desenlaces cardiovasculares y mortalidad²⁵; sin embargo, su variabilidad interindividual y sensibilidad metodológica limitan su uso aislado. La proteómica y metabolómica a gran escala han identificado marcas de envejecimiento asociadas con inflamación, coagulación, metabolismo y función renal/hepática y predicen mortalidad independientemente de la edad^{26,27}. Estas marcas pueden mapearse al componente D del modelo y ayudar a descomponer subtipos de D (inflamatorio, metabólico, cardiovascular, renal, neuromuscular) (**Tabla 2**).

Derivación conceptual formal del riesgo y enlace con la ley de Gompertz

En el marco R–D, un estado fisiológico compensado está separado de un evento clínico mayor por una barrera efectiva $\Delta(t)$. Definimos:

Tabla 1. Resumen de las diferencias conceptuales y operativas entre el modelo reserva-desgaste y las principales familias de relojes epigenéticos/biomarcadores compuestos.

Enfoque	¿Qué estima?	Entrada típica	Salida	Sensibilidad al cambio	Interpretación en R-D
Reserva-desgaste (R-D)	Estado sistémico (R,D) y riesgo emergente	Multidominio (fisiológico + funcional + psicosocial) ± ómicas	Coordenadas R, D; trayectoria; <i>hazard</i>	Alta (R y D) por diseño	Marco integrador: R = capacidad; D = desgaste
Relojes DNAm 'edad' (Horvath)	Edad cronológica aproximada	Metilación DNAm	Edad epigenética	Moderada	Proyección parcial: componente estructural de D
DNAm PhenoAge	Riesgo/morbilidad, correlacionado con fenotipo	DNAm entrenado sobre edad fenotípica	Edad biológica epigenética	Moderada	Componente D; indirecto sobre R
DNAm GrimAge	Riesgo de mortalidad (incluye señales de tabaquismo y proteínas)	DNAm + componentes inferidos	Edad/riesgo (aceleración)	Moderada; depende del componente de exposición	D enfocado en riesgo; puede confundir 'exposición' con 'estado'
DunedinPACE	Ritmo de envejecimiento (<i>pace</i>)	DNAm entrenado sobre cambios longitudinales	<i>Pace</i> (unidades relativas)	Alta para ensayos/seguimiento	Aproxima dD/dt y/o componentes de desgaste dinámico
Carga alostática	Riesgo acumulativo multisistémico por estrés crónico	Panel clínico (hemo-metabólico-neuroendocrino/inflamatorio)	Índice compuesto	Moderada; depende de panel	Aproxima D; no define explícitamente R
Índice de fragilidad	Acumulación de déficits	Clínica/funcional	Puntaje	Moderada	Proyección tardía: R baja (fenotipo de vulnerabilidad)

R: reserva (capacidad); D: desgaste (carga).

$$\Delta(t) = A - B R(t)$$

Donde,

A representa la vulnerabilidad basal estructural (marcadores genéticos, programación temprana); B: cuantifica la eficiencia protectora de la R fisiológica; R(t) la reserva fisiológica integrada del sistema.

La barrera efectiva representa la distancia funcional entre estabilidad y daño clínico. $\Delta(t)$ cuantifica el margen adaptativo restante²⁸.

El desgaste fisiológico sistémico se representa por D(t); integra carga alostática, inflamación crónica, inestabilidad metabólica y deterioro cardiopulmonar.

Tabla 2. Operacionalización de biomarcadores a reserva y desgaste, útil para diseño de paneles clínicos y digitales.

Dominio	Biomarcadores (ejemplos)	Principal contribución	Racional R-D
Cardiovascular	PA ambulatoria, PP, Rigidez arterial (VOP),	R y D	R: capacidad amortiguadora vascular; D: carga hemodinámica crónica
Metabólico	HbA1c, HOMA-IR, lípidos, variabilidad glucémica	D	Estrés metabólico acelera el desgaste
Inflamatorio	PCR-us, IL-6, TNF- α , albúmina, índice neutrófilo-linfocito (N/L)	D	Inflamación como componente transversal del desgaste
Cardiopulmonar	VO ₂ max estimado, METs, prueba de caminata, FC en reposo	R	Capacidad de entrega/ uso de oxígeno = reserva funcional
Muscular/funcional	Fuerza de prensión, repeticiones en silla, marcha, sarcopenia	R	Reserva funcional
Sicosocial/sueño	Estrés percibido, sueño, afecto, apoyo social	D y modulador de R	Eje HPA modifica D y erosiona R
Ómicas	Relojes DNAm, proteómica, metabolómica	D (estructural) \pm R	Capturan estado molecular; deben integrarse con función

R: reserva (capacidad); D: desgaste (carga); PA: presión arterial; PP: presión de pulso; VOP: velocidad de onda de pulso; HbA1c: hemoglobina glucosilada A1c; HOMA-IR: evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; VO₂ max: consumo máximo de oxígeno; METs: equivalentes de la tasa metabólica basal; FC: frecuencia cardíaca; HPA: hipotálamo-pituitaria-adrenal.

La función de peligro (“*hazard*”) se modela como un proceso de cruce de barrera²⁹.

$$h(t) = h_0 \exp\left(\frac{A - B R(t)}{D(t)}\right)$$

Esta expresión traduce el riesgo como función del equilibrio dinámico entre R y D.

Si la R declina linealmente, entonces:

$$h(t) \propto \exp(\gamma t)$$

Esto reproduce formalmente la ley de Gompertz.

En este sentido, la aceleración exponencial de la mortalidad emerge naturalmente del declive progresivo de la R fisiológica (**Figura 1** y **Figura 2**). El envejecimiento puede interpretarse como una reducción de la tolerancia a la variabilidad, coherente con la teoría de Strehler–Mildvan¹⁴ y consistente con una visión de sistemas complejos³⁰.

La aceleración del riesgo emerge de la reducción progresiva de la barrera efectiva $\Delta(t)$, y no

necesariamente del aumento en la varianza de D(t). El sistema envejecido no es intrínsecamente más fluctuante; es progresivamente menos estable frente a las mismas fluctuaciones conforme se erosiona la R(t). Esta distinción es central: en términos biológicos, el envejecimiento no implica necesariamente mayor variabilidad, sino una pérdida gradual de tolerancia a la variabilidad.

Para su operacionalización, integramos un modelo de Markov de cinco estadios (S0–S4), definidos como: S0, individuo aparentemente sano; S1, disfunción subclínica; S2, enfermedad no diagnosticada; S3, diagnosticado/tratado; y S4, evento mayor irreversible o muerte.

Como consecuencia práctica, se busca encontrar el cambio de estado tempranamente: identificar disfunción subclínica (S1) y enfermedad no diagnosticada (S2) antes de progresar a etapas tardías (S3/S4). Esto no requiere un biomarcador único; requiere un estimador robusto del estado R–D y su trayectoria

Figura 1. Dinámica conceptual de la reserva fisiológica y el desgaste acumulado . En esta figura observamos el declive de la reserva fisiológica (línea gris) y el aumento del desgaste (línea negra) a medida que aumenta la edad.

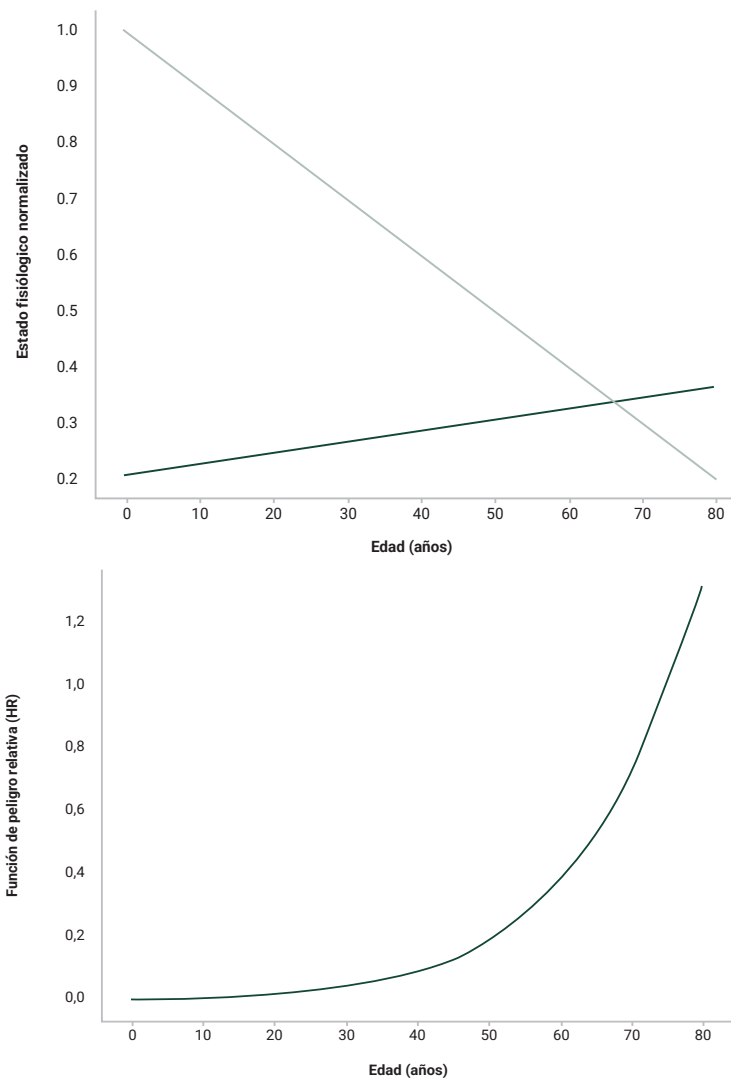


Figura 2. Emergencia de la curva tipo Gompertz desde el modelo de reserva fisiológica y desgaste acumulado y su relación con el riesgo de eventos. HR, *hazard ratio*, por sus siglas en inglés.

temporal. El análisis con la plataforma tecnológica ATRI incrementa la detección temprana δ (aumenta $p(S1 \rightarrow S3)$ y reduce $p(S1 \rightarrow S2)$ y $p(S2 \rightarrow S4)$), y puede modelar efectos de tratamiento temprano como reducción relativa de riesgos de transición a S4.

Modelo de implementación clínica con ATRI

El modelo ATRI (análisis triangular de riesgos individuales) operacionaliza este paradigma R-D

cuantificando la $R(t)$ como un sistema complejo adaptativo, a través de cinco dominios interdependientes: arterial, metabólico, cardiopulmonar, fuerza muscular (vigor neuromuscular) y balance afectivo y bienestar³¹. Estos dominios no actúan de forma aislada, sino que conforman una red dinámica cuya interacción sostiene la homeodinámica del sistema. En este enfoque, los eventos se interpretan como una expresión clínica de la pérdida de resiliencia del sistema completo, más que como el fallo exclusivo

de un órgano. En lugar de estimar riesgo de manera directa, ATRI mide el margen de capacidad disponible —la R funcional— para absorber, adaptarse y recuperarse frente a estresores internos y externos. El riesgo emerge cuando las demandas habituales de la vida o los estresores agudos de alta magnitud superan esta R integrada, particularmente cuando los mecanismos de recuperación están comprometidos.

Evidencia reciente de nuestro grupo aporta respaldo empírico a este enfoque. En un estudio transversal que incluyó adultos de mediana edad, demostramos que la edad biológica estimada mediante nuestro algoritmo funcional multidominio ATRI se asociaba de forma fuerte e independiente con la calidad de vida en sus dimensiones física, psicológica y social³². En contraste, una estimación de edad biológica basada exclusivamente en biomarcadores (método de Klemera–Doubal)³³, no mostró dicha asociación. Estos hallazgos respaldan a ATRI como una medida biológicamente significativa y clínicamente relevante de la R(t) y de la resiliencia biológica, y respaldan su utilización como herramienta prospectiva para detectar vulnerabilidad fisiológica y riesgo prevenibles (**Tabla 2**)

Edad biológica en el marco del modelo reserva–desgaste

En el modelo R–D, la edad biológica se concibe como el indicador del estado dinámico de la R fisiológica, modulada por la carga acumulada de D sistémico. La R(t) representa la capacidad adaptativa del organismo en un momento dado, mientras que el D(t) refleja la presión acumulada de respuestas inflamatorias, metabólicas, cardiovascular y neuroendocrina, que erosiona progresivamente dicha capacidad. La interacción entre ambas dimensiones determina la trayectoria funcional del individuo a lo largo del tiempo.

Métricas centrales para la estimación operativa de la reserva fisiológica y la acumulación de desgaste sistémico

Para garantizar replicabilidad y aplicabilidad clínica, definimos un conjunto de métricas centrales

clasificadas según su solidez biológica, factibilidad operativa y capacidad para representar dimensiones específicas de reserva o desgaste (**Tabla 3**).

Las métricas asociadas principalmente a R incluyen indicadores de fuerza muscular, función cardiopulmonar, balance autonómico, balance afectivo y bienestar y salud auto-percibida. Estas variables capturan el “margen adaptativo” disponible del sistema (**Tabla 3**).

Las métricas asociadas principalmente a D incluyen marcadores inflamatorios (proteína C reactiva ultrasensible [PCR-us], índice neutrófilo-linfocito [N/L]), metabólicos (glucosa, relación triglicéridos-colesterol de la lipoproteína de alta densidad [TG/HDL-C], índice de masa corporal [IMC]) y de función vascular/renal (presión arterial, creatinina, tasa de filtración glomerular [TFGe]), así como la edad cardíaca. Estas variables reflejan D. biológico acumulado (**Tabla 3**).

Reglas de normalización y agregación por dominio

Todas las variables continuas se normalizan utilizando Z-scores ajustados por edad y sexo, lo que permite comparabilidad entre poblaciones y estabilidad de escala (**Tabla 3**). Posteriormente, se agregan por dominios: (i) arterial^{34,35,36}; (ii) metabólico³⁷; (iii) cardiopulmonar³⁸; (iv) fuerza muscular (vigor neuromuscular)^{39,40}; y (v) balance afectivo y bienestar⁴¹, que se integran en un estimativo de la edad biológica previamente validado^{31,32}. También se obtienen índices globales de R y D mediante sumas ponderadas, donde las ponderaciones reflejan la contribución relativa de cada dominio. Los valores finales se expresan en una escala de 0 a 10 para facilitar la interpretación clínica. Este procedimiento permite replicar la estimación de R(t) y D(t) y realizar comparaciones longitudinales acordes con los cambios temporales de cada dominio.

Evidencia empírica en tres implementaciones poblacionales: validación por componentes del modelo

El valor de un modelo de envejecimiento biológico orientado a la longevidad saludable depende de su capacidad para (i) detectar vulnerabilidad antes

Tabla 3. Métricas fundamentales de reserva y desgaste con reglas de normalización en ATRI.

Categoría	Métrica	Asignación principal	Fundamento biológico	Regla de normalización (edad/sexo)
R	Test de repeticiones en silla en 30 segundos	R(t)	Fuerza muscular: predictor independiente de mortalidad	Repeticiones según edad/sexo; R_i
R	Capacidad cardiorrespiratoria estimada (METs)	R(t)	Reserva fisiológica global	Valor esperado por edad/sexo; R_i
R	Salud autopercebida (0–100)	R(t)	Predictor independiente de mortalidad	$R_i = \text{valor}/100$
R	Frecuencia cardíaca en reposo (lpm)	R(t) (inversa)	Proxy de balance autonómico	$R_i = 1 - (\text{FC}-100)$
R	Escala OCDE, 5 ítems de bienestar subjetivo	R(t)	Indicador de balance afectivo y bienestar	Estandarización 0–1
D	PCR-us (mg/L)	D(t)	Inflamación crónica de bajo grado (“inflammaging”)	Percentil edad/sexo; $D_i = \text{percentil}/100$
D	Índice neutrófilo/linfocito (N/L)	D(t)	Marcador de activación inflamatoria	Percentil edad/sexo; $D_i = \text{percentil}/100$
D	Relación TG/HDL-C	D(t)	Proxy de resistencia insulínica	Escalamiento por percentil; >3 incrementa D
D	Glucosa en ayunas (mg/dL)	D(t)	Disregulación metabólica	Escalamiento por percentil; >100 mg/dL penaliza
D	Índice de masa corporal (kg/m ²)	D(t)	Adiposidad y riesgo cardiometabólico	Escalamiento por percentil; ≥30 ponderación alta
D	Creatinina (mg/dL); TFG _e (mL/min/m ²)	D(t)	Función renal	Percentil inverso para TFG _e
D	Edad cardíaca en el ECG derivada por IA (brecha)	D(t)	Analiza disfunción cardíaca potencial	Brecha en años; Δ >5 años sobre edad cronológica incrementa D

R: reserva (capacidad); D: desgaste (carga); R(t): reserva fisiológica integrada; D(t): desgaste fisiológico sistémico; METs: equivalentes de la tasa metabólica basal; OCDE: *Organisation for Economic Co-operation and Development*; PCR-us: proteína C reactiva ultrasensible; TG/HDL-C: triglicéridos-colesterol de la lipoproteína de alta densidad; TFG_e: tasa de filtración glomerular estimada; ECG: electrocardiograma; IA: inteligencia artificial.

de la enfermedad manifiesta y (ii) ser sensible a intervenciones. Los tres proyectos de investigación desarrollados por nuestro grupo descritos a continuación pueden interpretarse como validaciones complementarias de estos criterios.

Cohorte de adultos jóvenes aparentemente sanos: sensibilidad al cambio (modulación de la reserva)

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental que incluyó a 1.097 adultos aparentemente sanos de 25-45 años sin ECNT diagnosticadas, quienes ingresaron a un programa de adopción de hábitos

saludables. Los participantes fueron reclutados mediante correos electrónicos y llamadas telefónicas. El programa de adopción de hábitos saludables tuvo una duración de 6 meses y, de acuerdo con los resultados de la evaluación inicial, el usuario y el profesional a cargo seleccionaron el “hábito roca” a trabajar. La ruta de adopción del hábito incluyó un proceso con tres sesiones de consejería (30–40 min) a cargo de profesionales expertos en el tema: (i) nutricionista, en el hábito alimentario con énfasis en la alimentación saludable y consciente; (ii) psicólogo, en el hábito de bienestar mental con enfoque en habilidades para la vida; o (iii) educador físico, en el hábito de movimiento consciente con énfasis en el reconocimiento y la apropiación de las cualidades de la condición física. El estado de salud, la edad biológica y la R funcional fueron evaluados antes y después de la intervención utilizando la plataforma ATRI.

Resultados: Entre los participantes, encontramos una mediana de edad de 36,5 años (RIQ 31,4–40,7), de IMC de 26,8 kg/m² (RIQ 24,1–29,6), porcentaje de grasa corporal de 29,7% (RIQ 24,2–35,0) y capacidad cardiorrespiratoria estimada de 9,1 equivalentes de la tasa metabólica basal (METs) (RIQ 7,7–11,0). El 66,9% presentaba sobrepeso u obesidad, el 43,8% eran físicamente inactivos y el 5,5% fumadores activos. El componente más afectado en la evaluación basal fue el balance afectivo y bienestar. La mediana de la R funcional fue 73,7% (RIQ 60,8–81,4%) y la edad biológica estimada 40,0 años (RIQ 36,0–44,0), superior a la edad cronológica en ambos sexos.

El 58% completó el programa (n=636) (**Tabla 4**). Tras la intervención se observaron mejoras significativas en composición corporal y capacidad cardiorrespiratoria. Los participantes mostraron incrementos moderados en balance afectivo y función cardiopulmonar, así como un aumento absoluto de la R funcional del 6,5% (74,3% a 80,8%; $z = -15,8$; r de Rosenthal = 0,64; $p < 0,001$) y una reducción de un año en la edad biológica (40,0 a 39,0 años; $z = -11,9$; r de Rosenthal = 0,48; $p < 0,001$) (**Tabla 4**). Los

efectos fueron consistentes independientemente de la ruta seleccionada.

Conclusiones: Estos hallazgos respaldan la sensibilidad de la plataforma ATRI para detectar cambios funcionales clínicamente relevantes derivados de intervenciones conductuales breves. El incremento en la R funcional y la reducción de la edad biológica sugieren un desplazamiento favorable en la trayectoria de salud, coherente con el marco R–D, donde pequeñas mejoras en dominios específicos pueden traducirse en efectos sistémicos sinérgicos.

Interpretación R–D: La intervención produjo un desplazamiento favorable de la coordenada R (incremento de reserva funcional).

Población físicamente activa mayor de 40 años: capacidad discriminativa transversal (heterogeneidad de reserva)

Métodos: En este segundo estudio, con un diseño transversal, se incluyeron 725 adultos mayores de 40 años físicamente activos pertenecientes a un programa comunitario de actividad física, que se encontraban en la base de datos de los usuarios y de quienes se tenía el registro correcto del estrato socioeconómico al que pertenecían y la comuna del punto de atención al cual asistían. Se excluyeron personas en situación de cárcel y aquellas con limitaciones físicas o mentales (**Tabla 5**).

Resultados: La edad promedio fue 65,4 ± 9,7 años, el IMC 28,2 ± 4,9 kg/m² y la capacidad cardiorrespiratoria estimada 6,66 ± 1,86 METs. El 19,4% presentaba alto riesgo cardiovascular global a 10 años, 14,1% eran fumadores y el 8,4% reportaban alguna discapacidad; el 89,4% eran mujeres. La mayoría pertenecía a estratos socioeconómicos bajos (55,6% estratos 1–2).

La R funcional –cuantificada mediante el índice de vitalidad de la plataforma ATRI– fue significativamente mayor en individuos <65 años comparados con ≥65 años ($p < 0,001$), y en hombres respecto a mujeres ($p < 0,001$) (**Tabla 5**). No se observaron diferencias por estrato socioeconómico ($p > 0,05$). Los participantes más jóvenes mostraron mejor

Tabla 4. Comparación de las características antropométricas, relacionadas con el estado de salud, la edad biológica y la reserva funcional, entre antes y después de la intervención.

Variables	Inicial (n=636) Mediana	Final (n=636) Mediana	Diferencia de medianas	z	Tamaño del efecto r de Rosenthal $r=z/\sqrt{n}$	Valor p*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,7	26,5	-0,3	-6,0	-0,24	< 0,001
Perímetro de la cintura (cm)	84,0	83,0	-1,0	-7,7	-0,31	< 0,001
Porcentaje de grasa corporal (%)	30,0	29,2	-0,8	-4,7	-0,19	< 0,001
Balance neuromuscular total (s)	45,0	45,0	0,0	-8,2	-0,33	< 0,001
Fuerza de agarre promedio (kg)	25,0	26,5	1,5	-9,0	-0,37	< 0,001
Capacidad cardiorrespiratoria (METs)	9,1	10,1	1,0	-13,1	-0,53	< 0,001
Salud auto-percibida	82,5	90,0	7,5	-12,0	-0,49	< 0,001
Vigor neuromuscular	8,7	8,7	0,0	-4,2	-0,17	< 0,001
Balance afectivo y bienestar	6,8	8,0	1,2	-12,6	-0,51	< 0,001
Función cardiopulmonar	8,9	10,0	1,1	-13,8	-0,56	< 0,001
Función metabólica	9,3	9,4	0,1	-6,2	-0,25	< 0,001
Función arterial	9,3	9,4	0,1	-7,9	-0,32	< 0,001
Reserva funcional (%)	74,3	80,8	6,5	-15,8	-0,64	< 0,001
Edad biológica (años)	40,0	39,0	-1,0	-11,9	-0,48	< 0,001
Edad arterial (años)	38,0	38,0	0,0	-1,2	-0,05	0,223

METs: equivalentes de la tasa metabólica basal.

*Wilcoxon.

función cardiopulmonar, mayor fuerza muscular y menor carga de riesgos subclínicos ($p < 0,05$), sin diferencias en balance afectivo y bienestar (**Tabla 5**). Aunque los hombres exhibieron mayor capacidad cardiorrespiratoria y mejor bienestar subjetivo, presentaron simultáneamente mayor edad vascular y mayor riesgo cardiovascular global ($p < 0,05$), evidenciando desacoplamiento parcial entre dominios de R.

El análisis de clúster identificó subgrupos con menor R asociados a mayor presencia de riesgos subclínicos, discapacidad y peor perfil funcional. Este fenotipo de mayor vulnerabilidad (62,8%) se caracterizó por edad ≥ 65 años, sexo femenino, obesidad, bajo estrato socioeconómico, tabaquismo, discapacidad, menor fuerza muscular y capacidad cardiorrespiratoria, mayor edad biológica relativa y menor bienestar. Este grupo presentó una R funcional

Tabla 5. Descripción de las características demográficas, clínicas y relacionadas con el balance afectivo y bienestar y la reserva funcional según la edad.

Variables	Todos (n=725)						Valor p*
	Menos de 65 años (n=351)			65 años y más (n=374)			
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75	
Edad (años)	58,0	54,0	61,0	72,0	68,0	77,0	<0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,3	24,8	31,4	27,7	24,5	31,1	0,078
Frecuencia cardíaca en reposo (lpm)	76,0	68,0	84,0	74,0	68,0	84,0	0,197
Capacidad cardiorrespiratoria (METs)	7,4	6,4	8,4	5,6	4,7	7,1	<0,001
Vigor neuromuscular	7,3	5,8	7,9	4,0	4,0	6,2	<0,001
Ausencia de riesgos sub-clínicos	9,5	8,7	9,8	8,5	7,1	9,3	<0,001
Riesgo cardiovascular a 10 años (%)	2,5	1,4	4,1	16,1	9,8	27,2	<0,001
Edad vascular	63,0	59,0	70,0	85,0	77,0	85,0	<0,001
Estado de ánimo bajo	2,0	1,0	5,0	2,0	1,0	5,0	0,917
Preocupación	3,0	1,0	5,0	4,0	1,0	5,0	0,860
Felicidad	8,0	5,0	10,0	8,0	5,0	10,0	0,278
Autovaloración	9,0	5,0	10,0	9,0	5,0	10,0	0,544
Satisfacción	8,5	6,0	10,0	8,5	6,5	10,0	0,501
Balance emocional	3,7	2,6	10,0	4,1	2,6	10,0	0,608
Índice de vitalidad	7,4	6,6	8,3	6,6	5,6	7,6	<0,001

METs: equivalentes de la tasa metabólica basal.

*U de Mann-Whitney.

significativamente menor que el clúster de mayor resiliencia ($p < 0,05$).

Conclusiones: la plataforma ATRI demostró capacidad discriminativa para estratificar resiliencia sistémica más allá de variables demográficas tradicionales, aportando un marco operativo coherente con el modelo R-D. En este estudio, las personas menores de 65 años y los hombres, pertenecientes a un programa comunitario de actividad física, presentan una mayor R funcional. No se observaron diferencias en la R funcional según el estrato socioeconómico. Una clasificación de los individuos a partir de características sociodemográficas, clínicas, relacionadas con el balance afectivo y bienestar y la R funcional, permitió identificar aquellas personas

más vulnerables, lo cual podría contribuir a la planificación de estrategias de promoción de la salud y preventivas.

Interpretación R-D: el modelo discrimina vulnerabilidad por dominios (menor R), sugiriendo utilidad para segmentación comunitaria y focalización de intervenciones.

Diabetes tipo 2 de muy alto riesgo: utilidad pragmática (reducción de eventos duros)

Métodos: finalmente, realizamos un estudio cuasiexperimental con serie de tiempo interrumpida robusta que incluyó 543 pacientes con DM2 de muy alto riesgo cardiovascular, evaluados durante un año antes y un año después de la implementación

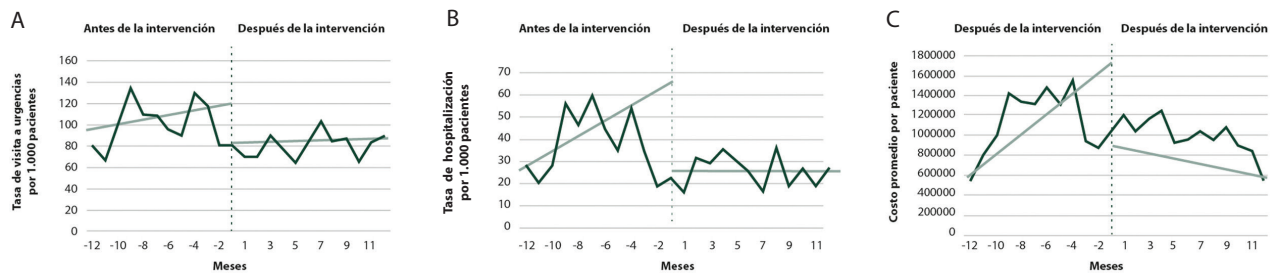


Figura 3. Serie temporal que muestra la tendencia en las tasas de visitas al servicio de urgencias (A), las tasas de hospitalización (B) y el costo promedio por paciente (C) antes y después de la intervención. Los cambios de nivel y pendiente después de la intervención indican estabilidad clínica por optimización de reserva, a pesar del alto desgaste orgánico.

de un modelo de gestión de enfermedades crónicas (GEC) estratificado por R funcional mediante la plataforma digital ATRI. Se analizaron cambios en nivel, pendiente, autocorrelación y varianza en visitas a urgencias, hospitalizaciones y costos. El programa incorporó los componentes centrales del cuidado crónico⁴²: atención multidisciplinaria, promoción del autocuidado, coordinación asistencial, rediseño organizacional, sistemas de información clínica y atención basada en la evidencia.

El 71,2% completó un año de seguimiento (edad media $70,6 \pm 9,5$ años; IMC $28,8 \pm 4,6$ kg/m²; 51,2% hombres); la mortalidad fue 3,7%. Tras la intervención, se observó una reducción significativa en la tasa de visitas a urgencias ($\Delta 47,5$; IC95% 6,9–88,2; $p=0,02$) y hospitalizaciones ($\Delta 30,4$; IC95% 3,6–57,3; $p=0,03$) por 1.000 pacientes, junto con cambios en la estructura de autocorrelación y varianza de ambos desenlaces y del costo promedio por paciente ($p<0,05$) (**Figura 3**).

Conclusiones: la GEC guiada por estratificación de R funcional permitió modular trayectorias clínicas en esta población de alto riesgo, reduciendo descompensaciones agudas y utilización de servicios de salud en escenarios donde D es alto (deterioro/daño metabólico).

Interpretación R-D: la intervención produjo un desplazamiento de estados avanzados (S3–S4) hacia mayor estabilidad sistémica, reforzando la utilidad de la cuantificación de la R funcional para orientar intervenciones de alto impacto.

Perspectivas

El modelo R–D ofrece una síntesis conceptual que unifica biología del envejecimiento, fisiología de sistemas y teoría de mortalidad en dos coordenadas latentes. Al reinterpretar el riesgo como un proceso de cruce de barrera dependiente de R–D, este nuevo modelo se alinea con la evidencia sobre pérdida de R funcional y edad biológica. El envejecimiento biológico no es simplemente la acumulación progresiva de daño molecular, ni una cifra derivada de algoritmos epigenéticos. Es la expresión dinámica de un sistema complejo cuya estabilidad depende del equilibrio entre R fisiológica integrada y D sistémico acumulativo. En este contexto, la edad biológica debe entenderse como un estado emergente del sistema, no como un marcador aislado.

Al introducir explícitamente la dimensión de R, el modelo trasciende aproximaciones centradas exclusivamente en daño estructural, incorporando la noción de tolerancia a la variabilidad fisiológica como determinante crítico de vulnerabilidad. En este marco, el envejecimiento no es solo pérdida de función, sino pérdida de margen adaptativo.

En última instancia, el valor del modelo no radica únicamente en medir el envejecimiento biológico, sino en redirigir su trayectoria. Si el envejecimiento es un proceso dinámico de desplazamiento en el espacio R–D, entonces la intervención preventiva puede concebirse como una estrategia para expandir la R, reducir el D y restaurar la estabilidad del sistema.

Reconocemos que la validez externa del modelo R–D desarrollado es limitada; actualmente, se circunscribe a poblaciones locales. Se requieren estudios en otras poblaciones, con diferentes contextos socio-culturales, características clínicas y con seguimiento longitudinal, que permitan evaluar su validez pronóstica. También, para mejorar la robustez de nuestro método, estamos trabajando en la evaluación de la concordancia entre la estimación de la edad biológica con nuestro algoritmo y la edad cardíaca desde el electrocardiograma con inteligencia artificial.

Conclusiones

La validación empírica de este enfoque mediante ATRI y sus implementaciones en poblaciones locales demuestra sensibilidad al cambio, capacidad discriminativa y utilidad pragmática y refuerza su pertinencia clínica. Más aún, su simplicidad operacional y escalabilidad lo convierten en una herramienta especialmente relevante para sistemas de salud latinoamericanos que enfrentan una transición demográfica acelerada con recursos limitados.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las personas que participaron en las investigaciones y el apoyo recibido por la Secretaría de Salud de la Alcaldía de Medellín y la EPS SURA.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Centro Clínico y de Investigación Soluciones Integrales en Riesgo Cardiovascular (SICOR); Medellín, Colombia. Adicionalmente, fue cofinanciado a través del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MinCiencias), Colombia, proyecto 221377758352, contrato 763 de 2018.

Contribución de autoría

Dagnovar Aristizábal-Ocampo: Conceptualización, Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial, Recopilación de datos, Metodología, Recursos, Análisis formal, Adquisición de financiación, Administración del proyecto, Supervisión, Investigación

Jaime Gallo-Villegas: Redacción - borrador inicial, Recopilación de datos, Análisis formal, Investigación, Redacción - revisión y edición, Conceptualización, Metodología

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Uso de herramientas de inteligencia artificial

Durante la preparación de este trabajo, los autores utilizaron inteligencia artificial con el fin de apoyar en la redacción del borrador inicial y mejorar la fluidez y el estilo del texto. Tras utilizar esta herramienta, los autores revisaron, editaron de forma exhaustiva y aprobaron el contenido, asumiendo la responsabilidad total sobre la exactitud, integridad y originalidad del artículo final.

Referencias

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2022. New York: United Nations; 2022.
2. Diseases GBD, Injuries C. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61.
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90.
4. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell*. 2016;61(5):654-66.
5. Belsky DW, Caspi A, Corcoran DL, Sugden K, Poulton R, Arseneault L, et al. DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *Elife*. 2022;11: e73420.
6. Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4104-10.
7. Jylhava J, Pedersen NL, Hagg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29-36.
8. Cohen AA, Ferrucci L, Fulop T, Gravel D, Hao N, Kriete A, et al. A complex systems approach to aging biology. *Nat Aging*. 2022;2(7):580-91.
9. Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99 Suppl 1(Suppl 1):2466-72.

10. Lipsitz LA. Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(3):B115-25.
11. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004;2004(16):pe16.
12. Lloyd D, Aon MA, Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? *ScientificWorldJournal.* 2001;1:133-45.
13. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(8):4770-5.
14. Strehler BL, Mildvan AS. General theory of mortality and aging. *Science.* 1960;132(3418):14-21.
15. Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1825;115:513-85.
16. Ferrucci L, Levine ME, Kuo PL, Simonsick EM. Time and the Metrics of Aging. *Circ Res.* 2018;123(7):740-4.
17. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
18. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243-78.
19. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andres V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919-30.
20. Espíndola-Fernández D, Posada-Cano A, Aristizábal-Ocampo D, Gallo-Villegas J. Measurement of biological age with biomarkers: A scoping review. *Med.* 2024;46(1):178-203.
21. Margiotti K, Monaco F, Fabiani M, Mesoraca A, Giorlandino C. Epigenetic Clocks: In Aging-Related and Complex Diseases. *Cytogenet Genome Res.* 2023;163(5-6):247-56.
22. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115.
23. Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2018;10(4):573-91.
24. Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY).* 2019;11(2):303-27.
25. Wang Q, Xi L, Yang N, Song J, Taiwaikul D, Zhang X, et al. Association of leukocyte telomere length with risk of all-cause and cardiovascular mortality in middle-aged and older individuals without cardiovascular disease: a prospective cohort study of NHANES 1999-2002. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):131.
26. Lehallier B, Gate D, Schaum N, Nanasi T, Lee SE, Yousef H, et al. Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan. *Nat Med.* 2019;25(12):1843-50.
27. Nie C, Li Y, Li R, Yan Y, Zhang D, Li T, et al. Distinct biological ages of organs and systems identified from a multi-omics study. *Cell Rep.* 2022;38(10):110459.
28. Gavrilov LA, Gavrilova NS. The reliability theory of aging and longevity. *J Theor Biol.* 2001;213(4):527-45.
29. Sornette D. Critical phenomena in natural sciences: chaos, fractals, self-organization and disorder: concepts and tools. 2nd ed. Berlin: Springer; 2006.
30. Li T, Anderson JJ. The vitality model: a way to understand population survival and demographic heterogeneity. *Theor Popul Biol.* 2009;76(2):118-31.
31. Aristizábal-Ocampo D, Espíndola-Fernández D, Gómez-Guzmán O, Posada-Cano A, López-Llano M, Osorio-Parra M, et al. Validez y reproducibilidad de la edad biológica estimada con un algoritmo clínico de reserva funcional comparada con un método basado en biomarcadores. *Med.* 2024;46(1):10-24.
32. Espíndola-Fernández D, Gómez-Guzmán OM, Posada-Cano A, López-Llano M, Osorio-Parra M, McEwen JG. Relationship Between Biological Age and Quality of Life in Middle-Aged Adults: A Cross-Sectional Study. *Ageing International.* 2025;50(4):46.
33. Klemra P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(3):240-8.
34. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Joulevi A, Dudina A, Graham I. Simplifying cardiovascular risk estimation using resting heart rate. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2141-7.
35. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2351-8.
36. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53.
37. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388(10046):776-86.
38. Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR, Jr., Blair SN, Wareham NJ, et al. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med.* 2005;29(3):185-93.
39. Cooper R, Strand BH, Hardy R, Patel KV, Kuh D. Physical capability in mid-life and survival over 13 years of follow-up: British birth cohort study. *BMJ.* 2014;348:g2219.
40. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Jr., Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015;386(9990):266-73.
41. Guidelines on measuring subjective well-being: OECD Publishing; 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264191655-en>.
42. Wagner EH, Austin BT, Davis C, Hindmarsh M, Schaefer J, Bonomi A. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff (Millwood).* 2001;20(6):64-78.