



Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
Unidad de Investigaciones Biomédicas

**CONTRIBUCIÓN GENÉTICA Y AMBIENTAL AL FENOTIPO LONGEVIDAD Y
ENDOFENOTIPOS EN FAMILIAS INFORMATIVAS DE SANTA CLARA 2016-
2021**

Trabajo en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Douglas Fernández Caraballo

Santa Clara

2023



Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara
Unidad de Investigaciones Biomédicas

**CONTRIBUCIÓN GENÉTICA Y AMBIENTAL AL FENOTIPO LONGEVIDAD Y
ENDOFENOTIPOS EN FAMILIAS INFORMATIVAS DE SANTA CLARA 2016-
2021**

Trabajo en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Lic. Douglas Fernández Caraballo, MSc.

Tutora: Dra. Manuela Herrera Martínez, Dr. C.

Santa Clara

2023

Dedicatoria

A mis padres

A mi hermana y mi sobrino

A Dana, mi otra mitad

Agradecimientos

A mis padres por su educación y amor, por su sacrificio infinito, por haberme hecho quien soy y haberme traído hasta aquí.

A mi hermana por su cariño incondicional y por ayudarme en cada momento que lo necesité.

A mi sobrino por hacerme pasar los momentos más entretenidos y por quererme tanto.

A todos los miembros de mi familia y en especial a mi abuela. Siempre conté con su cariño y su disposición a participar en esta investigación. Donde quieras que estés, gracias abuela.

A Dana por su amor y ayuda en todo momento. Sin ella esta investigación no hubiera sido posible. Por estar conmigo en cada etapa. Por estar ahí cada vez que lo necesité. Por soportarme y darme todo el ánimo para acabar este viaje.

A Ale, Dania y Rogelio por su cariño y ayuda en todo momento.

A mis suegros por estar siempre presentes con su cariño y apoyo incondicional.

A la Dra. C. Manuela Herrera Martínez por la tutoría de la tesis, las sugerencias, enseñanzas y por ser guía en la investigación.

A las Doctoras Sonia Yanet Chaviano y Yissel Yanetsy García por colaborar en la selección de la muestra y recogida de información.

Al profesor Raúl Ferreira Capote del Centro Nacional de Genética Médica por sus enseñanzas y el tiempo dedicado a la estandarización de técnicas de Biología Molecular.

Al Dr. C. Emilio González Rodríguez por la contribución en equipamiento y reactivos de laboratorio que permitió la implementación y desarrollo del laboratorio de Estrés Oxidativo. Por estar dispuesto a prestarnos su ayuda en todo momento.

A las profesoras del Comité Doctoral Nérida Sarasa Muñoz y María Boffill Cárdenas por sus conocimientos y estímulo en el desarrollo de la investigación.

A los profesores Otmara Guirado Blanco y Oscar Cañizares Luna por su dedicación al programa y el apoyo. Aunque ya no estén entre nosotros, su cariño y preocupación por cada uno de los doctorandos está presente y nos ha ayudado en todo este viaje.

A los compañeros del programa doctoral con los que he compartido y aprendido, en especial a María Elena y Noel por el apoyo en materiales de laboratorio.

A los revisores de la tesis Dr. C. María Boffill Cárdenas, Dr. C. Gilberto Cairo Sáez, Dr. C. Elvis Pérez Bada, Dr. C. José Osvaldo Enríquez Clavero, Dr. C. Lucia Alba Pérez y Dr. C. Diana Martín García por las sugerencias y el aporte a la memoria escrita.

A MSc. Jesús Alfonso Rodríguez por sus consejos y haber sido fundamental para la puesta en marcha del laboratorio de estrés oxidativo.

A Dr. C. Leticia Bequer Mendoza y Dr. C. Tahiry Gómez Hernández por compartir su experiencia y su ayuda en cada momento.

Al departamento Unidad de Investigaciones Biomédicas perteneciente a la Dirección de Ciencia e Innovación Tecnológica y al programa doctoral en Ciencias Básicas y Clínicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara por permitirnos realizar la investigación.

Y un agradecimiento especial a los verdaderos protagonistas de la investigación, los adultos mayores.

Muchas Gracias.

LISTADO DE ABREVIATURAS

ABO: Sistema de antígenos eritrocitarios; grupos sanguíneos

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

CAT: Catalasa

DO: Densidad Óptica o Absorbancia

EDTA: Ácido etiléndiamino-tetraacético

EO: Estrés Oxidativo

EROs: Especies reactivas del oxígeno

GPx: Glutation peroxidasa

GRd: Glutación reductasa

GSH: Glutación reducido

GWAS: Genome Wide Association Studies (Estudios de asociación genómica)

h^2 : Heredabilidad

HTA: Hipertensión arterial

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

MDA: Malonildialdehido

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Men (Catálogo en línea de genes y trastornos)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OR: Odds Ratio (Razón de productos cruzados)

p: Nivel de confianza para definir diferencias significativas en test estadísticos

PAOP: Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas

PBS: Buffer fosfato

PCR: Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)

PT: Proteínas Totales

q: Brazo largo de un cromosoma

r: Coeficiente de correlación

Rh: Sistema de antígenos del grupo sanguíneo Rhesus

RL: Radicales libres

rpm: Revoluciones por minuto

SNP: Single Nucleotide Polymorphism (polimorfismo de único nucleótido)

SOD: Superóxido dismutasa

SPSS: Statistical Package for the Social Science

T/C: Timina/Citosina

U/mg: Unidades de Actividad Enzimática específica

SÍNTESIS

Se realizó un estudio analítico de epidemiología genética con diseño de estrategia familiar en Santa Clara, entre 2016 y 2021, a partir de dos cohortes reconstruidas, una con familiares de 68 longevos de 90 años y más y otra con familiares de 42 parientes legales convivientes. En 178 individuos provenientes de ambas cohortes se determinaron 17 dominios de salud clínicos y analíticos para la creación de endofenotipos de longevidad. Se realizaron análisis para variables genéticas, ambientales, de estrés oxidativo y moleculares. Se encontró agregación familiar y heredabilidad moderada mediante parejas padre-hijo y alta para parejas de hermanos. La actividad catalasa y la concentración de glutatión reducido fueron menores en longevos mientras que la concentración de malonildialdehído fue mayor. Resultaron factores favorecedores de longevidad no fumar, no beber, IMC normopeso, sexo biológico femenino, tener madre longeva y no padecer enfermedades respiratorias. Se evidenció posible asociación del alelo ABO(A) a la longevidad para el modelo dominante (OR=2,159). La interacción gen-ambiente mostró interés en varios análisis, entre ellos los alelos ABO (A) y SOD2 9T/C (T) con no fumar, OR=4,22 y OR=3,29 respectivamente. Las evidencias mostraron que la longevidad posee características complejas y sus determinantes tienen contribución específica en cada contexto, el cual debe ser evaluado e interpretado localmente.

TABLA DE CONTENIDOS

Listado de abreviatura

Síntesis

Tabla de contenidos

INTRODUCCIÓN.....	1
Problema científico.....	3
Hipótesis de investigación.....	3
Objetivo General.....	3
Objetivos específicos.....	3
Fundamento metodológico de la tesis.....	4
Limitaciones de la investigación.....	6
Control de sesgos.....	6
Consideraciones éticas.....	7
Novedad Científica.....	7
Aportes.....	8
Volumen y estructura de la tesis.....	9
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO SOBRE BASES GENÉTICAS Y AMBIENTALES DEL FENOTIPO LONGEVO.	11
1.1 Longevidad humana.....	11
1.2 Aspectos epidemiológicos y prevalencia de la longevidad.....	12
1.3 Teorías sobre las bases de la duración de la vida.....	13
1.4 Heredabilidad de la longevidad.....	14
1.5 Endofenotipos de la longevidad.....	14
1.6 Fisiopatología del envejecimiento humano.....	15
1.7 Bases ambientales de la longevidad.....	17
1.8 Bases genéticas de la longevidad.....	17
1.9 Control epigenético durante el envejecimiento.....	19

1.10 Estudios de estrés oxidativo.....	20
1.11 Estudios de asociación genética.....	21
1.11.1 Estudios de asociaciones genéticas a antígenos eritrocitarios.....	22
1.11.2 Estudios de asociación genética <i>SOD2 9T/C</i> y longevidad.....	23
1.12 Conclusiones parciales de capítulo.....	24
CAPÍTULO 2 AGREGACIÓN FAMILIAR Y HEREDABILIDAD EN EL FENOTIPO LONGEVO Y ENDOFENOTIPOS.....	25
2.1 Introducción.....	25
2.2 Diseño metodológico.....	25
2.2.1 Definición del universo y población de estudio.....	25
2.2.2 Población para los diferentes estudios.....	27
2.2.3 Variables y su operacionalización.....	28
2.2.4 Métodos.....	33
2.2.4.1 Recogida de la información primaria.....	33
2.2.4.2 Delineación del fenotipo longevo y construcción de los endofenotipos de longevidad.....	34
2.2.5 Metodología.....	37
2.2.5.1 Estudio genético y ambiental del fenotipo longevidad y longevidad extrema.....	37
2.2.5.1.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales.....	37
2.2.5.1.2 Agregación familiar de longevidad y longevidad extrema.....	38
2.2.5.1.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema.....	39
2.2.5.2 Agregación familiar y heredabilidad en los endofenotipos.....	40
2.2.5.2.1 Caracterización de los dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad.....	40
2.2.5.2.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema.....	40
2.2.5.2.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema.....	40
2.2.5.3 Tratamiento estadístico.....	41
2.3 Resultados.....	41

2.3.1 Estudio genético y ambiental del fenotipo longevidad y longevidad extrema.....	41
2.3.1.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales.....	41
2.3.1.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema.....	43
2.3.1.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema.....	45
2.3.2 Agregación familiar y heredabilidad en los endofenotipos.....	47
2.3.2.1 Caracterización de los dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad.....	47
2.3.2.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema.....	47
2.3.2.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema.....	48
2.4 Discusión.....	50
2.4.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales.....	50
2.4.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en el fenotipo longevo y endofenotipos.....	52
2.4.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el fenotipo longevo y endofenotipos.....	52
2.4.4 Dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad	56
2.5 Conclusiones parciales del capítulo.....	57
CAPÍTULO 3. ESTUDIOS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN EL FENOTIPO LONGEVO Y LOS ENDOFENOTIPOS.....	58
3.1 Introducción.....	58
3.2 Diseño metodológico.....	58
3.2.1 Muestra de estudio.....	58
3.2.2 Variables y su operacionalización.....	58
3.2.3 Método.....	59
3.2.3.1 Obtención de muestras biológicas.....	59

3.2.3.2 Técnicas y procedimientos.....	60
3.2.4 Metodología.....	62
3.2.4.1 Tratamiento estadístico.....	62
3.3 Resultados.....	62
3.3.1. Estudio de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en el fenotipo longevo.....	62
3.3.2 Estudio de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en los endofenotipos.....	65
3.4 Discusión.....	67
3.4.1 Parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en el fenotipo longevo.....	67
3.4.2 Parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en los endofenotipos.....	71
3.5 Conclusiones parciales del capítulo.....	71
CAPÍTULO 4. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS AL FENOTIPO LONGEVO.....	72
4.1 Introducción.....	72
4.2 Diseño metodológico.....	72
4.2.1 Muestra de estudio.....	72
4.2.2 Variables y su operacionalización.....	73
4.2.3 Método.....	75
4.2.3.1 Técnicas y procedimientos.....	75
4.2.4 Metodología.....	76
4.2.4.1 Tratamiento estadístico.....	78
4.3 Resultados.....	79
4.3.1 Estudio de factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo... ..	79
4.3.2 Análisis bivariado de factores genéticos y ambientales favorecedores..	79
4.3.3 Comparación de los fenotipos definidos para los tres polimorfismos estudiados	80
4.3.4 Estudio de asociación del polimorfismo ABO y Rh a la longevidad.....	80

4.3.5 Estudio de asociación del polimorfismo <i>SOD2 9T/C</i> a la longevidad...	81
4.3.6 Interacción entre factores genéticos y ambientales.....	82
4.4 Discusión.....	89
4.4.1 Factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo.....	89
4.4.2 Fenotipos definidos para los tres polimorfismos estudiados.....	92
4.4.3 Asociación del polimorfismo ABO y Rh a la longevidad.....	92
4.4.4 Asociación del polimorfismo <i>SOD2 9T/C</i> en la longevidad.....	94
4.4.5 Interacción entre factores genéticos y ambientales.....	96
4.5 Conclusiones parciales del capítulo.....	98
Conclusiones.....	99
Recomendaciones.....	100
Referencias Bibliográficas	
Autobibliografía	
Anexos	

INTRODUCCIÓN

La longevidad humana es una aspiración del hombre casi tan vieja como la humanidad, pero solo en los últimos años, con los avances en la medicina y la biología, se han realizado aportes significativos al incremento notable de la esperanza de vida al nacer. Este incremento se ha experimentado en todos los países, aunque ha sido más notorio en países desarrollados.¹

Aparejado a los avances de estas ciencias y al desarrollo tecnológico alcanzado por las sociedades, es preciso reconocer en la duración excepcional de la vida humana la influencia de múltiples factores que favorecen su calidad y satisfacción. Estos están relacionados con determinantes de salud como los estilos de vida, comportamiento psicológico y personalidad así como importantes influencias ambientales tales como la dieta y la actividad física.

La edad a la cual se considera un individuo longevo varía en diferentes estudios. La mayor parte de los autores la estudian a partir de los 80 o 85 años, lo que está relacionado con la esperanza de vida en cada lugar. Sin embargo, hay consenso para considerar que la duración excepcional de la vida o longevidad extrema es aquella en la que el individuo alcanza los 90 años de vida o más.

Cuba presenta una de las mayores expectativas de vida y también una de las poblaciones más envejecidas de América Latina. La provincia de Villa Clara es considerada como la más envejecida del país.²

Estudios epidemiológicos indican la presencia de un fuerte componente familiar en la longevidad determinado por genes y se describen un número de posibles asociaciones entre longevidad y variantes alélicas. En estos estudios las evaluaciones de polimorfismos son importantes, sin embargo existen controversias y dilucidar el papel de los diferentes genes es un trabajo arduo como corresponde a un fenotipo de determinación compleja.^{3,4} La forma concreta en que los posibles genes de longevidad realizan su función aún no está clara, así la aparición y evolución de genes reguladores que mantienen los procesos vitales de la vida por más tiempo suministran una ventaja selectiva para las especies.⁵

Los estudios de asociación de marcadores genéticos y fenotipos humanos se referencian ampliamente en la literatura. En ella se muestran estas asociaciones como mecanismos de acción de la selección natural en el mantenimiento de sistemas genéticos polimórficos. Las enfermedades humanas candidatas para este tipo de acción son las epidemias recurrentes, las infecciones crónicas, las infecciones intestinales sobre todo en la infancia y las enfermedades tropicales. Un marcador de gran interés es el sistema de grupos sanguíneos ABO y Rh, los que se asocian a varias enfermedades humanas.^{6,7}

Estudios realizados en el campo del estrés oxidativo (EO) plantean que el proceso degenerativo relacionado con la edad es a gran escala la consecuencia del daño provocado por las especies reactivas del oxígeno (EROs). El daño de las EROs asociados con la edad es apoyado por evidencias que muestran asociación entre enfermedades y el EO.^{8,9}

La longevidad humana y el envejecimiento apenas comienzan a ser comprendidos, pero lo son hoy más que unas décadas atrás. Dado que el

componente genético está de una u otra forma involucrado, nos motivamos a desarrollar una investigación de esta naturaleza, debido a que no se han realizado antes en Villa Clara estudios de epidemiología genética de la longevidad humana ni existe el Registro de Familias Informativas de este fenotipo.

Problema Científico

No se dispone de estudios con diseños de estrategia familiar, en nuestro contexto, que evalúen la contribución del componente genético y ambiental al fenotipo longevidad y a diferentes endofenotipos en familias informativas procedentes del municipio Santa Clara.

Hipótesis de investigación

La contribución genética al fenotipo longevidad es alta, lo que unido al hallazgo de factores ambientales favorecedores y la asociación de algunos polimorfismos a la longevidad, sustentan el carácter multifactorial de este fenotipo.

Objetivo General:

Analizar la contribución genética y ambiental al fenotipo longevo y endofenotipos en familias informativas con longevidad extrema de Santa Clara.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar la agregación familiar y la heredabilidad en el fenotipo longevo y los endofenotipos analizados en las familias informativas estudiadas.
2. Identificar diferencias en indicadores bioquímicos de estrés oxidativo en familias informativas estudiadas así como en sus parientes legales.
3. Determinar la asociación de factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo.

4. Identificar interacciones gen-ambiente de los polimorfismos ABO, Rh y *SOD2* 9T/C en el fenotipo longevo.

Fundamento metodológico de la tesis

Se realizó un estudio analítico de epidemiología genética en Santa Clara, entre 2016 y 2021, cuyo objeto de estudio fue la longevidad humana. Se llevó a cabo mediante un diseño de estrategia familiar. Se elaboró un instrumento para la recogida de información genealógica sobre antecedentes de longevidad y longevidad extrema así como factores ambientales favorecedores. Se realizó una validación del instrumento mediante criterio de expertos que permitió delinear el fenotipo longevo, la edad para definir longevidad y longevidad extrema y los criterios para clasificar los endofenotipos.

A partir de 68 individuos con longevidad extrema por encima de 90 años, que presentaban genealogías informativas de longevidad, se elaboró una cohorte reconstruida con la totalidad de sus parientes donde se investigó la presencia de longevidad y longevidad extrema. Además, se construyeron las genealogías de 42 individuos no consanguíneos convivientes con el longevo por un periodo superior a 3 años. Las mismas quedaron constituidas por la totalidad de sus parientes para conformar una cohorte reconstruida de parientes legales.

Con la información aportada por ambas cohortes reconstruidas se determinó la agregación familiar mediante los tres criterios establecidos. Se determinó la heredabilidad del fenotipo longevidad y longevidad extrema mediante estudios de vías, en específico se estimó en parejas de hermanos y para parejas padres-hijos. Se determinaron 17 dominios de salud clínicos y analíticos en 178 individuos que incluyeron 68 probandos con longevidad extrema de la cohorte de familias

informativas, 68 parientes consanguíneos (uno por cada longevo probando) y 42 individuos de la cohorte de parientes legales. En base a los resultados de la evaluación de los dominios, 80 individuos longevos se sometieron a una clasificación para los tres endofenotipos de longevidad previamente delineados por criterios de expertos en la validación del cuestionario. El endofenotipo del individuo estudiado se utilizó como criterio para incluir su familia en la cohorte de dicho endofenotipo. A partir de las cohortes de los endofenotipos se realizaron análisis de agregación familiar y estimados de heredabilidad.

Se estudió el EO mediante determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), así como las concentraciones plasmáticas de glutatión reducido (GSH), malonildialdehído (MDA) y productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP), en el fenotipo longevo y en los tres endofenotipos. Se realizaron diferentes evaluaciones en grupos de estudio definidos.

Se efectuaron estudios de factores genéticos y ambientales para evaluar evidencias de variables favorecedoras de la longevidad. Se analizó si alguno de los alelos de los tres polimorfismos estudiados: ABO, Rh y *SOD2 9T/C* estaba preferencialmente asociado al fenotipo longevo. Se probaron modelos de asociación de tipo dominante, recesivo y aditivo y se evaluó su independencia mediante prueba de ji cuadrado.

La influencia de factores ambientales favorecedores en la determinación del fenotipo longevo se hizo mediante análisis bivariado. Para el análisis de la interrelación de factores ambientales con factores genéticos se probó el efecto conjunto de ambos y se determinó la razón de las ventajas según la hipótesis a

probar. El modelo multiplicativo estableció que este efecto estaba presente si la razón de ventaja conjunta observada de los factores evaluados excedía al esperado por la multiplicación de las ventajas del factor genético y ambiental por separado. El efecto aditivo estaba presente si la ventaja observada excedía a la esperada por la adición de las ventajas individuales.

El diagrama general de la investigación se presenta en la figura 1.

Limitaciones de la investigación

Como todo estudio que recoge información a través de entrevistas a individuos, no puede descartarse que se puedan proporcionar respuestas inexactas por sesgos de memoria, de tiempo y de persona.

No pudo realizarse el estudio del polimorfismo *SOD2 9T/C* a la totalidad de los individuos estudiados por no disponer de los reactivos para PCR. Se realizaron 80 de 178 para un 44,94 % de estudios moleculares.

Control de sesgos

Los estudios de epidemiología genética con diseños de estrategia familiar tiene ventajas sobre los estudios con estrategias poblacionales, no obstante, se tomaron medidas para evitar los sesgos.

Para evitar los sesgos de memoria y de tiempo, el instrumento para la recogida de información fue aplicado siempre por la misma persona y se realizó en presencia del pariente del longevo que conocía mejor su historia de vida y había vivido un suficiente número de años con él.

Para la revisión de las evidencias documentales, consideradas para el estudio de los dominios de salud clínicos, se contó con la participación de dos especialistas de Medicina General Integral vinculadas a la investigación.

Los árboles genealógicos fueron realizados en dos etapas, un árbol genealógico preliminar en la primera entrevista, donde se recababa la información pendiente o no confiable para concluirlo posteriormente, y un árbol genealógico definitivo realizado en la segunda entrevista.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité científico y comité de ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas y del municipio Santa Clara. Se siguieron los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas en humanos.¹⁰ El principio de voluntariedad y libre elección se consideró a través del consentimiento informado por escrito, tanto para la realización de la encuesta y árbol genealógico como para la extracción de una muestra de sangre para estudios de marcadores antigénicos, enzimáticos y de ADN (Anexo 1).

Novedad Científica:

Se realizó por primera vez en la provincia de Villa Clara un estudio de epidemiología genética de la longevidad, donde se determinó la agregación familiar y la heredabilidad de este fenotipo.

Por primera vez en el país se realizaron estudios de asociación con marcadores genéticos polimórficos, en específico de dos sistemas de antígenos eritrocitarios y un polimorfismo de simple nucleótido de ADN.

Primer estudio en el país que analizó la interacción gen-ambiente en el fenotipo longevo para potenciales alelos favorecedores de tres polimorfismos diferentes.

Se efectuaron por primera vez análisis de la razón de ventaja de la acción conjunta de variables ambientales y genéticas favorecedoras de longevidad, mediante mecanismos de interacción en modelo aditivo y multiplicativo.

Aporte teórico:

Se conoció la contribución del componente genético al fenotipo longevidad en Santa Clara y se obtuvieron estimados propios de heredabilidad en nuestro contexto.

Se conocieron factores favorecedores de la longevidad, en un grupo de longevos de familias informativas, que son útiles para desarrollar investigaciones en distintas áreas del conocimiento.

Aporte práctico:

Permitió el montaje de nuevas técnicas de estudios moleculares que no se habían realizado antes en esta Universidad. Ello permitirá futuros estudios de asociación de marcadores genéticos, bien a este fenotipo o a enfermedades crónicas, lo que abaratará costes de investigación.

Los hallazgos que resultaron factores favorecedores y que en su interacción con las bases genéticas le permitieron a los longevos vivir con calidad un mayor tiempo, permitirán tomar medidas de salud públicas oportunas que posibilitarán minimizar riesgos para la salud y reducir gastos de atención de salud y atención social.

Con esta investigación se inició el registro de familias informativas de longevidad en Villa Clara el cual no existía.

Aporte metodológico

El método empleado para efectuar la evaluación de la acción conjunta de variables ambientales y genéticas favorecedoras de longevidad mediante hipótesis de acción conjunta con mecanismos de interacción aditivos o multiplicativos, resulta en una metodología que tiene posibilidades de emplearse en el estudio de otros fenotipos y enfermedades multifactoriales.

El método para la obtención de los estimados de heredabilidad mediante diseños de vías, contempló modificaciones a las técnicas clásicas que pueden ser empleadas en estudios similares y en otros fenotipos.

Aporte social:

Se determinaron parámetros analíticos de los individuos que participaron en la investigación los cuales fueron debidamente informados, lo que contribuyó al conocimiento de su estado de salud.

Los resultados del presente trabajo pueden extenderse a la comunidad al contar por primera vez con un registro de familias informativas de este fenotipo. Aunque las características biológicas no son modificables, sí pueden serlo algunos atributos sociales y ambientales considerados determinantes de salud, como son los aspectos psicológicos del comportamiento de estos longevos, personalidad y estilos de vida. Al comportarse éstos como posibles factores de protección para alcanzar mayor longevidad, pueden ser divulgados y conocidos entre la población adulta con el consiguiente beneficio en la calidad de vida.

Volumen y estructura de la tesis

La tesis está presentada en un volumen único estructurada en cuatro capítulos. Capítulo uno (Marco teórico sobre bases genéticas y ambientales del fenotipo

longevo), capítulo dos (Agregación familiar y heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el fenotipo longevo y endofenotipos), capítulo tres (Estudios de estrés oxidativo en el fenotipo longevo y endofenotipos) y capítulo cuatro (Factores genéticos y ambientales asociados al fenotipo longevo).

Los capítulos dos, tres y cuatro presentan una breve introducción, objetivos parciales, diseño metodológico, resultados, discusión y conclusiones parciales. La tesis consta además de conclusiones, recomendaciones, bibliografía, autobibliografía y anexos.

En el capítulo uno se actualiza sobre aspectos epidemiológicos de la longevidad así como sus bases genéticas y ambientales. Se abordan conceptos básicos y las principales características de los estudios llevados a cabo en este campo.

El capítulo dos contiene el estudio de epidemiología genética sobre la longevidad y la longevidad extrema. Se realizan análisis de agregación familiar y heredabilidad tanto en el fenotipo longevo como en tres endofenotipos.

El capítulo tres presenta los resultados del estudio de estrés oxidativo en el fenotipo longevo y endofenotipos.

El capítulo cuatro contiene los resultados del estudio de asociación genética de los polimorfismos ABO, Rh y *SOD2 9T/C* al fenotipo longevo así como la influencia de factores ambientales en la determinación del fenotipo longevo y su interrelación con factores genéticos.

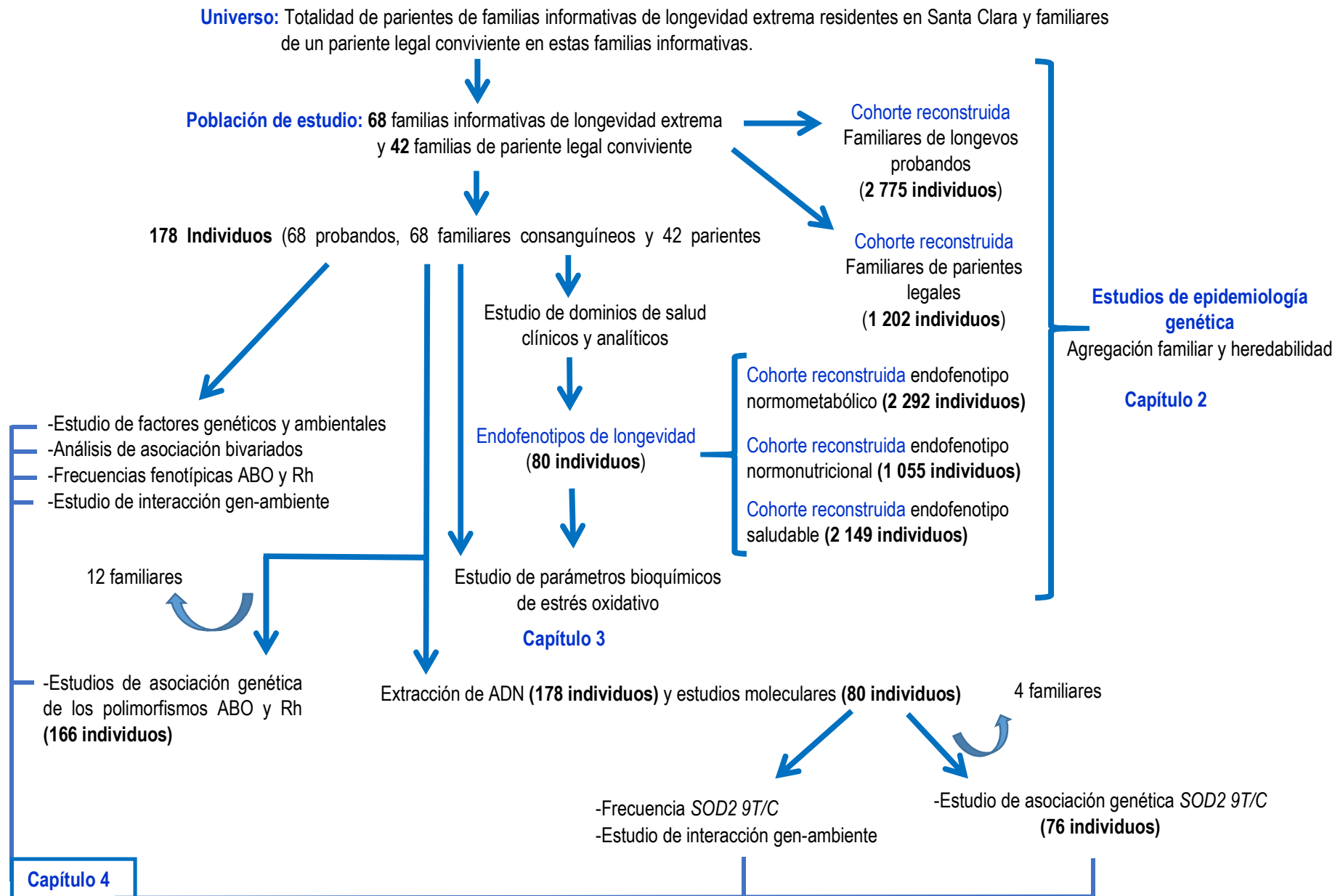


Figura 1. Diagrama general de la investigación

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO SOBRE BASES GENÉTICAS Y AMBIENTALES DEL FENOTIPO LONGEVO

1.1 Longevidad humana

La esperanza de vida es la media de la cantidad de años que vive una cierta población en un cierto período de tiempo. Se suele dividir en masculina y femenina y se ve influenciada por factores como la calidad de la medicina, la higiene, las guerras, etc. Aunque, se suele referir únicamente a las personas que tienen una muerte no violenta.¹¹

La vida de los individuos de una misma especie tienen una duración característica, pero existe una considerable variación. Aquellos que dentro de una misma especie sobreviven más que el promedio se dice que son longevos.¹² La longevidad humana es el resultado de un proceso multifactorial que permite a un individuo sobrevivir, retrasarse o escapar de enfermedades relacionadas con la edad. Esto puede estar determinado por su predisposición genética, estímulos externos como la dieta y al principal modulador de la salud humana, la regulación de la expresión génica.¹³

Un individuo centenario es una persona que vive hasta los 100 años o más. Debido a que la esperanza de vida en todo el mundo es inferior a los 100 años, el término se asocia invariablemente con la longevidad excepcional. En 2020 el número de centenarios en el mundo era de 573 000 personas. Se espera que ese número supere el millón para finales de esta década.^{14,15}

1.2 Aspectos epidemiológicos y prevalencia de la longevidad

La prevalencia de la longevidad en población abierta ha aumentado en los últimos cien años. Según la OMS en el siglo XX se produjo una revolución de la longevidad. La esperanza media de vida al nacer aumentó 20 años desde 1950 y llegó a 66 años. En el año 2021 alcanzó un valor de 78,5 en países desarrollados y se prevé que para el año 2050 haya aumentado 10 años más. Se estima que para el año 2025 existirán unos 1 200 millones de adultos mayores.¹⁴

Entre los países con transición demográfica más avanzada se encuentran Japón, Finlandia e Italia, y en las Américas, Canadá, Barbados, Estados Unidos y Cuba. Por el contrario, Bolivia, Guatemala y Haití poseen un envejecimiento poblacional incipiente.¹⁶

La población centenaria se ha incrementado en las últimas décadas. Si en 2011 la región de las Américas contaba con alrededor de 2 228 900 personas de 90 años o más, de las cuales 90 400 eran centenarias, se espera que para mediados del siglo estas cifras habrán ascendido a cerca de 13 903 000 y 689 000, respectivamente.¹⁷

Cuba presenta una de las mayores expectativas de vida y una de las poblaciones más envejecidas de América Latina. La esperanza de vida es de 76.50 años para los hombres y 80.45 para las mujeres. A partir del desarrollo social alcanzado y los logros de la medicina, el país presenta un comportamiento similar al de países de alto desarrollo (baja tasa de natalidad y alta esperanza de vida) por tanto, mayor tendencia al envejecimiento. Actualmente son más de 408 736 las personas mayores de 80 años. Esta población de longevos representó en el 2021 el 3,68 % del total de la población.²

La provincia de Villa Clara es considerada como una de las provincias con mayor expectativa de vida al nacer. La cantidad de individuos longevos alcanzó la cifra de 37 191 personas constituyendo el 4,82 % de su población.²

1.3 Teorías sobre las bases de la duración de la vida

Para que una teoría sobre el envejecimiento sea exitosa se plantea que debe tener en cuenta dos puntos importantes: el primero es que el envejecimiento compromete un número de genes diferentes (se señalan hasta cien genes implicados en la evolución de la longevidad además de múltiples mutaciones) y el segundo, que el envejecimiento ocurre a todos los niveles (molecular, celular y de órgano).^{18,19}

Los fenómenos del envejecimiento no los puede explicar un mecanismo único, por tanto, la teoría que valore la naturaleza multicausal será la que consiga un acercamiento científico más racional. Los cambios que una teoría del envejecimiento debe explicar son los cambios perjudiciales que reducen las funciones, los progresivos que tienen lugar gradualmente, los intrínsecos que no son causados por agentes medio ambientales modificables y los universales que ocurren en todos los miembros de una especie.²⁰

Existen tres teorías genéticas que confieren al entorno celular el papel de ser el responsable de todos los daños provocados al azar en el ADN. Estas son: teoría de la regulación génica, teoría de la diferenciación terminal y teoría de la inestabilidad del genoma.²¹⁻²³ Existen además otras teorías no genéticas sobre el envejecimiento que tienen gran fuerza como son las teorías de la mutación somática, teoría de los radicales libres, teoría error-catástrofe, teoría de las uniones cruzadas de estructuras celulares, teoría de la acumulación de productos de desecho, teoría inmunológica y las teorías deterministas entre otras.²⁴⁻²⁷

1.4 Heredabilidad de la longevidad

La heredabilidad describe la proporción de la variación fenotípica de un carácter que se debe a factores genéticos y es empleada en los estudios de genética cuantitativa en muchas especies con fines científicos y prácticos. Es un parámetro aplicado en epidemiología genética humana para ayudar en la caracterización del componente genético de la variabilidad total de un carácter en una población determinada.²⁸

La heredabilidad mide los roles relativos de la herencia y el ambiente que son específicos en cada lugar en función de la diversidad, de la variabilidad ambiental y del componente genético. En los fenotipos de determinación compleja este componente es de base poligénica, por tanto, la heredabilidad es la proporción de la varianza fenotípica total de un rasgo provocado por la varianza genética aditiva.^{28,29} Desde el punto de vista estadístico la varianza es una medida de la variación individual con respecto a la media del grupo. La heredabilidad se estima según el grado de semejanza entre familiares expresado en forma de coeficiente de correlación.²⁸

La heredabilidad de la supervivencia hasta edades posteriores a 80 años es estimada entre 0,25 y 0,30 en estudio de gemelos y la influencia genética sobre la supervivencia se incrementa en la medida que se alcancen edades extremas. La repercusión genética en la duración máxima de la vida está determinada por la expresión fenotípica referida a los polimorfismos, que de alguna forma modulan el tiempo de vida individual.²⁹

1.5 Endofenotipos de la longevidad

Los endofenotipos derivan de la medición continua de rasgos subclínicos que constituyen indicadores más efectivos en el estudio de fenotipos complejos como

la longevidad. Una medida común del envejecimiento saludable es la supervivencia libre de enfermedades, usualmente medida a una determinada edad. Sin embargo, la medición de biomarcadores subclínicos podría brindar una mejor caracterización de la red de interacciones genéticas que caracterizan los procesos fundamentales del envejecimiento.

Entre los endofenotipos relacionados con el envejecimiento que se reportan en la literatura se encuentran la presión arterial tanto diastólica como sistólica, la edad al morir, los niveles de colesterol, glucemia y albuminemia así como la actividad de enzimas de las defensas antioxidantes entre otros.^{30,31}

1.6 Fisiopatología del envejecimiento humano

El envejecimiento es caracterizado por un declive gradual de la reserva funcional orgánica, lo cual reduce la posibilidad de mantener la homeostasis especialmente bajo condiciones de estrés. En muchos sistemas de órganos la pérdida de la función comienza a los 30 o 40 años y continúa con una tasa de uno por ciento anual. Aunque este proceso parece ser continuo e irreversible, el envejecimiento en sí no es considerado una afección. En ausencia de estímulos patogénicos adicionales esta condición no conduce a una enfermedad evidente. Sin embargo, los cambios relacionados con la edad propician la aparición de enfermedades.³²

El rendimiento cardíaco disminuido observado en las personas de mayor edad, puede progresar a un fallo cardíaco en presencia de factores precipitantes tales como la hipertensión o infecciones.³³ Por lo tanto, el envejecimiento en ausencia de enfermedades es a menudo referido como normal o fisiológico. Por el contrario, el envejecimiento asociado a enfermedades es llamado anormal o patológico.

No obstante, es difícil separar las alteraciones relacionadas con la edad y las enfermedades. Por esta razón es importante en los estudios sobre el

envejecimiento la selección adecuada de la población a examinar. Estudios previos llevados a cabo con pacientes hospitalizados pudieron verse sesgados con relación al ritmo que normalmente se desarrolla el envejecimiento. Se cree que la función renal se deteriora con la edad, sin embargo se reporta que en aproximadamente un tercio de individuos estudiados la función renal no disminuyó en un seguimiento llevado a cabo durante 20 años. Investigaciones recientes han confirmado que el declive en la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal fue mucho menos pronunciado que lo sugerido por reportes anteriores.³⁴

Aunque los estudios clásicos delimitan cuidadosamente aspectos básicos de la fisiología del envejecimiento, ellos abordan principalmente las consecuencias más que sus causas.^{32,35,36} Se ha hecho evidente que estas causas se encuentran a nivel celular y nuevos métodos experimentales han permitido establecer una vinculación entre los procesos intracelulares y las anomalías en órganos.³³

Se ha demostrado que muchos cambios en el sistema nervioso pueden ser explicados por un daño en la transducción de señales a través de los axones y la sinapsis.³² La disminución del rendimiento cardíaco puede ser relacionada con un acoplamiento electroquímico dañado y una afectación de la contractilidad en los miocitos cardíacos.³³ Los cambios en el sistema endocrino pueden ser atribuidos a la disfunción progresiva de las células que forman tanto las glándulas endocrinas como el tejido diana.³⁵ Además, las alteraciones musculoesqueléticas surgen de alteraciones en las células formadoras del hueso, miocitos esqueléticos y las uniones neuromusculares.³⁶ También es reconocido que el sistema inmune sufre una mayor restructuración asociada a la edad, la cual incluye tanto un aumento como una disminución de la función de la célula inmunológica.³⁷

1.7 Bases ambientales de la longevidad

Existen coincidencias en la literatura sobre la importancia de factores relacionados con el estilo de vida, la capacidad de enfrentar el estrés, la realización de ejercicios físicos y la dieta entre los elementos favorecedores de la longevidad.³⁷⁻³⁹

Entre las teorías de base ambiental se reconoce que la diferencia fundamental entre el envejecimiento fisiológico y las enfermedades neurodegenerativas es la pérdida de la capacidad de adaptación para hacer frente al deterioro senil.³²

El factor edad se identifica como un desencadenante que afecta principalmente a personas mayores de 65 años.³⁹ Los efectos relacionados con la edad derivados de factores de riesgos ambientales y genéticos y la alta dependencia energética con un bajo nivel de antioxidantes, específicamente en el cerebro, pueden propiciar la alta incidencia de desórdenes neurodegenerativos que se produce en la población anciana.^{40,41}

1.8 Bases genéticas de la longevidad

El mecanismo mediante el cual los genes de la longevidad ejercen su función es complejo. Existen genes reguladores que mantienen los procesos vitales de la vida por más tiempo y suministran ventajas selectivas para las especies. Esto tiene dos implicaciones importantes: la primera, que el envejecimiento no está programado genéticamente, sino que es el resultado de procesos biológicos normales necesarios para la vida, y la segunda, que pueden existir genes claves determinantes de longevidad de naturaleza reguladora que son capaces de gobernar la tasa de envejecimiento de todo el cuerpo. Esta afirmación contrasta con el concepto del envejecimiento como resultado de funciones biológicas tan complejas como el organismo mismo, y que la esperanza de vida o tasa de

envejecimiento está determinada por miles de genes que funcionan en mecanismos altamente complejos, únicos para cada célula o tejido.^{5, 42}

La heterogeneidad genética de la longevidad queda expresada a través de sus múltiples entradas al catálogo en línea de enfermedades con herencia mendeliana en el hombre (OMIM, del inglés Online Mendelian Inheritance in Men) que sobrepasan las 3000. Así, el gen *Ivg2* productor del fenotipo de la longevidad 2, mapeado en el brazo largo del cromosoma 6, establece su relación genotipo-fenotipo a través de múltiples entradas a genes y fenotipos, principalmente al gen de la caja forkhead O3A (*FOXO3A*).⁴³

Se reporta que la frecuencia de alelos proclives a la inflamación, en genes que controlan el proceso inflamatorio asociado a las enfermedades crónicas, parece ser más alta en individuos infartados y estar disminuida en los longevos, en específico los centenarios, donde la frecuencia de estas enfermedades es menor.⁴⁴

Estudios en nonagenarios encuentran asociación con variantes polimórficas del gen de la proteína C reactiva. Estas variantes alélicas altamente productoras están relacionadas con una vida más corta.^{44,45} El número de genes que podrían afectar la variabilidad interindividual en la vida humana es alto y probablemente la mayoría afecte la longevidad al alterar el riesgo de muerte en varias edades. Un enfoque para identificar estos genes es el análisis comparativo de lugares candidatos entre grupos de genes en personas extremadamente ancianas y personas jóvenes de la misma población. Sin embargo, en este enfoque se debe prestar especial atención a la coincidencia de casos y controles.¹²

Los estudios de asociación de genes candidatos muestran inconsistencias en sus resultados. Solamente las variantes de los genes *APOE* (apolipoproteína E) y

FOXO3A han mostrado asociación estable con la longevidad.^{3,43} La apolipoproteína E es un importante portador de colesterol y es compatible con el transporte de lípidos y la reparación de lesiones en el cerebro. El gen apoE tiene tres alelos polimórficos comunes, lo que lleva a seis posibles genotipos. Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés Single Nucleotide polymorphism) cerca del locus apoE son las únicas variantes que alcanzan significación en los estudios de asociación del amplio genoma (GWAS, del inglés Genome Wide association studies) de la longevidad.³

Otros factores genéticos asociados a la longevidad revelan conocimientos sobre vías biológicas adicionales que pueden modular el proceso de envejecimiento. Las variantes del gen de la proteína de transferencia del éster colesteril, involucrado en la regulación de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, se han sugerido previamente como marcadores de longevidad excepcional y envejecimiento saludable en judíos Ashkenazi y hombres japoneses-americanos.^{46,47}

En un estudio de marcadores polimórficos llevado a cabo en centenarios italianos y sus controles, se relacionaron cuatro genes autosómicos que codifican proteínas implicadas en rutas metabólicas fundamentales como loci candidatos. Los genes fueron: renina, tirosina hidroxilasa, poli ADP-ribosa polimerasa y superóxido dismutasa 2.⁴⁸

1.9 Control epigenético durante el envejecimiento

Las alteraciones epigenéticas constituyen un mecanismo crucial en el deterioro de las funciones celulares observadas durante el envejecimiento y en los trastornos relacionados con la edad. Por definición, la epigenética es el estudio de los mecanismos hereditarios reversibles que ocurren sin ninguna alteración de la secuencia de ADN.^{49,50} Delinear y comprender los cambios epigenéticos que

sucedan durante el envejecimiento es un área de estudio importante que puede abrir el camino al desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos para retrasar el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad.^{49,50}

El síndrome de Progeria de Hutchinson-Gilford y el síndrome de Werner son trastornos genéticos raros caracterizados por fenotipos de envejecimiento prematuro. Estas enfermedades se asemejan al envejecimiento fisiológico y sirven como modelos para obtener información sobre la biología del envejecimiento humano.⁵¹ Estos síndromes se deben a una mutación en los genes que codifican la maquinaria de reparación del ADN y conduce a estructuras desorganizadas de la cromatina. Esto indica que la inestabilidad genómica y el deterioro de la cromatina son elementos que se encuentran en el origen del proceso de envejecimiento y que la comprensión de los mecanismos moleculares de estas enfermedades nos proporciona información útil para entender este complejo proceso.⁵¹

Los estudios en humanos y en estos modelos de envejecimiento revelan que, al igual que otras estructuras biológicas de las células, el epigenoma sufre una pérdida progresiva de su configuración durante el envejecimiento. Esto provoca un cambio profundo en la arquitectura cromosómica, la integridad genómica y los patrones de expresión génica. Los efectos se conservan en su mayor parte desde organismos unicelulares como levaduras en gemación hasta eucariotas multicelulares complejos. Estos mecanismos conservados nos ayudan a obtener una imagen más clara del proceso de envejecimiento.⁵²

1.10 Estudios de estrés oxidativo

Los estudios sobre EO se encuentran entre las principales investigaciones en el campo de las ciencias médicas debido a su amplia aplicación en la reducción del

daño causado por los radicales libres (RL). Cuando la generación de radicales libres del oxígeno sobrepasa las numerosas barreras de defensas antioxidantes del organismo se produce un aumento del daño a las estructuras biológicas por reacciones químicas. A este proceso se le denomina EO y se define como un desbalance de las defensas antioxidantes con respecto a la producción incrementada de EROs, las que intervienen en múltiples situaciones fisiopatológicas. En esta situaciones los RL atacan la membrana celular, liberan los ácidos grasos y las proteínas, perturban la permeabilidad, alteran la posición, formación y función de las proteínas y en consecuencia generan cambios en la actividad enzimática.^{8,9,53}

La respuesta al EO puede tener un papel importante en el envejecimiento. La mayor generación de EROs con la edad sobrepasa la respuesta antioxidante e impone un estado frágil al individuo anciano, lo que aumenta el riesgo de infección, enfermedades relacionadas con la edad, discapacidad y muerte.⁵⁴

Sin embargo, generar niveles bajos de EROs, que a su vez actúen como moléculas en la transmisión de señales, puede mejorar la respuesta al EO mediante el inicio de un mecanismo adaptativo que promueve la longevidad. Este proceso tiene lugar en las mitocondrias y se denomina mitohormesis. Su activación conduce a un aumento de la esperanza de vida en diferentes modelos animales, además de mejorar el metabolismo y el sistema inmunológico.⁵⁵

1.11 Estudios de asociación genética

Estudios epidemiológicos indican la presencia de un componente familiar en la longevidad determinado por genes y se describen un número de posibles asociaciones entre longevidad y variantes alélicas. En estos análisis la evaluación

de polimorfismos en centenarios tiene gran importancia, no obstante reportarse discrepancias en los resultados alcanzados.^{4,13,56}

La asociación de marcadores genéticos a fenotipos humanos es ampliamente referenciada en la literatura, donde se muestra como un mecanismo de acción de la selección natural en el mantenimiento de sistemas genéticos polimórficos. Las enfermedades humanas candidatas para este tipo de acción son las epidemias recurrentes, infecciones crónicas, infecciones intestinales sobre todo en la infancia y las enfermedades tropicales.^{6,13}

Un polimorfismo genético se define como el sistema genético en el cual existen varios alelos en la población, todos con una frecuencia relativamente alta de modo que el alelo menos probable esté presente al menos en el uno por ciento de los individuos de la población.¹³ El mantenimiento de un polimorfismo se explica en base a cuatro grupos de teorías: las teorías selectivas, las de estratificación étnica, de desequilibrio de ligamiento y las neutras.⁴

En los estudios de genes candidatos basados en análisis de asociación los datos apuntan a vías específicas y no solamente a nuevos loci puntuales de longevidad. Si bien existen dificultades para replicar los hallazgos con independencia de la población estudiada y persisten dificultades para identificar polimorfismos de longevidad universales.⁵⁶

1.11.1 Estudios de asociaciones genéticas a antígenos eritrocitarios

Entre los polimorfismos estudiados están los grupos sanguíneos que resultan de la clasificación de acuerdo a las características presentes o no en la superficie de los glóbulos rojos y en el plasma. Las dos clasificaciones más importantes para describir grupos sanguíneos en humanos son los antígenos del sistema ABO y Rh.⁷ Existen evidencias que justifican la realización de estudios de asociación de

la longevidad a marcadores del sistema ABO. El grupo sanguíneo O se originó de una mutación por delección de una base nitrogenada del alelo ancestral A. Sin embargo, ha llegado a alcanzar las frecuencias más elevadas entre los alelos del sistema ABO en todos los países del mundo, lo que sugiere que pudo conferir ventajas selectivas.⁷

Se reportan asociaciones de interés de varias enfermedades humanas con el sistema ABO. El grupo sanguíneo A tiene mayor susceptibilidad a tumores malignos, sobre todo gástricos y el grupo O tiene mayor susceptibilidad a úlcera gástrica y duodenal. El riesgo de enfermarse con fiebre reumática es más baja en los individuos del grupo O que en los de grupo sanguíneo A, B o AB. También se describen asociaciones de este sistema con la longevidad.⁵⁷⁻⁵⁹

Los hallazgos anteriores son explicativos de la existencia de susceptibilidad asociada a enfermedades según el alelo ABO que se posea, pero a nivel de las poblaciones humanas son hallazgos controversiales. Se trata de procesos mórbidos que, aunque demostrados, ocurren después de la etapa reproductiva del individuo y no queda claro como modifican las frecuencias génicas de las poblaciones.⁵⁷

1.11.2 Estudios de asociación genética *SOD2* 9T/C y longevidad

El gen *SOD2* se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 6 y codifica para la proteína de igual nombre. Una mutación en la base 2 246 provoca la transición de timina a citosina lo que resulta en el cambio del aminoácido Valina por Alanina en la posición 16 de la cadena peptídica. Este polimorfismo afecta la señalización y altera la entrada de la proteína a la mitocondria.⁶⁰

Estudios realizados en modelos de experimentación como la mosca de la fruta, han mostrado una asociación de los niveles de *SOD2* con la duración de la vida.

Las moscas con longevidad incrementada tenían elevados niveles de *SOD2* y una marcada resistencia al EO. También en gusanos mutantes de larga vida se demostró una mayor resistencia al EO, acompañado de un aumento de los niveles de *SOD2* dependiente de la edad.^{61,62}

1.12 Conclusiones parciales del capítulo

1. A partir del número de publicaciones relacionadas con la temática, que van en ascenso en los últimos cinco años, puede inferirse que el tema de estudio es un área novedosa y de creciente interés dentro de las ciencias básicas biomédicas.
2. Se muestran numerosos puntos controversiales y lagunas del conocimiento en lo concerniente a la búsqueda de polimorfismos genéticos que confieran ventajas selectivas pero que posean suficiente consistencia, reproducibilidad y plausibilidad biológica. Se ha fallado en encontrar polimorfismos de carácter universal, posiblemente debido a diferencias en las poblaciones humanas estudiadas.

CAPÍTULO 2 AGREGACIÓN FAMILIAR Y HEREDABILIDAD EN EL FENOTIPO LONGEVO Y ENDOFENOTIPOS

2.1 Introducción

Los estudios de agregación familiar y heredabilidad son importantes para el análisis de rasgos con herencia multifactorial. Los miembros de una misma familia tienen mayor tendencia a desarrollar rasgos de este tipo debido a la mayor proporción de genes que comparten, además del ambiente donde viven.

Objetivos parciales

1. Determinar la agregación familiar y heredabilidad del fenotipo longevidad y longevidad extrema en las familias informativas estudiadas.
2. Determinar la agregación familiar y heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en las familias informativas con los distintos endofenotipos estudiados.

2.2 Diseño metodológico

2.2.1 Definición del universo y población de estudio

Universo

Constituido por la totalidad de parientes de las familias informativas residentes en Santa Clara con longevos de 90 años o más y de las familias de un pariente legal conviviente con dichos longevos.

Población de estudio

Quedó integrada por una cohorte reconstruida de 2 775 parientes de 68 familias informativas de longevidad extrema y otra cohorte integrada por 1 202 familiares de 42 parientes legales convivientes en las familias informativas.

Los individuos a partir de los cuales se confeccionaron las cohortes de familias informativas de longevidad (68) y de parientes legales (42) además de 68 parientes consanguíneos de la cohorte de familias informativas, se estudiaron directamente para variables clínicas, epidemiológicas, genéticas, ambientales y analíticas.

Criterios de inclusión

Para familias informativas de longevidad extrema

- Tener tres o más miembros con edades iguales o superiores a 90 años con al menos uno de ellos vivo y residente en Santa Clara, que sería el probando.
- Tener al menos un pariente de primer grado del probando que estuviera vivo y residente en Santa Clara.
- Tener al menos un pariente legal no consanguíneo conviviente por no menos de tres años en el hogar del longevo de 90 años o más y que no procediera de una familia informativa de longevidad extrema.
- Los tres individuos dieran su consentimiento para obtener los datos mediante encuesta así como para la extracción de una muestra de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo, hemoquímica y estudios moleculares.

Para familias de parientes legales no consanguíneos convivientes

- Que no fuera una familia informativa de longevidad extrema.
- El pariente legal conviviente diera su consentimiento para obtener los datos mediante encuesta así como para la extracción de una muestra de sangre para la determinación de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo, hemoquímica y estudios moleculares.

Criterios de exclusión

- La información transmitida por el longevo o su familiar no resultaba confiable.

- Las personas que convivían con el longevo no conocían la información genealógica.

Criterios de salida para las familias

- Individuos de familias informativas o no consanguíneas que decidieron abandonar el estudio por lo cual se retiraron sus familias.

Criterio de exclusión para muestras

- Presentar enfermedades infectocontagiosas en el momento del estudio.
- Sueros lipémicos o hemolizados

2.2.2 Población para los diferentes estudios

Estudios en el fenotipo longevidad y longevidad extrema

- Análisis de edad y proporción de parientes longevos: 3 977 familiares pertenecientes a ambas cohortes.
- Análisis de los dominios de salud: 178 individuos estudiados (68 probandos, 68 parientes consanguíneos de las familias informativas y 42 parientes legales convivientes).
- Análisis de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema: 3 977 familiares pertenecientes a ambas cohortes
- Estimados de heredabilidad de longevidad y longevidad extrema:
 - Para la heredabilidad medida en parejas de hermanos: 1 524 parejas diferentes de hermanos de la cohorte del probando y 455 de la cohorte de parientes legales.
 - Para la heredabilidad medida por parejas padres-hijos: 435 parejas diferentes en la cohorte del probando y 174 parejas de la cohorte de parientes legales.
- Caracterización de los dominios de salud del fenotipo longevo: 80 individuos longevos de las familias informativas (68 probandos y 12 familiares consanguíneos).

Estudios en los distintos endofenotipos

- Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema: 2 229 individuos de la cohorte reconstruida del endofenotipo normometabólico, 1 055 del endofenotipo normonutricional, 2 149 del endofenotipo saludable y 1 202 familiares de la cohorte reconstruida de parientes legales.

- Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema: 1 292 parejas diferentes de hermanos de la cohorte del endofenotipo normometabólico, 575 del endofenotipo normonutricional, 1 246 del endofenotipo saludable y 455 de la cohorte de parientes legales.

2.2.3 Variables y su operacionalización

Variables de epidemiología genética⁶³

Probando: Cualitativa nominal dicotómica. Individuo mediante el cual se identifica la familia y construye la genealogía. También denotado como propósito o caso índice a partir del cual se definen las relaciones de parentesco.

Familiar consanguíneo: Cualitativa nominal dicotómica. Individuos que comparte relación de parentesco con el probando.

Pariente legal: Cualitativa nominal dicotómica. Individuos que no comparten relación de parentesco con el probando pero se encuentran relacionados por medio del matrimonio o cualquier otra unión civil.

Familia informativa de longevidad extrema: Cualitativa nominal dicotómica. Término utilizado en genética para referirse a familias en las cuales existen tres o más individuos longevos (nonagenarios o centenarios), que pertenecen al menos a dos generaciones diferentes. En este estudio fueron las familias de los probandos.

Cohorte reconstruida: Cuantitativa discreta. Totalidad de familiares de cualquier grado de parentesco, vivo o fallecido, de individuos con un fenotipo determinado, a

los cuales se les investiga sobre su condición respecto al fenotipo bajo estudio hasta el momento de finalizar la indagación.

Agregación familiar verdadera: Cualitativa nominal dicotómica. Agrupación de rasgos fenotípicos o trastornos dentro de una familia determinada debida a causas genéticas.

Concordancia: Cualitativa nominal dicotómica. Presencia de un mismo rasgo fenotípico en ambos miembros de una pareja de individuos dentro de un grupo donde el rasgo se estudia.

Heredabilidad: Cuantitativa continua. Proporción de la variación fenotípica de un carácter que se debe a factores genéticos. En sentido estrecho se refiere al estudio de la contribución de la variación genética aditiva debida a poligenes. Los valores se consideraron bajos cuando fueron inferiores a 0,30, moderados entre 0,30 y 0,59 y altos cuando su valor fue igual o mayor que 0,60.⁶³

Variables demográficas

Sexo: Cualitativa nominal dicotómica. Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino según el examen físico y la entrevista. Se clasificó en masculino y femenino.

Edad: Cuantitativa discreta. Edad biológica del individuo en el momento que se le realiza el estudio. Se expresó en años.

Variables relacionadas con fenotipos y endofenotipos (valoradas según criterios de expertos)

Fenotipo longevo: Cualitativa nominal dicotómica. Definida por edad a la muerte o al final del estudio.

Fenotipo longevidad: Cualitativa nominal dicotómica. Individuo que al finalizar el estudio o al morir tenía 80 o más años cumplido.

Fenotipo longevidad extrema: Cualitativa nominal dicotómica. Individuo que al finalizar el estudio o al morir tenía 90 o más años cumplido.

Dominio de salud: Cualitativa nominal dicotómica. Aspectos que se consideran para la construcción de endofenotipos de longevidad. Las variables de los dominios de salud que se tuvieron en cuenta en la definición de cada endofenotipo se desglosan en los métodos y sus valores de referencia aparecen en este propio epígrafe.

Endofenotipo de longevidad: Cualitativa nominal dicotómica. Fenotipo construido a partir de poder ser predictor de la esperanza de vida excepcional o el envejecimiento saludable relacionado con la longevidad, que resulta persistente y heredable.

Endofenotipo normometabólico: Cualitativa, nominal, dicotómica. Condición en que un individuo de más de 80 años presenta valores normales de glucemia, colesterol y triglicéridos.

Endofenotipo normonutricional: Cualitativa, nominal, dicotómica. Condición en que un individuo de más de 80 años presenta valores normales de proteínas totales y hemoglobina así como un índice de masa corporal normopeso.

Endofenotipo saludable: Cualitativa nominal dicotómica. Condición en que el individuo de más de 80 años no presenta multimorbilidad debida a enfermedades o discapacidades crónicas.

Variables relacionadas con la salud

Estado de salud: Cualitativa nominal dicotómica. Presencia o no de enfermedades o discapacidades así como capacidad para valerse por sí mismo.

Enfermedades consideradas dominios de salud: Cualitativa nominal dicotómica. Enfermedades padecidas por el longevo o cualquier otro individuo estudiado. Valores finales: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer,

enfermedades articulares, cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias, hepáticas, inmunológicas, endocrinas y neurológicas. Se consideró que la enfermedad estaba presente o ausente por la revisión de las historias clínicas y la tarjeta de medicamentos controlados así como por referencia del longevo o el familiar. Se trabajó sobre diagnósticos que habían sido realizados previamente por personal de salud en ejercicio y se asumió que fueron atendidos los protocolos de diagnóstico y tratamiento establecidos en el momento en que se llevaron a cabo los diagnósticos y se impusieron los tratamientos.

Discapacidades: Cualitativa nominal dicotómica. Cuando no se completan de forma adecuada las habilidades sensoriales o motoras que alcanza el individuo sano. Se clasificaron en auditivas, visuales, físico motoras y cognitivas (demencias). Se consideró que la discapacidad estaba ausente si:

Auditivas: Cualitativa nominal dicotómica. Capacidad de escuchar y en caso de no poder hasta qué edad escuchó bien.

Visuales: Cualitativa nominal dicotómica. Capacidad de ver y en caso de no poder hasta qué edad lo hizo. En caso de usar espejuelos en la actualidad se consideró hasta qué edad vio sin necesidad de ellos y a qué edad comenzó a usarlos.

Físico motoras: Cualitativa nominal dicotómica. Capacidad de caminar y en caso de no poder en la actualidad se tuvo en cuenta hasta qué edad lo hizo.

Cognitivas: Cualitativa nominal dicotómica. Capacidad de orientarse en tiempo, espacio y persona.

Variables antropométricas

Estatura: Cuantitativa continua. Altura de una persona desde los pies a la cabeza expresada en centímetros.

Peso corporal: Cuantitativa continua. Peso del individuo durante su juventud y adultez expresado en Kg.

IMC: Cuantitativa continua. Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo calculada mediante la división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Se clasificó en bajo peso (menor de 18), normopeso (entre 18,5 y 24,9), sobrepeso (entre 25 y 29,9) y obeso (mayor de 30). Se expresó en kg/m^2 .⁶⁴

Variables hemoquímicas

Hemoglobina: Cuantitativa continúa. Niveles de hemoglobina en sangre expresados en g/L. Se empleó kit diagnóstico de la firma HELFA. Intervalo de referencia en hombres: 120 a 150 g/L y en mujeres: 110 a 130 g/L.⁶⁵

Niveles de Glucosa: Cuantitativa continúa. Medida de la concentración de glucosa en plasma sanguíneo expresada en mmol/L. Se empleó kit diagnóstico de la firma HELFA. Intervalo de referencia: 4,2 a 6,11 mmol/L.⁶⁵

Niveles de colesterol: Cuantitativa continúa. Medida de la concentración de colesterol en plasma sanguíneo expresada en mmol/L. Se empleó kit diagnóstico de la firma HELFA. Intervalo de referencia: 3,87 a 6,71 mmol/L.⁶⁵

Niveles de triglicéridos: Cuantitativa continúa. Medida de la concentración de triglicéridos en plasma sanguíneo expresada en mmol/L. Se empleó kit diagnóstico de la firma HELFA. Intervalo de referencia en hombres: 0,68 a 1,88 mmol/L y en mujeres: 0,46 a 1,60 mmol/L.⁶⁵

Proteínas totales: Cuantitativa continúa. Medida de la concentración total de proteínas en plasma determinada mediante el método descrito por Lowry, con intervalo de referencias de 60 g/L a 80 g/L.⁶⁶

2.2.4 Métodos

2.2.4.1 Recogida de la información primaria

Estadísticas vitales y recopilación de registros de individuos

Se empleó el Sistema de Información Estadística Nacional de Demografía y Oficina Nacional de Estadística e Información. Las relaciones nominales de individuos longevos residentes en Santa Clara fueron obtenidas de las consultas de Geriatria y del departamento de trabajo social y Atención al Adulto Mayor de la Dirección Municipal de Salud.

Búsqueda y selección de las familias informativas

En la primera visita al lugar de residencia se indagó por el longevo, si la familia era informativa y la disposición a participar en el estudio. Una vez verificados los criterios establecidos se seleccionó la familia para participar en la investigación. Se procedió a la aplicación del consentimiento informado (Anexo 1) y el instrumento de recogida de información (Anexo 2).

Instrumento utilizado

Constó de 5 acápites referidos a un conjunto de 36 variables que recogían información sobre datos personales, fenotipo externo, antecedentes genéticos, factores ambientales, enfermedades crónicas, hábitos y estilos de vida.

Método para la confección del árbol genealógico

A cada familia informativa y a cada familia de pariente legal conviviente se les confeccionó el árbol genealógico por la metodología de la escuela francesa internacionalmente aceptada y de uso común en Cuba. (Anexo 3)

En las genealogías se identificó la totalidad de parientes independientemente de su estado de salud, de estar vivos o fallecidos y del lugar de residencia en el momento que se confeccionó el registro. Además, se identificaron los individuos que constituyeron los probandos a partir de los cuales se definieron las relaciones

de parentesco. Los familiares a partir de dos generaciones anteriores al probando y hasta dos posteriores se dividieron en parientes de primer, segundo y tercer grado como está establecido en base al por ciento de genes en común entre parientes.⁶³

Se investigó la presencia de longevidad en todos los parientes de dichas familias genéticas mediante interrogatorio directo y personal del investigador.

2.2.4.2 Delineación del fenotipo longevo y construcción de los endofenotipos de longevidad

Delineación del fenotipo longevo

El instrumento utilizado para obtener la información de los factores genéticos y ambientales favorecedores de la longevidad, el árbol genealógico y los resultados de las variables clínicas y analíticas estudiadas fue validado por criterio de expertos. En dicha evaluación participaron un total de 10 profesionales de diferentes áreas del conocimiento.

Como parte de la evaluación de expertos se realizó un análisis grupal para asumir un concepto de fenotipo y endofenotipos de longevidad a utilizar en esta investigación. Como se trata de un fenotipo de determinación compleja se consideró que debían tenerse en cuenta los tres aspectos siguientes con sus respectivos componentes:

Sustentar la edad a utilizar como límite de corte en:

1. Datos de esperanza de vida de la misma población de la cual proceden
2. Datos de esperanza de vida para su sexo y grupo étnico en la población de la cual proceden
3. Datos de esperanza de vida en las cohortes de tablas de vida por años o décadas de nacido.

Recomendación:

- Definir los 80 años como límite de corte.
- Subdividir los análisis en dos: longevidad en general que incluye a los individuos con 80 años y más (80+) y longevidad extrema que incluye individuos con 90 años y más (90+)
- Como las definiciones basadas en la esperanza de vida no son válidas cuando se modifican las cohortes de nacimientos la longevidad se definió como edad a la muerte o al final del estudio.

Sustentar que el fenotipo tiene componente genético en:

1. Existencia de familias con agregación familiar de excepcional larga vida en la población de la cual proceden
2. Prevalencia elevada de familias de excepcional larga vida en la población de la cual proceden.
3. Diferencias en la esperanza de vida para ambos sexos

Recomendación:

- Emplear el árbol genealógico como instrumento idóneo para la recogida de antecedentes genéticos de longevidad.
- Recoger el fenotipo a cada pariente mediante la asignación de su edad específica como edad al finalizar el estudio o a la muerte en caso de individuos fallecidos.
- Considerar el sexo de los individuos para realizar los estudios de agregación y heredabilidad.

Sustentar que el fenotipo tiene componente ambiental en:

1. Existencia de reportes y evidencias de hábitos y estilos de vida asociados a una vida más larga.

2. Existencia de características del fenotipo externo que acompañan la duración excepcional de la vida.
3. Existencia de asociaciones a otros fenotipos de determinación compleja.

Recomendación:

- Que los factores ambientales de protección recogidos en el instrumento pueden ser utilizados para evaluar posibles variables favorecedoras de longevidad en los individuos del presente estudio.

Delineación de los endofenotipos de longevidad

A través de criterios de expertos se intencionó la búsqueda de endofenotipos a considerar. Estos fueron, en lo fundamental, los descritos en la literatura con modificaciones realizadas por el autor y el grupo de expertos, las que se refieren en el lugar correspondiente de esta tesis. Se definieron 17 medidas consideradas dominios de salud, de ellas 6 referidas a variables analíticas y 11 a variables clínicas. Estas variables permitieron clasificar a los longevos probandos y a sus familiares consanguíneos con 80 o más años de edad en tres endofenotipos.

Endofenotipo normometabólico

Medido por los resultados analíticos de niveles normales de colesterol, triglicéridos y glucemia. En presencia de uno de los dominios alterado se consideró endofenotipo ausente.

Endofenotipo normonutricional

Medido por los resultados analíticos de niveles normales de proteínas totales y hemoglobina así como un índice de masa corporal normopeso. En presencia de uno de los dominios alterado se consideró endofenotipo ausente.

Endofenotipo saludable

Fue clasificado de acuerdo a dos criterios:

- Criterio 1: Medido por la ausencia de comorbilidad para enfermedades crónicas mayores del adulto. Se consideró como enfermedad de base la presencia de una primera afección crónica diagnosticada y como comorbilidades cualquier otra, de las consideradas de interés para el estudio, que apareciera posteriormente: Diabetes, hipertensión arterial, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad articular y enfermedad respiratoria.

- Criterio 2: Ausencia de discapacidades mayores permanentes (físicas motoras, visuales, auditivas y cognitivas) medidas según definición operacional. Fue evaluado para discapacidades que conllevaran la pérdida de la actividad física o pérdida de la actividad de comunicación. Cuando estaban presentes y llevaran al longevo a estar encamado permanente, ciego, sordo total o con demencia y pérdida de la orientación en tiempo, espacio y persona.

En presencia de ambos criterios se consideró endofenotipo presente.

2.2.5 Metodología

2.2.5.1 Estudio genético y ambiental del fenotipo longevidad y longevidad extrema

2.2.5.1.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales

La mediana de la edad fue evaluada para los diferentes tipos de parientes de primer grado pertenecientes a las familias informativas y a las familias de los parientes legales convivientes.

Se encontró la proporción de individuos que alcanzaron la longevidad en estos mismos tipos de parientes hasta una edad determinada, en específico la proporción que alcanzó 80 años o más, 90 años o más y 100 años o más. En estas evaluaciones los grupos no son excluyentes.

Ambos análisis se hicieron por separado para los sexos. Se hicieron comparaciones de la edad y la proporción de longevidad para cada tipo específico de parentesco, entre parientes de probando y parientes del familiar legal conviviente.

2.2.5.1.2 Agregación familiar de longevidad y longevidad extrema

Antes de llevar a cabo los estudios de agregación familiar se comprobó que no existiera agregación familiar en la cohorte formada a partir de los parientes legales. Esto constituye un requisito para su empleo en los estudios de epidemiología genética realizados.

La agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en familias informativas se evaluó mediante los tres criterios reconocidos. Las evaluaciones se hicieron para familiares de primer, segundo y tercer grado y para todos los parientes independientemente del grado de parentesco (anexo 4). Se realizaron por separado para el sexo masculino y femenino e independiente del sexo. Se consideraron para este análisis los individuos vivos o fallecidos a partir de los 35 años de edad.

Criterio 1: Se comprobó si la prevalencia de la longevidad era mayor entre los familiares del probando longevo en las familias informativas que en la población general de la cual proceden.

Criterio 2: Se evaluó si la prevalencia de la longevidad fue más elevada entre los parientes de las familias informativas que entre los parientes de las familias del pariente legal conviviente.

Criterio 3: Se exploró si en las familias informativas la prevalencia de longevidad era mayor en parientes de primer grado que entre los parientes de segundo y tercer grado de conjunto.

Las comparaciones se hicieron mediante test de proporciones muestrales en los criterios 2 y 3. En el criterio 1 se utilizó test de proporciones respecto a un parámetro poblacional.

2.2.5.1.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema

Se realizó mediante un estudio de vías en el que se emplearon parejas de hermanos y parejas padres – hijos, sin incluir al probando o al pariente legal para evitar sesgos (anexo 5 y anexo 6). Tanto en las familias informativas como en la familia de los parientes legales se evaluó la proporción de parejas de hermanos y parejas padres - hijos en que ambos estaban vivos a los 80 y más años de edad y a los 90 y más años de edad respecto al total de parejas. Los grupos no son excluyentes por tanto los individuos podían estar en más de un grupo.

A partir de los hermanos, vivos o fallecidos con 35 años o más de edad, se constituyeron todas las parejas diferentes posibles que pudieron formarse en cada set de hermanos. Se tuvo en cuenta el número de observaciones de covarianzas realizadas en función del tamaño de los grupos de hermanos y el sexo, según la fórmula $n = m(m-1) / 2$, donde m es el tamaño del grupo de hermanos. De manera similar se calcularon las parejas padres - hijos sin incluir el probando o al pariente legal conviviente.

La correlación genética que determina el peso relativo del componente genético respecto a la variabilidad fenotípica total se determinó por la correlación entre hermanos y entre padres - hijos en la cohorte de familias informativas. La correlación se consideró positiva cuando ambos miembros de la pareja presentaron el mismo fenotipo bajo estudio (pareja concordante), independientemente de su estado de salud o de estar vivos o fallecidos al final del estudio

La correlación ambiental, definida por la presencia del fenotipo bajo estudio en parejas de hermanos o padres - hijos en la cohorte de los parientes legales, se consideró positiva si estaba presente en ambos.

La heredabilidad en sentido estrecho, debida al efecto de poligenes, se determinó por la fórmula habitual ($h^2 = VG / VP$) que considera la varianza genética como correlación intraclase en parejas independientes de hermanos según sexo. El término VP es la varianza fenotípica total que resulta de la suma de la varianza genética (VG) y la varianza ambiental (VA). VG es igual a la varianza entre hermanos o entre padres e hijos en la cohorte de familias informativas y VA la varianza entre hermanos o entre padres e hijos en la cohorte de parientes legales.

2.2.5.2 Agregación familiar y heredabilidad en los endofenotipos

2.2.5.2.1 Caracterización de los dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad

Se caracterizaron la totalidad de los longevos de las familias informativas mediante una caracterización general basada en los parámetros de dominio clínico y analítico definidos

2.2.5.2.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema

La agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en la totalidad de los parientes de las familias informativas con el endofenotipo se determinó con el empleo de la misma metodología descrita para el estudio de agregación familiar en el fenotipo longevo.

2.2.5.2.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema

La heredabilidad se determinó por la misma metodología empleada en el estudio del fenotipo longevo una vez establecidas las genealogías que integraron cada cohorte de los endofenotipos

2.2.5.3 Tratamiento estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon los programas SPSS versión 20.0 e InfoStat versión 1.1 con niveles de significación de 95%.

Para el análisis de la edad de los diferentes tipos de parientes de primer grado perteneciente a las familias informativas y a las familias de los parientes legales se comprobó la distribución de los datos mediante prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov. Al no existir distribución normal la comparación fue realizada mediante prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La significación de los análisis de agregación familiar se evaluó por la comparación de proporciones de parientes longevos en las familias respecto a la población mediante pruebas de hipótesis de proporciones para un parámetro poblacional. Los estudios intrafamiliar entre parientes de primer, segundo y tercer grado y de tipo interfamiliar entre parientes de probandos y parientes legales se avaluaron mediante pruebas de hipótesis de proporciones muestrales.

Para medir la heredabilidad se consideró la varianza genética como correlación intraclase de Spearman en parejas independientes de hermanos y parejas padres-hijos.

2.3 Resultados

2.3.1 Estudio genético y ambiental del fenotipo longevidad y longevidad extrema

2.3.1.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales

En la tabla 1 se muestran las comparaciones entre las medianas de las edades de diferentes familiares de primer grado en la cohorte de los longevos probandos y en la de los parientes legales. Se observó que en la cohorte de las familias informativas los diferentes familiares de primer grado tuvieron una mediana de la

edad significativamente superior a la encontrada en la cohorte de parientes legales. Esta diferencia no fue significativa para la edad del padre.

Tabla 1. Comparaciones entre las medianas de las edades de diferentes familiares de primer grado en la cohorte de los longevos probandos y en la de los parientes legales. Santa Clara 2016-2021

Parientes	Cohorte longevo probando		Cohorte pariente legal		p
	Mediana (Rango intercuartílico) (edad años)		Mediana (Rango intercuartílico) (edad años)		
I grado	80,57 (74,72-84,02)		68,40 (60,84-76,42)		0,0001
I grado masculinos	79,69 (70,93-84,38)		66,50 (59,30-79,88)		0,0001
I grado femeninos	82,10 (77,28-87,08)		70,93 (63,84-79,25)		0,0001
Hermanos	80,42 (74,93-84,55)		63,75 (55,89-76,25)		0,0001
Hermanos masculinos	79,33 (73,00-84,17)		62,50 (56,08-76,62)		0,0001
Hermanos femeninos	82,78 (77,16-88,06)		70,08 (57,12-77,00)		0,0001
Padre	83,50 (71,75-90,00)		78,50 (70,00-83,50)		0,095
Madre	82,50 (67,75-91,25)		76,00 (65,25-82,00)		0,007

p: Significación U de Mann-whitney
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 2 se muestra la proporción de parientes longevos en familias informativas y familias legales estudiadas. Se observó que la proporción de familiares con longevidad y longevidad extrema fue mayor en la cohorte de las familias informativas respecto a la cohorte de parientes legales.

Tabla 2. Proporción de parientes longevos en familias informativas y familias legales. Santa Clara 2016-2021

	Cohorte longevo probando		Cohorte pariente legal	
	N	Proporción	N	Proporción
Total de parientes	2 775		1 202	
Media de parientes por familia	40,81		28,62	
Parientes con 80 años y más	785	0,283	241	0,200
Media de parientes por familia	11,50		5,76	
Parientes con 90 años y más	320	0,115	60	0,049
Media de parientes por familia	4,72		1,42	
Parientes con 100 años y más	34	0,012	9	0,007
Media de parientes por familia	0,50		0,21	

Fuente: Resultados de investigación

2.3.1.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema

Al analizar el cumplimiento del criterio 3 de agregación familiar en la cohorte de los parientes legales se observó que el mismo no se cumplía. La proporción de individuos con longevidad y longevidad extrema en los familiares de primer grado no tuvo diferencia con las proporciones de individuos con longevidad y longevidad extrema en los familiares de segundo y tercer grado en conjunto. Este resultado avala el empleo de estas familias en los estudios de epidemiología genética realizados (Anexo7).

En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos al comparar la prevalencia de la longevidad y longevidad extrema en las familias informativas y en la población de la cual provienen. Tanto para la longevidad como para la longevidad extrema se encontraron diferencias significativas por lo cual se cumple el criterio 1 de agregación familiar.

Tabla 3. Agregación familiar del fenotipo longevidad y longevidad extrema en el total de parientes según criterio 1. Santa Clara 2016-2021

	Población municipio	Cohorte longevo	p
	Santa Clara	probando	
	N	N	
Total de individuos	247 436	2 775	
Individuos con 80 años y más	12194	785	0,0001
Prevalencia por mil	49,28	282,88	
Individuos con 90 años y más	9928	320	0,0001
Prevalencia por mil	40,12	115,32	

p: Significación Test de proporciones de un parámetro poblacional.

Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 4 se muestran los resultados del estudio de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema según criterio 2 de acuerdo al grado de parentesco y los años vividos en la totalidad de individuos de ambas cohortes. Las proporciones de individuos longevos mostraron diferencias significativas tanto para

la longevidad como para la longevidad extrema en los análisis efectuados independientes del grado de parentesco, para familiares de primer grado y en los de segundo y tercer grado de conjunto. En este último análisis solo presentó diferencia el grupo de longevidad extrema.

Puede observarse que en el análisis de parientes de I Grado para las edades de 80+, hubo 47,99 % de frecuencia entre familiares de probando y 20,41 % entre los familiares de la cohorte de parientes legales ($p=0,0001$). Los porcentajes de familiares con edades de 90+ fueron 21,40 y 4,08 respectivamente ($p=0,0001$).

Tabla 4. Agregación familiar del fenotipo longevidad y longevidad extrema en el total de parientes según criterio 2. Santa Clara 2016-2021

Parientes	Cohorte de longevos probandos					Cohorte de parientes legales					p (80+)	p (90+)
	N	80+	%	90+	%	N	80+	%	90+	%		
Total	2775	785	28,29	320	11,53	1202	241	20,05	60	4,99	0,0001	0,0001
I Grado	771	370	47,99	165	21,40	343	70	20,41	14	4,08	0,0001	0,0001
II y III Grado	2004	406	20,26	154	7,68	859	171	19,91	46	5,36	0,839	0,025

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación Test de proporciones muestrales
Fuente: Resultados de investigación

El análisis de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema mediante criterio 2 según sexo del longevo probando o pariente legal se muestra en el anexo 8. En el caso del sexo masculino se encontraron porcentajes mayores de individuos con longevidad y longevidad extrema, independientemente del grado de parentesco, en la cohorte de las familias informativas. Los familiares de primer grado por separado también mostraron diferencias significativas para estos dos grupos de edades. En los familiares de segundo y tercer grado en conjunto no se encontraron diferencias. En el sexo femenino los porcentajes de individuos con longevidad y longevidad extrema fueron significativamente mayores en la cohorte de las familias informativas independientemente del grado de parentesco. En los familiares de primer grado también se obtuvieron diferencias en los dos grupos de

edades. En los familiares de segundo y tercer grado en conjunto no se encontraron diferencias.

En la tabla 5 se presentan los resultados del análisis de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en el total de parientes según criterio 3. La proporción de individuos con longevidad o longevidad extrema fue mayor en los familiares de primer grado que en los de segundo y tercer grado en conjunto.

Tabla 5. Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en el total de parientes según criterio 3. Santa Clara 2016-2021

Parientes	Cohorte de longevos probandos						
	N	80+	%	90+	%	p (80+)	p (90+)
I Grado	771	369	47,86	165	21,40	0,0001	0,0001
II y III Grado	2004	416	20,76	155	7,73		

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación Test de proporciones muestrales
Fuente: Resultados de investigación

2.3.1.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema

En la tabla 6 se presentan los valores de heredabilidad obtenidos al analizar parejas de hermanos. Los valores resultaron similares tanto para la longevidad como para la longevidad extrema cuando se analizaron las parejas de hermanos sin tener en cuenta el sexo. La correlación de la longevidad para 80+ entre hermanos en las familias informativas fue de 0,808 y de 0,472 en las familias legales ($h^2 = 0,631$). Al considerar las parejas según sexo los valores mayores fueron observados en las parejas hermano-hermano.

Tabla 6. Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en parejas de hermanos. Santa Clara 2016-2021

Fenotipo longevidad									
Parejas de Hermanos	Cohorte de probandos				Cohorte de pariente legal				h ²
	N/Concord.	%	r	p	N/Concord.	%	r	p	
Hermano(a)-Hermano(a)	1 524 / 658	43,1 8	0,808	0,0001	455 /47	10,33	0,472	0,002	0,631
Hermano-Hermano	394 / 174	44,16	0,833	0,0001	155 / 8	5,161	0,285	0,067	0,745
Hermana-Hermana	403 / 165	40,94	0,813	0,0001	88 / 12	13,636	0,615	0,0001	0,569
Hermana-Hermano	727 / 319	43,88	0,177	0,149	212 / 27	12,74	0,681	0,0001	0,206
Fenotipo longevidad extrema									
Hermano(a)-Hermano(a)	1 524 / 115	7,55	0,503	0,0001	455 /0	0,00	0,302	0,052	0,625
Hermano-Hermano	394 / 30	7,61	0,574	0,0001	155 / 0	0,00	0,053	0,739	0,915
Hermana-Hermana	403 / 31	7,69	0,414	0,0001	88 / 0	0,00	0,367	0,017	0,530
Hermana-Hermano	727 / 54	7,43	0,026	0,830	212 / 0	0,00	0,681	0,0001	0,037

r: coeficiente de correlación de Spearman, N/Concord.: Número total de parejas/número de parejas concordantes, %: por ciento de concordancia, h²: Heredabilidad, p: Significación
 Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 7 se muestran los valores de heredabilidad obtenidos al analizar parejas constituidas por padres e hijos. Los valores mayores de heredabilidad se observaron en las parejas formadas por el padre y sus hijos varones tanto para la longevidad (0,651) como para la longevidad extrema (0,550). La heredabilidad de la longevidad en parejas madre - hija fue 0,17 y 0,23 para la longevidad extrema.

Tabla 7. Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en parejas padres-hijos. Santa Clara 2016-2021

Parejas	Fenotipo longevidad									
	Cohorte de probandos				Cohorte de pariente legal					
	N/Concord.	%	r	p	N/Concord.	%	r	p	h ²	
Padre-hijo(a)	435/191	43,91	0,278	0,022	174/21	12,07	0,236	0,133	0,577	
Padre-hijo	217/95	43,78	0,293	0,015	96/9	9,38	0,193	0,220	0,651	
Padre-hija	218/96	44,04	0,114	0,354	78/12	15,38	0,180	0,254	0,341	
Madre-hijo(a)	435/193	44,37	0,126	0,307	174/19	7,29	0,218	0,183	0,278	
Madre-hijo	217/90	41,47	0,143	0,243	96/7	7,29	0,166	0,293	0,390	
Madre-hija	218/103	47,25	0,038	0,757	78/12	15,38	0,202	0,199	0,173	
Parejas	Fenotipo longevidad extrema									
	Padre-hijo (a)	435/37	8,51	0,131	0,288	174/9	5,17	0,860	0,587	0,132
	Padre-hijo	217/16	7,37	0,142	0,247	96/0	0,00	0,116	0,464	0,550
	Padre-hija	218/21	9,63	0,042	0,735	78/1	1,28	0,092	0,560	0,313
	Madre-hijo(a)	435/42	9,66	0,036	0,773	174/0	0,00	0,269	0,085	0,118
	Madre-hijo	217/25	11,52	0,127	0,304	96/0	0,00	0,226	0,151	0,360
	Madre-hija	218/17	7,79	0,082	0,505	78/0	0,00	0,268	0,086	0,234

r: coeficiente de correlación de Spearman, N/Concord.: Número total de parejas/número de parejas concordantes, %: por ciento de concordancia, h²: Heredabilidad, p: Significación

Fuente: Resultados de investigación

2.3.2 Agregación familiar y heredabilidad en los endofenotipos

2.3.2.1 Caracterización de los dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad

La caracterización de la totalidad de los longevos de las familias informativas mediante parámetros del dominio clínico, utilizados para conformar el endofenotipo saludable, y del dominio analítico para los endofenotipos normometabólico y normonutricional, se muestran en los anexos 9 y 10. Las características de la cohorte formada para cada uno de estos endofenotipos se muestran en el anexo 11.

2.3.2.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema

Los resultados del estudio de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema mediante criterio 2 según el grado de parentesco se muestran en el

anexo 12. Tanto en los familiares en general como en los de primer grado se encontraron diferencias estadísticas para la longevidad y longevidad extrema en los tres endofenotipos. En los endofenotipos normometabólico y saludable los familiares de segundo y tercer grado en conjunto no presentaron diferencias. En este mismo tipo de familiares se encontró diferencia significativa para la longevidad extrema en el endofenotipo normonutricional.

Los resultados del estudio de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema mediante criterio 3 según grado de parentesco se muestran en el anexo 13. En los tres endofenotipos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de individuos con longevidad y longevidad extrema entre los familiares de primer grado de parentesco comparados con los de segundo y tercero en conjunto.

2.3.2.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema

En la tabla 8 se muestran los valores de heredabilidad obtenidos al analizar parejas de hermanos en el endofenotipo normometabólico. Los mayores valores tanto para la longevidad como para la longevidad extrema se observaron en las parejas hermano-hermano.

Tabla 8. Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el endofenotipo normometabólico en parejas de hermanos. Santa Clara 2016-2021

Fenotipo longevidad									
Cohorte endofenotipo normometabólico					Cohorte pariente legal				
Parejas de Hermanos	N/Concord.	%	r	p	N/Concord.	%	r	p	h ²
Hermano(a)-Hermano(a)	1 292 / 559	43,27	0,803	0,0001	455 /47	10,33	0,472	0,002	0,630
Hermano-Hermano	327 / 148	45,26	0,858	0,0001	155 / 8	5,16	0,285	0,067	0,751
Hermana-Hermana	364 / 145	39,84	0,803	0,0001	88 / 12	13,63	0,615	0,0001	0,566
Hermana-Hermano	601 / 266	44,25	0,168	0,213	212 / 27	12,74	0,681	0,0001	0,198
Fenotipo longevidad extrema									
Hermano(a)-Hermano(a)	1 292 / 73	5,65	0,486	0,0001	455 /0	0,00	0,302	0,052	0,617
Hermano-Hermano	327 / 21	6,42	0,61	0,0001	155 / 0	0,00	0,053	0,739	0,920
Hermana-Hermana	364 / 18	4,94	0,396	0,002	88 / 0	0,00	0,367	0,017	0,519
Hermana-Hermano	601 / 34	5,66	0,025	0,852	212 / 0	0,00	0,681	0,0001	0,035

r: coeficiente de correlación de Spearman, N/Concord.: Número total de parejas/número de parejas concordantes, %: por ciento de concordancia, h²: Heredabilidad, p: Significación

Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 9 se muestran los valores de heredabilidad obtenidos al analizar parejas de hermanos en el endofenotipo normonutricional. Los mayores valores tanto para la longevidad como para la longevidad extrema se observaron en las parejas hermano-hermano.

Tabla 9. Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el endofenotipo normonutricional en parejas de hermanos. Santa Clara 2016-2021

Fenotipo longevidad									
Cohorte endofenotipo normonutricional					Cohorte pariente legal				
Parejas de Hermanos	N/Concord.	%	r	p	N/Concord.	%	r	p	h ²
Hermano(a)-Hermano(a)	575 / 253	44,00	0,690	0,0001	455 /47	10,33	0,472	0,002	0,594
Hermano-Hermano	129 / 74	57,36	0,813	0,0001	155 / 8	5,16	0,285	0,067	0,740
Hermana-Hermana	190 / 67	35,26	0,83	0,0001	88 / 12	13,63	0,615	0,0001	0,574
Hermana-Hermano	256 / 112	43,75	0,012	0,951	212 / 27	12,74	0,681	0,0001	0,017
Fenotipo longevidad extrema									
Hermano(a)-Hermano(a)	575 / 50	8,69	0,482	0,011	455 /0	0,00	0,302	0,052	0,615
Hermano-Hermano	129 / 6	4,65	0,55	0,003	155 / 0	0,00	0,053	0,739	0,912
Hermana-Hermana	190 / 19	10,00	0,398	0,040	88 / 0	0,00	0,367	0,017	0,520
Hermana-Hermano	256 / 25	9,76	0,015	0,468	212 / 0	0,00	0,681	0,0001	0,021

r: coeficiente de correlación de Spearman, N/Concord.: Número total de parejas/número de parejas concordantes, %: por ciento de concordancia, h²: Heredabilidad, p: Significación

Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 10 se presentan los valores de heredabilidad obtenidos al analizar parejas de hermanos en el endofenotipo saludable. Los mayores valores para la longevidad y longevidad extrema se observaron en las parejas hermano-hermano. Las correlaciones observadas en todas las parejas evaluadas en la cohorte del longevo probando fueron significativas excepto en las parejas hermano-hermana.

Tabla 10. Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el endofenotipo saludable en parejas de hermanos. Santa Clara 2016-2021

Fenotipo longevidad									
Cohorte endofenotipo saludable					Cohorte pariente legal				
Parejas de Hermanos	N/Concord	%	r	p	N/Concord	%	r	p	h ²
Hermano(a)-Hermano(a)	1246 / 569	45,67	0,871	0,0001	455 / 47	10,33	0,472	0,002	0,649
Hermano-Hermano	324 / 157	48,46	0,86	0,0001	155 / 8	5,16	0,285	0,067	0,751
Hermana-Hermana	334 / 138	41,32	0,878	0,0001	88 / 12	13,63	0,615	0,0001	0,588
Hermana-Hermano	588 / 274	46,59	0,162	0,246	212 / 27	12,74	0,681	0,0001	0,192
Fenotipo longevidad extrema									
Hermano(a)-Hermano(a)	1246 / 85	6,82	0,555	0,0001	455 / 0	0,00	0,302	0,052	0,648
Hermano-Hermano	324 / 23	7,09	0,563	0,0001	155 / 0	0,00	0,053	0,739	0,914
Hermana-Hermana	334 / 22	6,59	0,551	0,0001	88 / 0	0,00	0,367	0,017	0,600
Hermana-Hermano	588 / 40	6,80	0,036	0,799	212 / 0	0,00	0,681	0,0001	0,050

r: coeficiente de correlación de Spearman, N/Concord: Número total de parejas/número de parejas concordantes, %: por ciento de concordancia, h²: Heredabilidad, p: Significación

Fuente: Resultados de investigación

2.4 Discusión

2.4.1 Edad y proporción de parientes longevos en las familias informativas y familias legales

Diversos estudios muestran que en familiares de longevos la probabilidad de vivir más entre sus parientes es mayor en comparación con parientes de individuos no longevos. Además, presentan una menor probabilidad de desarrollar enfermedades degenerativas propias de la edad y una menor mortalidad.⁶⁷⁻⁶⁹ El componente genético de la mayor prevalencia de longevidad en este tipo de familiares se ha estudiado ampliamente. Los análisis de asociación de genes

candidatos apuntan a vías específicas y no solamente a nuevos loci puntuales de longevidad.^{70,71}

Las diferencias en la proporción de individuos con longevidad y longevidad extrema así como en la edad de diferentes familiares de primer grado observadas en la presente investigación, demuestran la contribución de los factores genéticos al fenotipo estudiado.⁷² Los familiares de primer grado comparten la mitad de los genes, por lo que es más probable que reproduzcan rasgos complejos con herencia multifactorial que tienen su base en poligenes, como es el caso de la longevidad.⁷³

La prevalencia de la longevidad en este tipo de familia se evidencia mediante estudios familiares que muestran regiones cromosómicas con posibles genes relacionados con la longevidad, como son los genes *TNF α*, *TNF β* y *HSP70.1* en el brazo corto del cromosoma 6, y *SIRT3*, *HRAS1*, *IGF2*, *INS* y *TH* en el brazo corto del cromosoma 11.⁷⁴⁻⁷⁶ Además, meta-análisis GWAS identifican al locus *TOMM40/APOE/APOC1* como significativamente asociado con la posibilidad de alcanzar 90 años y más de edad.^{77,78}

También el gen *FOXO3A* se asocia con la longevidad en múltiples estudios de genes candidatos de grupos indistinguibles que incluyen centenarios alemanes, italianos y chinos.^{79,80} Este gen participa en la vía de señalización del factor de crecimiento insulina/IGF1, que se demostró previamente prolonga la vida en modelos animales y se conserva evolutivamente.⁸¹ Un metanálisis reciente de GWAS observó una asociación modesta de *FOXO3A* con supervivencia a 90 años o más.^{82,83}

2.4.2 Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en el fenotipo longevo y endofenotipos

Estudios de epidemiología y demografía genética reportan que los parientes de primer grado de probandos que habían vivido hasta edades extremas, sobreviven cerca de dos veces más respecto a parientes de individuos no longevos.^{67,84,85} El cumplimiento de los criterios de epidemiología genética para el estudio de la agregación familiar tanto en el fenotipo longevo como en los tres endofenotipos en la cohorte de las familias informativas, evidenció la existencia de agregación familiar verdadera. Esto permitió la realización de estimados de heredabilidad de la longevidad para determinar la proporción de la variación fenotípica de este rasgo que se debe a factores genéticos.²⁹

La agregación familiar confiere una mayor predisposición genética para manifestar el fenotipo en las familias informativas. Dado el carácter complejo del fenotipo longevidad y su herencia multifactorial, se puede plantear que las combinaciones de poligenes compartidos por los individuos que componen estas familias los hacen más proclives a alcanzar la longevidad.²⁹

2.4.3 Heredabilidad de la longevidad y longevidad extrema en el fenotipo longevo y endofenotipos

Investigaciones previas en población general han estimado la heredabilidad de la longevidad en 0,25. Aunque, este indicador podía aumentar a 0,40 cuando se estudia en individuos mayores de 85 años. Para alcanzar una mayor edad y llegar a la longevidad existe una mayor dependencia de elementos favorables en nuestro genoma.^{29,86}

Los resultados obtenidos en la presente investigación evidenciaron un mayor aporte del componente genético a la varianza fenotípica observada. La heredabilidad a partir de 80 años fue de 0,63, este valor resultó superior a algunos

reportes.^{86,87} Si bien se consideró que la heredabilidad de 0,40, referida en el estudio citado, se evalúa a partir de 85 años y que los reportes que informan sobre heredabilidad entre 0,25 y 0,30 provienen de estudios en población general. Por lo tanto, los datos obtenidos en la presente investigación en familias informativas y a partir de 80 años no son equivalentes a fin de realizar comparaciones.

Aunque solo en las parejas de hermanos masculinos se evidenciaron mayores valores de heredabilidad en la longevidad extrema (0,91) que en la longevidad en general (0,74), se constató que en las parejas de hermanos sin considerar el sexo y en las parejas de hermanas los valores resultaron muy similares. Esto permite inferir que el papel del componente genético aumenta en la medida que se analizan longevidades más extremas, como cabe esperar dado que la heredabilidad mide este componente de la variabilidad fenotípica. Solo en las parejas de diferente sexo los resultados mostraron una mayor divergencia lo que podría explicarse por las diferencias genéticas y ambientales que pueden encontrarse en estas parejas de hermanos.

Los valores de heredabilidad de moderados a altos encontrados en el presente estudio fueron superiores a los reportados en la literatura.^{88,89} Aunque, en nuestro criterio, la heredabilidad en otros contextos solo tiene un valor relativo por tratarse de un cociente sujeto a modificaciones debido a un componente ambiental específico. En la presente investigación el componente ambiental tuvo una influencia menor, lo que se evidenció en las correlaciones que se alcanzaron en las familias de parientes legales. Estas fueron menores que las obtenidas en la cohorte de las familias informativas. No obstante, es de señalar que las correlaciones alcanzadas para la longevidad en la cohorte de las familias legales no son despreciables e indican la posible influencia de factores ambientales.

Los hallazgos descritos sobre la mayor concordancia entre parejas de parientes de primer grado avalan el componente genético. Estos determinantes genéticos son poligenes de determinación y funciones complejas, algunos de los cuales se han descrito en la literatura consultada.^{29,90,91}

Las parejas formadas entre hermanos independientes del sexo en las familias informativas mostraron porcentajes de concordancia superiores a 40. Esto a pesar que los estilos de vida de los hermanos pueden variar al llegar a la adultez y emprender sus vidas independientes en nuevas familias, o que algunos hermanos no alcanzan aún el fenotipo longevo aunque poseen los determinantes genéticos.

Todas las correlaciones resultaron significativas excepto en las parejas hermana-hermano. Los porcentajes de concordancia encontrados en las diferentes parejas de hermanos formados en la cohorte de los parientes legales fueron significativamente menores. Esto se explica por el hecho de no existir agregación familiar en estas familias, por tanto, la concordancia para la longevidad se debe más al efecto azaroso de los factores ambientales que al aporte de poligenes que confieren mayor predisposición a la longevidad. Las correlaciones resultaron estadísticamente significativas excepto en las parejas hermano-hermano, lo que puede deberse a la existencia de factores ambientales que favorecen la longevidad en estas familias y reducen los valores de heredabilidad.

Los hallazgos de diferencias para la heredabilidad de la longevidad en parejas según el sexo coinciden con una característica común descrita en los trastornos genéticos de base multifactorial. Algunos estudios han encontrado valores menores de heredabilidad en las mujeres, lo que atribuyen a un mayor impacto de los factores ambientales sobre las mismas.^{92,93} Esto concuerda con los resultados obtenidos en la presente investigación, donde se observa que en la cohorte de los parientes legales los mayores porcentajes de concordancia se aprecian en las

parejas de hermanas, lo que evidencia un mayor papel de factores ambientales sobre la varianza fenotípica observada.

La evaluación de la heredabilidad mediante estudios de vías, donde se consideró solo hermanos excluyendo al longevo probando, mostró que tanto en el fenotipo longevidad como longevidad extrema y los endofenotipos se alcanzaron los valores mayores de heredabilidad en las parejas hermano-hermano.

La heredabilidad estimada en parejas padre-hijo fue inferior a la encontrada en parejas de hermanos, a pesar que el porcentaje de genes en común es el mismo entre ambos tipos de parejas. Este resultado concuerda con lo esperado y coincide con la literatura para un fenotipo de determinación multifactorial, donde se espera encontrar la mayor similitud entre hermanos dadas las probabilidades basadas en los análisis de segregación.⁶⁹ Aunque, factores de carácter ambiental para este fenotipo en particular no pueden ser descartados en individuos que vivieron en dos generaciones diferentes.

Los porcentajes de concordancia fueron superiores a 40 en todas las parejas diferentes posibles a formar con correlaciones significativas. Al analizar las parejas padres-hijos se observaron valores mayores de heredabilidad para parejas de padre con hijo masculino (0,65). Las parejas de madre con hija femenina mostraron valores de 0,17. Este comportamiento es similar al encontrado cuando se analizaron las parejas de hermanos.

En los endofenotipos los resultados del presente estudio mostraron estimados de heredabilidad altos mediante evaluación de las diferentes parejas de hermanos. Las parejas de hermanos masculinos en los tres endofenotipos presentaron los mayores valores de heredabilidad en la longevidad extrema, comportamiento similar al encontrado en el fenotipo longevo.

Al comparar los estimados de heredabilidad obtenidos en los endofenotipos y en el fenotipo longevo se aprecia que es en el endofenotipo saludable donde se obtienen valores ligeramente superiores. Esto indica que en la cohorte de los individuos con este endofenotipo un mayor por ciento de la variación de la longevidad es debida a factores genéticos, lo que coincide con reportes de otros autores.^{31,38} Los resultados alcanzados demuestran que los individuos clasificados con los endofenotipos analizados poseen suficientes componentes de variabilidad de base genética para alcanzar la longevidad, y que los parámetros analíticos y clínicos empleados para su clasificación pueden ser buenos predictores del fenotipo.

2.4.4 Dominios de salud para la clasificación de los endofenotipos de longevidad

El estudio del llamado envejecimiento saludable como un predictor de longevidad, identificado en la presente investigación como endofenotipo saludable, ha sido abordado en diferentes investigaciones.^{31,37,38} Las evidencias encontradas apuntan a que los dominios de salud clínicos incluidos, en específico las enfermedades crónicas y las comorbilidades, fueron relativamente bajas entre los individuos longevos. Las enfermedades más prevalentes fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cerebrovascular. En contraste, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica tuvieron frecuencias muy bajas, con la ausencia de esta última comportándose como variable favorecedora de la longevidad.

Las cohortes de los longevos de familias informativas clasificados en los tres endofenotipos de estudio presentaron una proporción de individuos con longevidad y longevidad extrema similar a la encontrada en la cohorte de familias informativas en general. Solo existió una menor proporción de individuos

centenarios en la cohorte del endofenotipo normonutricional. Este resultado demostró que la utilización de los dominios de salud, los criterios de clasificación sugeridos por expertos y la literatura especializada para clasificar a los longevos en los tres endofenotipos, fueron apropiados y posibilitaron una caracterización adecuada de la población de estudio.

2.5 Conclusiones parciales del capítulo

1. La agregación familiar observada según los tres criterios establecidos en las familias de los longevos probandos demostró su condición de familias informativas para este fenotipo y proporcionó las bases requeridas para los estimados de heredabilidad realizados.
2. Los valores de heredabilidad estuvieron en rangos de moderados a altos para la mayor parte de los análisis efectuados según tipo de pareja y sexo, lo que aportó elementos del componente genético en la variabilidad fenotípica de la longevidad.
3. Los estimados de heredabilidad encontrados en los endofenotipos analizados indican que de ser usados como marcadores serían capaces de predecir adecuadamente la posibilidad de llegar a ser longevo.

CAPÍTULO 3. ESTUDIOS DE ESTRÉS OXIDATIVO EN EL FENOTIPO LONGEVO Y ENDOFENOTIPOS

3.1 Introducción

Los estudios sobre EO se encuentran entre las principales investigaciones en el campo de las ciencias médicas debido a su amplia aplicación en la reducción del daño causado por los RL. El mismo se define como un desbalance de las defensas antioxidantes con respecto a la producción incrementada de especies reactivas las cuales intervienen en múltiples situaciones fisiopatológicas.

Objetivos parciales

1. Determinar diferencias en la actividad de las enzimas antioxidantes Superóxido Dismutasa y Catalasa en el fenotipo longevo y los endofenotipos.
2. Determinar diferencias en los niveles plasmáticos de Glutati6n Reducido, Malonildialdehído y Productos Avanzados de la Oxidaci6n de Proteínas en el fenotipo longevo y los endofenotipos.

3.2 Diseño metodol6gico

3.2.1 Muestra de estudio

Estuvo constituida por 178 individuos, 68 longevos probandos, 68 familiares consanguíneos y 42 parientes legales. A pesar que no pudo completarse la inclusi6n de 68 parientes legales convivientes por tres ańos o m1s con el longevo probando, estos parientes constituyeron el 61,8 % de lo previsto.

3.2.2 Variables y su operacionalizaci6n

Superóxido dismutasa (SOD): Cuantitativa continua. Expresada en unidades de actividad enzimática específica (U/mg de proteínas). Enzima que cataliza la

dismutación del radical superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Importante defensa antioxidante en la mayoría de células expuestas al oxígeno.⁹⁴

Catalasa (CAT): Cuantitativa continua. Expresada en unidades de actividad enzimática específica (U/mg de proteínas). Enzima antioxidante perteneciente a la categoría de oxidorreductasas que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. Puede actuar como una peroxidasa para muchas sustancias orgánicas.⁹⁵

Glutathion reducido (GSH): Cuantitativa continua. Expresado en μM . Tripéptido no proteico que se deriva de los aminoácidos. Es el mayor antioxidante endógeno producido por las células. Participa directamente en la neutralización de RL y compuestos de oxígeno reactivo así como el mantenimiento de antioxidantes exógenos como las vitaminas C y E en sus formas reducidas.⁹⁶

Malondialdehído (MDA): Cuantitativa continua. Expresado en μM . Dialdehído de tres átomos de carbono producido principalmente por la degradación oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados. Es un indicador de daño oxidativo a lípidos.⁹⁷

Productos avanzados de la oxidación de proteínas (PAOP): Cuantitativa continua. Expresada en $\mu\text{M}/\text{mg}$ de proteínas. Productos de las reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación de las proteínas posterior a su oxidación. Es un indicador de daño oxidativo a proteínas.⁹⁸

3.2.3 Método

3.2.3.1 Obtención de muestras biológicas

Procedimiento general para las extracciones

A los 178 individuos incluidos en el estudio (longevo probando, familiar consanguíneo y pariente legal) se les tomó una muestra biológica mediante extracción de 6 mL de sangre total con jeringuilla desechable estéril, bajo condición de ayuno, mediante venopunción. De esta extracción 5 mL fueron

vertidos en tubo colector con anticoagulante EDTA al 5,6% y 1mL en tubo plástico de 1,5 mL con heparina sódica (50 μ L/mL de sangre) para la realización de determinaciones hematológicas. El tubo con 5 mL de sangre total fue centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos. El plasma obtenido se utilizó para estudios hemoquímicos y de EO y con el paquete globular se procedió a la extracción de ADN.

3.2.3.2 Técnicas y procedimientos

Las determinaciones se realizaron en espectrofotómetro Genesys 10 UV ®, con reactivos de las firmas Merck KGaA 64271 Damstadt Germany y HELFA Diagnósticos ® Cuba.

Actividad enzimática Superóxido Dismutasa

Se determinó mediante el método cinético descrito por Marklund en 1990, el que se basa en la auto-oxidación del compuesto aromático Pirogalol o ácido Pirogálico en soluciones aerobias catalizada por el anión superóxido. La reacción da lugar a la purpurogalina, compuesto que absorbe la luz a una longitud de onda de 420 nm. Este proceso es inhibido por la actividad SOD y el grado de inhibición se utiliza para evaluar la actividad de la enzima presente en la muestra.⁹⁴

La actividad enzimática se calculó mediante el empleo de ecuaciones matemáticas que tuvieron en cuenta las condiciones de la reacción química catalizada por la misma y se informó en AE específica = AE / [proteínas] U/mg de proteínas.

Actividad enzimática Catalasa

Se determinó por el método descrito por Aebi en 1974, el que consiste en la capacidad de esta oxidoreductasa de descomponer el peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno. La cantidad de peróxido descompuesto como sustrato es directamente proporcional a la actividad de la enzima. Se siguió la variación de

absorbancia durante la descomposición del sustrato a una longitud de onda de 240 nm.⁹⁵

La actividad enzimática se calculó mediante el empleo de ecuaciones matemáticas que tuvieron en cuenta las condiciones de la reacción química catalizada por la misma y se informó en AE específica = AE / [proteínas] U/mg de proteínas.

Niveles plasmáticos de Glutación Reducido

Se determinó por el método descrito por Sedlak en 1968 basado en la reacción de la muestra desproteinizada con el reactivo de Ellman [5,5'-Dithiobis (2-ácido nitrobenzoico) (DTNB)] que rinde un compuesto coloreado [ácido 5-tio-2-nitrobenzoico (TNB)] que absorbe luz a 412 nm. La concentración de GSH se cuantificó mediante extrapolación de la densidad óptica en curva patrón.⁹⁶ Los valores se expresaron en μM .

Niveles plasmáticos de Malonildialdehído

Se realizó a partir del método descrito por Esterbauer en 1990 basado en la reacción de dos moléculas del reactivo cromogénico N-metil-2-fenil indol con una molécula de MDA a 45⁰C que conduce a la formación de un cromóforo estable con un máximo de absorbancia a 586 nm. La concentración de MDA se cuantificó mediante la utilización de una curva patrón de 1,1,3,3-tetramethoxypropan [Malonaldehyde bis (dimethyl acetal)].⁹⁷

El cálculo se llevó a cabo por extrapolación de la densidad óptica en la curva patrón. Los valores se expresaron en μM .

Niveles plasmáticos de Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas

Se realizó mediante el método de Witko-Sarsat de 1998 basado en la susceptibilidad de las proteínas al daño por RL que origina, mediante reacciones de agregación, entrecruzamiento y fragmentación, los PAOP. La concentración de éstos fue expresada como equivalentes de Cloramina T (patrón) en condiciones

ácidas a 340 nm en presencia de yoduro de potasio, siguiéndose la transformación de los iones yodo a yodo diatómico que provocan estos PAOP.⁹⁸

El cálculo de las concentraciones se realizó por extrapolación de la densidad óptica en la curva patrón. Los valores se expresaron en μM de Cloramina T por miligramos de proteínas.

3.2.4 Metodología

Se realizaron comparaciones de rangos medios de las concentraciones de parámetros bioquímicos de EO en individuos no longevos e individuos octogenarios, nonagenarios y centenarios. Entre probandos, familiar consanguíneo y parientes legales y entre individuos masculinos y femeninos. En el estudio de indicadores de EO en los diferentes endofenotipos se realizaron comparaciones entre longevos de las familias informativas con endofenotipos determinados y los parientes legales.

3.2.4.1 Tratamiento estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 20.0 con un nivel de significación de 95%. Mediante prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov se comprobó que los datos no seguían una distribución normal por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas como U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis según el número de grupos a comparar. Siempre que fue necesario se realizaron contrastes post hoc dos a dos por prueba Dunn-Bonferroni.

3.3 Resultados

3.3.1. Estudio de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en el fenotipo longevo

En la tabla 11 se muestran las comparaciones de los indicadores de EO entre grupos de individuos según la edad. Se demostró que no existía distribución homogénea en los valores de actividad enzimática CAT ($p=0,001$) así como en los

niveles de GSH ($p=0,003$) y MDA ($p=0,003$). Mediante contrastes post hoc se encontraron diferencias significativas entre los grupos de individuos. El grupo de centenarios mostró una disminución significativa de la actividad enzimática CAT ($p=0,001$) y la concentración de GSH ($p=0,002$) respecto a los individuos no longevos. Los niveles de MDA aumentaron significativamente tanto en nonagenarios ($p=0,012$) como en centenarios ($p=0,039$) en comparación al grupo de no longevos.

Tabla 11. Indicadores de EO en grupos de individuos según la edad. Santa Clara 2016-2021

	Mediana (Rango intercuartílico)				p	Contrastes post hoc significativos
	No longevos (N=92)	Octogenario (N=11)	Nonagenario (N=51)	Centenario (N=24)		
SOD (U/mg)	0,068 (0,035-0,089)	0,062 (0,035-0,072)	0,059 (0,036-0,083)	0,054 (0,024-0,103)	0,770	
CAT (U/mg)	0,396 (0,322-0,490)	0,352 (0,299-0,415)	0,359 (0,269-0,497)	0,289 (0,231-0,390)	0,001	1 (0,001)
GSH (μ M)	41,580 (31,29-50,42)	36,41 (27,97-47,02)	36,08 (28,90-42,45)	27,420 (23,46-36,21)	0,003	1 (0,002)
MDA (μ M)	0,782 (0,493-1,252)	0,797 (0,502-1,219)	1,121 (0,749-1,610)	1,164 (0,805-1,416)	0,003	1 (0,039) 2 (0,012)
PAOP (μ M/mg)	1,065 (0752-1,361)	0,972 (0,643-1,215)	1,027 (0,669-1,242)	0,988 (0,702-1,189)	0,697	

SOD: Superóxido Dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutación reducido, MDA: Malonidialdehído, PAOP: Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas, U: Unidades de Actividad enzimática, mg: Miligramos de proteínas, μ M: Micro molar, 1- No longevos-Centenarios, 2-No longevos-Nonagenarios. p: Significación de Kruskal Wallis
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 12 se muestran las comparaciones de parámetros bioquímicos de EO de acuerdo a la condición de probando, familiar consanguíneo y pariente legal. También se muestra la comparación de dichos parámetros entre ambos sexos. Entre los grupos de longevos, familiar consanguíneo y pariente legal no existió distribución homogénea en los valores de actividad enzimática CAT ($p=0,022$) así como en los niveles de GSH ($p=0,008$) y MDA ($p=0,001$). Mediante contrastes post hoc se encontraron diferencias significativas entre los grupos. El grupo de longevos probandos mostró una disminución significativa de la actividad

enzimática CAT ($p=0,033$) y los niveles de GSH (0,016) respecto a los parientes legales. Los niveles de MDA fueron significativamente mayores en longevos probandos en comparación con familiares consanguíneos ($p=0,002$) y parientes legales ($p=0,001$).

En el análisis según sexo de los individuos se encontró una actividad enzimática CAT significativamente mayor en hombres ($p=0,006$) que en mujeres.

Tabla 12. Parámetros bioquímicos de EO según condición de probando, familiar consanguíneo o pariente legal y según sexo. Santa Clara 2016-2021

	Grupo (N=178)	Mediana (Rango intercuartílico)	p_I	Contraste post hoc	Grupo (N=178)	Mediana (Rango intercuartílico)	p_{II}
SOD (U/mg)	Probando (68)	0,059 (0,036-0,095)	0,868		Masculino (62)	0,066 (0,031-0,087)	0,541
	Familiar (68)	0,066 (0,035-0,079)			Femenino (116)	0,061 (0,036-0,086)	
	Pariente Legal (42)	0,062 (0,035-0,082)					
CAT (U/mg)	Probando (68)	0,336 (0,256-0,448)	0,022	1 (0,033)	Masculino (62)	0,421 (0,328-0,544)	0,006
	Familiar (68)	0,388 (0,316-0,486)			Femenino (116)	0,353 (0,278-0,449)	
	Pariente Legal (42)	0,424 (0,326-0,479)					
GSH (μ M)	Probando (68)	32,850 (25,69-42,45)	0,008	1 (0,016)	Masculino (62)	38,995(28,41-48,43)	0,559
	Familiar (68)	37,020 (31,50-47,67)			Femenino (116)	36,910(27,740-45,350)	
	Pariente Legal (42)	41,865 (28,42-51,47)					
MDA (μ M)	Probando (68)	1,143 (0,806-1,554)	0,001	1 (0,001) 2 (0,002)	Masculino (62)	0,966 (0,546-1,272)	0,480
	Familiar (68)	0,982 (0,492-1,246)			Femenino (116)	1,002 (0,638-1,339)	
	Pariente Legal (42)	0,701 (0,492-1,189)					
PAOP (μ M/mg)	Probando (68)	0,99 (0,691-1,236)	0,621		Masculino (62)	1,029 (0,716-1,303)	0,801
	Familiar (68)	1,066 (0,786-1,212)			Femenino (116)	1,010 (0,727-1,268)	
	Pariente Legal (42)	1,014 (0,679-1,422)					

SOD: Superóxido Dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutatión reducido, MDA: Malonidialdehído, PAOP: Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas, U: Unidades de Actividad enzimática, mg: Miligramos de proteínas, μ M: Micro molar, 1-Probando-pariente legal, 2-Probando-Familiar consanguíneo. p_I : Significación Kruskal Wallis. p_{II} : Significación U de Mann-Whitney

Fuente: Resultados de investigación

3.3.2 Estudio de parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en los endofenotipos

En la tabla 13 se presentan las comparaciones de parámetros bioquímicos de EO en longevos de las familias informativas con endofenotipo normometabólico e individuos no longevos. El grupo de longevos con el endofenotipo mostró una disminución de la actividad enzimática CAT ($p=0,001$) y la concentración de GSH ($p=0,0001$) respecto a los no longevos. La concentración plasmática de MDA fue significativamente mayor en los longevos con el endofenotipo ($p=0,001$) en comparación con los no longevos.

Tabla 13. Indicadores de EO en el endofenotipo normometabólico. Santa Clara 2016-2021

	Grupos (N)	Mediana (Rango intercuartílico)	p
SOD (U/mg)	Longevos (64)	0,061 (0,037-0,094)	0,902
	No longevos (92)	0,068 (0,035-0,089)	
CAT (U/mg)	Longevos (64)	0,328 (0,256-0,426)	0,001
	No longevos (92)	0,396 (0,322-0,490)	
GSH (μ M)	Longevos (64)	32,81 (26,26-41,30)	0,0001
	No longevos (92)	41,580 (31,29-50,42)	
MDA (μ M)	Longevos (64)	1.122 (0,798-1,470)	0,001
	No longevos (92)	0,782 (0,493-1,252)	
PAOP (μ M/mg)	Longevos (64)	0,969 (0,698-1,199)	0,147
	No longevos (92)	1,065 (0752-1,361)	

SOD: Superóxido Dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutati6n reducido, MDA: Malondialdehído, PAOP: Productos Avanzados de la Oxidaci6n de Proteínas, U: Unidades de Actividad enzimática, mg: Miligramos de proteínas, μ M: Micro molar. p: Significaci6n U de Mann-Whitney
Fuente: Resultados de investigaci6n

En la tabla 14 se muestran las comparaciones de parámetros bioquímicos de EO entre longevos de las familias informativas con endofenotipo normonutricional e individuos no longevos. La concentraci6n plasmática de MDA fue

significativamente mayor en los longevos con el endofenotipo con respecto a los no longevos ($p=0,002$).

Tabla 14. Indicadores de estrés oxidativo en el endofenotipo normonutricional. Santa Clara 2016-2021

	Grupos (N)	Mediana (Rango intercuartílico)	p
SOD (U/mg)	Longevos (30)	0,054 (0,027-0,095)	0,337
	No longevos (92)	0,068 (0,035-0,089)	
CAT (U/mg)	Longevos (30)	0,363 (0,278-0,476)	0,183
	No longevos (92)	0,396 (0,322-0,490)	
GSH (μM)	Longevos (30)	36,09 (27,90-43,82)	0,148
	No longevos (92)	41,580 (31,29-50,42)	
MDA (μM)	Longevos (30)	1,141 (0,788-1,611)	0,002
	No longevos (92)	0,782 (0,493-1,252)	
PAOP ($\mu\text{M}/\text{mg}$)	Longevos (30)	0,966 (0,596-1,229)	0,213
	No longevos (92)	1,065 (0752-1,361)	

SOD: Superóxido Dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutatión reducido, MDA: Malonidialdehído, PAOP: Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas, U: Unidades de Actividad enzimática, mg: Miligramos de proteínas, μM : Micro molar. p: Significación U de Mann-Whitney
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 15 se muestran las comparaciones de parámetros bioquímicos de EO entre longevos de las familias informativas con endofenotipo saludable e individuos no longevos. El grupo de individuos longevos mostró una disminución de la actividad enzimática CAT ($p= 0,0001$) y de la concentración plasmática de GSH ($p= 0,003$) respecto a los no longevos. La concentración plasmática de MDA fue significativamente mayor ($p= 0,002$) en los longevos con el endofenotipo.

Tabla 15. Indicadores de EO en el endofenotipo saludable. Santa Clara 2016-2021

	Grupos (N)	Mediana (Rango intercuartílico)	p
SOD (U/mg)	Longevos (60)	0,059 (0,036-0,085)	0,357
	No longevos (92)	0,068 (0,035-0,089)	
CAT (U/mg)	Longevos (60)	0,329 (0,266-0,395)	0,0001
	No longevos (92)	0,396 (0,322-0,490)	
GSH (μ M)	Longevos (60)	32,81 (26,98-42,45)	0,003
	No longevos (92)	41,580 (31,29-50,42)	
MDA (μ M)	Longevos (60)	1,090 (0,797-1,419)	0,002
	No longevos (92)	0,782 (0,493-1,252)	
PAOP (μ M/mg)	Longevos (60)	0,990 (0,736-1,209)	0,313
	No longevos (92)	1,065 (0752-1,361)	

SOD: Superóxido Dismutasa, CAT: Catalasa, GSH: Glutación reducido, MDA: Malonidialdehído, PAOP: Productos Avanzados de la Oxidación de Proteínas, U: Unidades de Actividad enzimática, mg: Miligramos de proteínas, μ M: Micro molar. p: Significación U de Mann-Whitney
Fuente: Resultados de investigación

3.4 Discusión

3.4.1 Parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en el fenotipo longevo

Numerosos estudios demuestran la relación entre el incremento del EO en tejidos y células de animales de experimentación con el aumento de la edad y relacionan el mismo con la esperanza de vida.⁹⁹⁻¹⁰¹ Aunque los trabajos en humanos son más limitados, éstos también describen un aumento del EO en leucocitos y eritrocitos en el envejecimiento.^{102,103}

La enzima CAT tiene como función principal la regulación de los niveles celulares de peróxido de hidrógeno, lo que protege a la célula del daño oxidativo. Se reportan niveles reducidos de actividad enzimática CAT en enfermedades degenerativas asociadas a la edad como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, desórdenes neurológicos, aterosclerosis y cáncer.¹⁰⁴

Por su parte el GSH es un importante barredor de anión superóxido y protege a los lípidos de las membranas así como a los grupos tioles proteicos de la peroxidación. Este antioxidante no enzimático tiene la función de restituir a otros

antioxidantes como la vitamina E y el ácido ascórbico a su estado reducido. Numerosos reportes demuestran que el daño a tejidos inducido por diversos estímulos está acompañado de un agotamiento del GSH.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Se plantea que los niveles de GSH y las actividades de las enzimas glutatión reductasa y glutatión peroxidasa, que son constituyentes críticos en el ciclo redox del glutatión, se ven significativamente reducidas producto al EO. Esto sugiere que la afectación al mecanismo de defensa antioxidante puede permitir un aumento en el daño a tejido promovido por los RL.¹⁰⁷

El GSH regula la concentración intracelulares de peróxido de hidrógeno a través de la enzima glutatión peroxidasa. Una disminución de la concentración de GSH afecta la actividad de esta enzima lo que unido a la disminución de la actividad CAT produce una acumulación de peróxido de hidrogeno. Este agente oxidante puede reaccionar con metales de transición como el hierro en la denominada reacción de Fenton para producir el radical hidroxilo altamente reactivo.¹⁰⁸ Este radical tiene como sustratos diferentes biomoléculas entre las que se encuentran los lípidos de membrana.

La disminución en la capacidad antioxidante enzimática derivada de una disminución de la actividad catalítica CAT y niveles plasmáticos disminuidos de GSH puede verse reflejada en un aumento del daño a lípidos mediado por especies reactivas en un proceso denominado peroxidación lipídica. Un producto de esta peroxidación es el MDA el cual aumentó en nonagenarios y centenarios respecto a los individuos no longevos.^{109,110} Existen estudios que relacionan directamente el proceso de envejecimiento con el MDA derivado del daño acumulativo a tejidos. Generalmente este daño lipoperoxidativo se incrementa con la edad y afecta en mayor proporción al cerebro, corazón y músculo esquelético.¹¹¹⁻¹¹³

El aumento del daño oxidativo molecular relacionado con el envejecimiento es concomitante con el incremento del contenido de ácidos grasos poliinsaturados descrito en varios tejidos y en diferentes especies de animales. Esto unido a los cambios producidos por el EO favorece la peroxidación lipídica y la subsecuente formación de productos derivados.^{112,113}

El grado de afectación con la edad varía de acuerdo al tipo de tejido. Las alteraciones descritas ocurren en base a cambios físico-químicos a nivel de membrana tales como la fluidez, lo que conduce al incremento de la rigidez y la pérdida de funciones que se reporta en diferentes estudios.¹¹²⁻¹¹⁴

Los resultados encontrados en la comparación de los indicadores de EO en el grupo de individuos probandos, familiar consanguíneo y pariente legal sugirieron una afectación de la capacidad antioxidante relacionada con la edad. El grupo de individuos probandos son longevos que solo comparten con sus parientes legales la influencia de factores ambientales. Es entre estos dos grupos donde se encuentran las diferencias significativas en la actividad CAT, niveles plasmáticos de GSH y MDA. En los familiares consanguíneos, pese a no presentar diferencias significativas en los indicadores respecto a los otros grupos de estudio, sus valores están próximos a los encontrados en los probandos. Esto puede indicar un componente genético debido al grado de parentesco.

La influencia de los factores ambientales es común para los tres grupos pero solo los probandos y sus familiares consanguíneos comparten información genética. Debido a este resultado puede pensarse que factores genéticos unidos a la edad determinaron los resultados encontrados. Se describe que el mecanismo preciso por el cual el gen *FOXO3A* asociado a la longevidad ejerce su función es a través de su efecto sobre el EO, la sensibilidad a la insulina y la progresión del ciclo celular.¹¹⁵

Las diferencias en los niveles plasmáticos de MDA encontrados en los grupos se corresponden con hallazgos de laboratorio donde se reporta que la acumulación de compuestos derivados de la lipoperoxidación y de reacciones del MDA como la lipofucina correlacionan con la edad.¹¹⁶ La concentración plasmática significativamente mayor en longevos probandos comparados tanto con familiares consanguíneos como parientes legales, puede indicar que además del componente genético otros procesos relacionados con la edad pudieron contribuir al aumento del EO y por tanto al aumento de la peroxidación lipídica.

La diferencia en la actividad CAT según el sexo se reporta en estudios que sugieren que la variación puede relacionarse con los niveles de estrógenos en sangre.¹¹⁷⁻¹¹⁹ La menor actividad CAT en mujeres, mostrada en el presente estudio, pudo deberse a la regulación negativa de los estrógenos sobre la actividad de la enzima NADPH oxidasa, lo que disminuye la producción de anión superóxido.¹¹⁷ La disminución de este anión origina una reducción de los niveles de peróxido de hidrógeno que es el sustrato de la enzima CAT. Niveles bajos de peróxido de hidrógeno no favorecen la acción de la enzima debido a su menor afinidad por el sustrato. En esta situación el peróxido de hidrógeno es consumido preferencialmente por la enzima glutatión peroxidasa que tiene mayor afinidad por el mismo.

Los resultados obtenidos evidenciaron una disminución de la actividad antioxidante y un aumento de la peroxidación lipídica en los individuos longevos, lo que pone a los mismos en una condición de EO. En esta situación adquieren mayor relevancia los mecanismos denominados de segunda línea destinados a compensar el efecto dañino de las EROs. Entre ellos se encuentran los sistemas reparadores de biomoléculas encargados de evitar el daño producido al ADN y proteínas e impedir la aparición de trastornos genéticos o cancerígenos (enzimas reparadoras de ADN y metionina sulfóxido reductasa) y los sistemas eliminadores

de componentes celulares oxidados (macroproteinasas y endonucleasas). Una mayor eficiencia de estos sistemas de defensa antioxidantes puede ser la responsable de una mejor adaptación al EO relacionado con el envejecimiento en estos individuos y posibilitar de esta forma la extensión de la vida.

3.4.2 Parámetros bioquímicos de estrés oxidativo en los endofenotipos

Los parámetros bioquímicos de EO en el endofenotipo normometabólico y saludable fueron similares a los encontrados en el fenotipo longevo. Los factores discutidos con anterioridad relacionados con la actividad enzimática CAT, niveles plasmáticos de GSH y MDA pueden explicar el comportamiento en estos grupos de estudio. Los longevos clasificados con el endofenotipo normonutricional solo mostraron diferencias significativas en los niveles de MDA. A pesar que se observan valores inferiores de actividad enzimática y una menor concentración de GSH en los individuos longevos con este endofenotipo las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

3.5 Conclusiones parciales del capítulo

1. Las diferencias en los parámetros de estrés oxidativo radicarón en una disminución de la actividad antioxidante y un aumento en la peroxidación lipídica cuando se analizaron los grupos según la edad, la condición de probando, familiar consanguíneo y pariente legal.
2. La condición de estrés oxidativo que se identifica en los individuos longevos pone de manifiesto la existencia de mecanismos antioxidantes que les permiten compensar el efecto dañino provocado por las EROs y favorecen la extensión de la vida.
3. En los endofenotipos normometabólico y saludable el comportamiento de los parámetros de EO fue similar al encontrado en el fenotipo longevo lo que evidencia la adecuada capacidad de los mismos para predecir el fenotipo longevo en nuestro contexto.

CAPÍTULO 4. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS AL FENOTIPO LONGEVO

4.1 Introducción

Estudios epidemiológicos indican la presencia de un fuerte componente familiar en la longevidad determinado por genes y se describen un número de posibles asociaciones entre longevidad y variantes alélicas.

Objetivos parciales

1. Demostrar la influencia de factores genéticos y ambientales en la determinación del fenotipo longevo.
2. Definir la asociación genética de los polimorfismos ABO, Rh y *SOD2 9T/C* con la longevidad
3. Determinar la interrelación gen-ambiente para alcanzar el fenotipo longevo.

4.2 Diseño metodológico

4.2.1 Muestra de estudio

Estudio de factores genéticos y ambientales y estudio de asociación bivariado: 178 individuos (86 longevos y 92 no longevos encuestados).

Frecuencia fenotípica de ABO y Rh: 178 individuos con determinaciones hemoquímicas realizadas.

Frecuencia fenotípica para *SOD2 9T/C*: 80 individuos con estudio molecular realizado.

Estudios de asociación genética de los polimorfismos ABO y Rh: 166 individuos, de ellos 74 longevos no emparentados (68 probandos y 6 parientes legales) y 92

no longevos en igual condición (56 familiares consanguíneos y 36 parientes legales) con las determinaciones de laboratorio realizadas.

Estudio de asociación genética del polimorfismo *SOD2 9T/C*: 76 individuos, de ellos 51 longevos no emparentados (50 probandos y un pariente legal) y 25 no longevos en igual condición (15 familiares consanguíneos y 10 parientes legales) a los cuales se le habían realizados los estudios moleculares.

Estudio de interacción gen - ambiente:

- Para el polimorfismo ABO y Rh: 178 individuos encuestados con las determinaciones hemoquímicas realizadas.
- Para el polimorfismo *SOD2 9T/C*: 80 individuos encuestados con estudio molecular realizado.

4.2.2 Variables y su operacionalización

Se consideraron las siguientes variables favorecedoras de la longevidad:

Variables ambientales

Horas de sueño adecuadas: Cualitativa nominal dicotómica. Horas promedio que se duerme durante un día, considerándose sueño al estado fisiológico de autorregulación y reposo uniforme. Se consideró adecuado el dormir entre 7 y 8 horas diarias.¹²⁰

No fumar: Cualitativa nominal dicotómica. Se consideró no fumador cuando no consumió nunca o consumió en una única ocasión o estuvo expuesto al humo de cigarrillo en un periodo menor de un mes.¹²¹

No beber alcohol: Cualitativa nominal dicotómica. Droga legal, que contienen etanol entre las que se incluyen: ron, cerveza, vino y licor. Se consideró no bebedor al individuo que no consumió nunca o consumió menos de dos copas semanales.¹²²

No beber café: Cualitativa nominal dicotómica. Bebida altamente estimulante por su contenido de cafeína, una droga psicoactiva. Se consideró la ingestión de menos de dos tazas al día.¹²³

Hábito de realizar ejercicio físico: Cualitativa nominal dicotómica. Estilo de vida cotidiano llevado a cabo por el individuo en el transcurso de su vida y que lo aleja del sedentarismo. Se consideró el ejercicio físico como practicar deporte, correr, bailar y caminar, especificándose otros.¹²⁴

Variables del dominio de salud

No padecer enfermedades crónicas: Cualitativa nominal dicotómica. Se consideraron individuos que durante su etapa de adulto joven hasta adultez mayor no padecieron enfermedades crónicas. Cada una se analizó independientemente.

IMC normopeso: Cualitativa nominal dicotómica. Se consideró en aquellos individuos con IMC predominante durante su adultez entre 18,5 y 24,9 kg/m².⁶⁴

Variables genéticas

Madre longeva: Cualitativa nominal dicotómica. Madre con más de 80 años.

Padre longevo: Cualitativa nominal dicotómica. Padre con más de 80 años.

Sexo biológico femenino: Cualitativa nominal dicotómica. Se consideró el sexo biológico según fenotipo externo y sexo asignado.

Polimorfismo ABO: Cualitativa nominal. Clasificación de acuerdo a las características presentes en la superficie del glóbulo rojo y el suero del individuo. Se estudiaron los antígenos A, B y O. Se clasificaron de la forma habitual en: A, B, AB y O.⁷

Polimorfismo Rh: Cualitativa nominal dicotómica. Clasificación de acuerdo a las características presentes en la superficie del glóbulo rojo y el suero del individuo. Se estudiaron los antígenos D y d. Se clasificaron de la forma habitual en: Rh⁺ (DD, y Dd) y Rh⁻ (dd).⁵⁸

Polimorfismo *SOD2* 9T/C: Cualitativa nominal dicotómica. Cada una de las dos variantes del gen *SOD2* ubicado en el cromosoma 6 (6q25.3) según corrida electroforética. Valores finales: alelo "T" o alelo "C".⁶⁰

Genotipo *SOD2* 9T/C: Cualitativa nominal. Se definió como la combinación dos a dos de alelos *SOD2* para el polimorfismo 9T/C característico de cada individuo según la corrida electroforética. Valores finales: "TT", "TC" o "CC".⁶²

4.2.3 Método

4.2.3.1 Técnicas y procedimientos

Estudio del polimorfismo antigénico ABO y Rh

Los hematíes presentes en la muestra se enfrentaron a anticuerpos monoclonales murinos de especificidad conocida anti A, anti B y anti D. La aglutinación o no de los hematíes frente a cada uno de los reactivos indicó la presencia o ausencia del grupo sanguíneo específico.¹²⁵ La muestra fue procesada antes de 48 horas en condiciones de conservación adecuada entre 2 y 8 °C.

Extracción del ADN genómico

La extracción de ADN en la muestra de sangre se realizó por el método de precipitación por sales descrito por Bunce.¹²⁶ Se realizó la precipitación de proteínas contaminantes con cloroformo y etanol mediante desnaturalización y posterior separación en fase orgánica, mientras que los ácidos nucleicos permanecieron en la fase acuosa. Con la adición de una mezcla de cloroformo/alcohol isoamílico los solutos o residuos de extracción precipitaron y formaron un anillo en la interfase. A los ácidos nucleicos obtenidos de la fase acuosa se le añadió etanol absoluto lo que provocó la precipitación del ADN.

Estudio del polimorfismo *SOD2* 9T/C

El polimorfismo *SOD2* 9T/C fue tipificado mediante ensayo ARMS-PCR⁴⁸ (sistema de mutación refractario a la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa,

siglas en inglés). Los cebadores utilizados fueron sintetizados en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y enviados al centro de investigación liofilizados. Previo al montaje de la técnica se reconstituyeron con agua libre de DNAasa. Se utilizaron reactivos de la firma Fisher BioReagents® para la mezcla de amplificación que se realizó en Termociclador Multigene Mini Labnet para PCR. La reacción de amplificación se desarrolló en tubos de reacción en un volumen de 25 µL que contenía 25 ng de ADN genómico, 0,5 µM de cebador forward para c (5'gcaggcagctggctccgac3') o t (5'gcaggcagctggctccgat3'), 0,5 µM de cebador reverse (5'acgcctcctgtacttctcc3'), 200 µM de cada desoxinucleótido, 1,5 unidades de polimerasa Taq y Buffer 1X para polimerasa. Las condiciones de corrida fueron: un minuto a 94°C, 21 ciclos a 94°C durante 25 segundos, 60°C durante 45 segundos, 72°C durante 30 segundos; 9 ciclos a 94°C durante 25 segundos, 55°C durante un minuto y 72°C durante dos minutos.

Los genotipos se determinaron por migración de los productos de amplificación (15 µL) en gel de agarosa al 2% con adición de bromuro de etidio. La corrida se realizó en cámara de electroforesis horizontal (GIBCOBRL Life Technologies compact L/XL biometra) con buffer 0,5X TBE, a 170 voltios y corriente constante durante una hora. Los productos formados se visualizaron en Transluminador UV (Digi-Doc) y se compararon con marcadores de peso molecular.

4.2.4 Metodología

Para la evaluación de variables cualitativas consideradas favorecedoras de la longevidad se efectuaron comparaciones entre longevos y no longevos. Las variables que resultaron significativas se incluyeron en el estudio de asociación bivariado que se realizó de la forma habitual descrita en la literatura,¹²⁷ mediante el análisis de los grupos de individuos longevos y no longevos.

Para la verificación del cumplimiento del equilibrio de Hardy Weinberg y poder realizar los análisis de asociación genética de los polimorfismos, en el caso del sistema de grupo sanguíneo ABO y Rh, se utilizaron estudios anteriores de la caracterización genética de la población de Villa Clara. Esto permitió disponer de información sobre las frecuencias alélicas del fenotipo antigénico de una muestra de 478 adultos jóvenes supuestamente sanos donantes de sangre voluntarios. El fenotipo ABO de esta muestra se determinó con la misma técnica y las frecuencias génicas fueron calculadas con igual metodología. Como los fenotipos antigénicos son marcadores génicos estables, se consideró válida la utilización de esta muestra control que constituyó la caracterización genética de la provincia central del país.¹²⁸

Para el cálculo de equilibrio de Hardy Weinberg en el polimorfismo *SOD2 9T/C* se empleó el método descrito para el cálculo de las frecuencias génicas esperadas y observadas en sistemas con relación de codominancia entre los alelos. Se evaluó el polimorfismo en 25 individuos que no provenían de las familias informativas (parientes legales) por lo que se calculó el equilibrio de Hardy Weinberg en este grupo. Como en Cuba no se dispone de estudios previos de este polimorfismo en individuos con fenotipos específicos ni en controles, se tuvieron en cuenta los datos de equilibrio poblacional para este polimorfismo que se reportan en la literatura, en específico un estudio realizado en España por considerar que es una población con cercanía genética a la población analizada.¹²⁹

Las comparaciones entre las frecuencias fenotípicas obtenidas para los tres polimorfismos estudiados y los estudios de asociación genética se realizaron mediante el análisis de los grupos de individuos longevos y no longevos. Se tuvo en cuenta que aunque el 68,6 % de los familiares consanguíneos estudiados eran hermanos o hijos del longevos probando, existió un 31,4 % de otros tipos de

parientes por lo que se realizaron modificaciones a los test clásicos de desequilibrio de transmisión y estudios de parejas de hermanos. Se hizo un análisis de asociación particular donde se excluyeron del grupo de individuos longevos aquellos que eran parientes, de modo que fueron comparados longevos y no longevos sin la interferencia del parentesco.

Para los estudios de asociación de los polimorfismos a la longevidad se tuvo en cuenta que el sistema ABO presenta un modelo de dominancia completa, codominancia y alelos múltiple y el polimorfismo Rh un modelo de dominancia completa. En el polimorfismo *SOD2 9T/C*, al ser un polimorfismo de ADN, se probaron los modelos dominante, recesivo y aditivo.

Para efectuar los estudios de interacción genética - ambiental se consideraron los alelos de los genotipos con posible efecto favorecedor derivados del estudio de los tres polimorfismos y aquellos factores genéticos y ambientales que evidenciaron diferencias en el estudio bivariado de asociación. La interacción se consideró relevante si el OR de la interacción genoma - ambiente (OR_{ga}) observado fue mayor que el esperado en el modelo aditivo o multiplicativo. El OR_{ga} esperado bajo el modelo multiplicativo resultó de la multiplicación de ambos OR por separado y bajo el modelo aditivo de la adición de ambos OR.

4.2.4.1 Tratamiento estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon los programas SPSS 20.0, EPI-INFO versión 7 e InfoStat versión 1.1 con niveles de significación de 95 %.

Las comparaciones de variables entre grupos de longevos y no longevos se realizaron mediante prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La evaluación del equilibrio de Hardy-Weinberg se realizó de la forma descrita en el acápite correspondiente. Para los análisis de asociación se procedió a la confección de tablas de contingencia 2x2. Se evaluó la asociación mediante prueba de Ji

cuadrado de Mantel-Haenszel y V de Cramer como medida de magnitud de asociación. Se calculó el OR e intervalo de confianza al 95 %.

4.3 Resultados

4.3.1 Estudio de factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo

Las comparaciones de las variables cualitativas consideradas como favorecedoras de la longevidad entre longevos y no longevos fueron significativas para el no fumar, no beber alcohol, el IMC normopeso, no padecer enfermedades respiratorias, la longevidad de la madre y sexo biológico femenino (anexo 14)

4.3.2 Análisis bivariado de factores genéticos y ambientales favorecedores

En la tabla 16 se muestran los resultados del análisis bivariado de factores ambientales favorecedores de la longevidad. El no padecer de enfermedades respiratorias OR = 4,553 (1,250-16,583) y no beber alcohol OR = 3,672 (1,291-10,445) fueron los que alcanzaron las razones de ventajas más elevadas. La asociación más fuerte fue con la longevidad de la madre (V Cramer = 0,234)

Tabla 16. Factores favorecedores en el análisis bivariado según la condición de longevo y no longevo. Santa Clara 2016-2021

Factores favorecedores	Longevos (86) / no longevos (92)				
	N	X ²	p	OR (IC 95 %)	V Cramer
No fumar	65/52	4,420	0,036	1,990 (1,043-3,796)	0,158
No alcohol	81/69	6,581	0,010	3,672 (1,291-10,445)	0,192
No enfermedad respiratoria	83/74	6,154	0,013	4,553 (1,250-16,583)	0,186
Longevidad de la madre	47/14	6,159	0,013	2,758 (1,224-6,215)	0,234
Sexo biológico femenino	64/47	6,272	0,012	2,238 (1,185-4,227)	0,188
IMC normopeso	57/45	5,479	0,020	2,053 (1,120-3,762)	0,175

p: Significación Prueba Ji cuadrado de Mantel-Haenszel
Fuente: Resultados de investigación

4.3.3 Comparación de los fenotipos definidos para los tres polimorfismos estudiados

La comparación de los fenotipos definidos entre los grupos de longevos y no longevos para los cuatro fenotipos clásicos del polimorfismo ABO, los dos fenotipos del polimorfismo Rh y los tres fenotipos del polimorfismo *SOD2 9T/C* (anexo 15) mostró que en los longevos hubo una proporción significativamente menor de individuos del grupo O y una proporción significativamente mayor del grupo A. No se observaron diferencias significativas para los demás fenotipos analizados.

4.3.4 Estudio de asociación del polimorfismo ABO y Rh a la longevidad

En la tabla 17 se presentan los resultados de los estudios de asociación genética del polimorfismo ABO y Rh a la longevidad. En el caso del polimorfismo ABO solo se muestran las asociaciones que resultaron significativas. Las pruebas de hipótesis de que el alelo A con efecto dominante o recesivo se asocia a la longevidad resultaron estadísticamente significativas, con valores de OR superiores a uno. Los alelos D y d del polimorfismo Rh no mostraron asociación significativa.

Tabla 17. Modelos de asociación estudiados para el polimorfismo ABO y Rh. Santa Clara 2016-2021

Modelos de asociación	Genotipos (%)		OR (IC 95%)	X ²	
				Valor	p
Modelo de Dominancia	Análisis de asociación alelos ABO				
	A+AB	B+O	A+AB vs B+O		
Longevos	32(43,24)	42 (56,76)	2,159 (1,122 – 4,153)	5,367	0,021
No longevos	24 (26,09)	68 (73,91)			
Modelo Recesivo					
	A	B+AB+O	A vs B+AB+O		
Longevos	29 (39,19)	45 (60,81)	2,051 (1,051 – 4,002)	4,469	0,034
No longevos	22 (23,91)	70 (76,09)			
Modelo de Dominancia					
	O	A+B+AB	O vs A+B+AB		
Longevos	35 (47,29)	39 (52,70)	0,479 (0,256 – 0,895)	5,348	0,021
No longevos	60 (65,22)	32 (34,78)			
Modelo de Dominancia	Análisis de asociación alelos Rh				
	DD+Dd	dd	DD+Dd vs dd		
Longevos	65(87,84)	9 (12,16)	0,783 (0,294-2,085)	0,239	0,625
No longevos	83 (90,22)	9 (9,78)			
Modelo Recesivo					
	dd	DD+Dd	dd vs DD+Dd		
Longevos	9 (12,16)	65(87,84)	1,277 (0,479-3,400)	0,239	0,625
No longevos	9 (9,78)	83 (90,22)			

A, B, AB, O: Genotipos del polimorfismo ABO. DD, Dd y dd: Genotipos del polimorfismo Rh. p: Significación Prueba Ji cuadrado de Mantel-Haenszel

Fuente: Resultados de investigación

4.3.5 Estudio de asociación del polimorfismo *SOD2 9T/C* a la longevidad

En la tabla 18 se presentan los resultados de los estudios de asociación del polimorfismo *SOD2 9T/C* a la longevidad. El análisis de la asociación del alelo T a la longevidad no mostró significación estadística. El modelo dominante y el modelo aditivo mostraron OR superior a la unidad sin alcanzar diferencias significativas. Para la asociación al alelo C el OR en el modelo dominante fue superior a la unidad sin significación estadística.

Tabla 18. Modelos de asociación estudiados para el polimorfismo *SOD2 9T/C*.
Santa Clara 2016-2021

Modelos de asociación	Genotipos (%)		OR (IC 95%)	X ²	
				Valor	p
Modelo de Dominancia	Análisis de asociación alelo T				
	CT + TT	CC	CT + TT vs CC		
Longevos	34 (66,67)	17 (33,33)	1,846 (0,695 – 4,904)	1,509	0,219
No longevos	13 (52,00)	12 (48,00)			
Modelo Recesivo					
	TT	CT + CC	TT vs CT + CC		
Longevos	10 (19,62)	41 (80,39)	0,976 (0,294 – 3,237)	0,002	0,968
No longevos	5 (20,00)	20 (80,00)			
Modelo Aditivo					
	T	No alelo T	T vs No alelo T		
Longevos	44 (43,14)	58 (56,86)	1,349 (0,671-2,710)	0,703	0,402
No longevos	18 (36,00)	32 (64,00)			
Modelo de Dominancia	Análisis de asociación alelo C				
	CC+CT	TT	CC+CT vs TT		
Longevos	41 (80,39)	10 (19,62)	1,025 (0,309-3,401)	0,002	0,968
No longevos	20 (80,00)	5 (20,00)			
Modelo Recesivo					
	CC	CT + TT	CC vs CT + TT		
Longevos	17 (33,33)	34 (66,67)	0,542 (0,204-1,439)	1,509	0,219
No longevos	12 (48,00)	13 (52,00)			
Modelo Aditivo					
	C	No alelo C	C vs No alelo C		
Longevos	58 (56,86)	44 (43,14)	0,741 (0,369-1,490)	0,703	0,402
No longevos	32 (64,00)	18 (36,00)			

CC, TT y CT: Genotipos del polimorfismo *SOD2 9T/C*. p: Significación Prueba de Ji cuadrado de Mantel-Haenszel
Fuente: Resultados de investigación

4.3.6 Interacción entre factores genéticos y ambientales

En la tabla 19 se muestran las interacciones del alelo A del sistema de grupo sanguíneo ABO con factores favorecedores de la longevidad. Las interacciones del alelo A con no fumar, no beber alcohol, no padecer de enfermedades respiratorias, tener madre longeva, sexo biológico femenino y tener IMC normopeso fueron estadísticamente significativas

Tabla 19. Interacción del alelo A con factores favorecedores de la longevidad.
Santa Clara 2016-2021

	Alelo A + Factor favorecedor		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A+ No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	27 (31,39)	59 (68,60)	4,220 (1,849-9,629)	12,796	0,001
No longevos	9 (9,78)	83 (90,22)			
	A+ No beber alcohol		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A+ No beber alcohol				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	34 (39,53)	52 (60,46)	2,688 (1,372-5,266)	8,524	0,003
No longevos	17 (18,48)	74 (80,43)			
	A+ No enfermedad Respiratoria		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A+ No enfermedad Respiratoria				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	34 (39,53)	52 (60,46)	2,211 (1,153-4,239)	5,779	0,016
No longevos	21 (22,83)	71 (77,17)			
	A+ Madre longeva		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A+ Madre longeva				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	22 (25,58)	64 (74,42)	7,562 (2,485-23,016)	15,977	0,001
No longevos	4 (4,35)	88 (95,65)			
	A + Sexo biológico femenino		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A + Sexo biológico femenino				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	27 (31,39)	59 (68,60)	3,051 (1,429-6,515)	8,700	0,003
No longevos	12 (13,04)	80 (86,96)			
	A + IMC normopeso		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	A + IMC normopeso				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	26 (30,23)	60 (69,77)	2,157(1,03 0-4,514)	4,239	0,039
No longevos	14 (15,22)	78 (84,78)			

A: Alelo A del polimorfismo ABO, IMC: Índice de masa corporal, p: Significación Prueba Ji cuadrado de Mantel-Haenszel
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 20 se muestran las interacciones del alelo D del sistema de grupo sanguíneo Rh con factores ambientales favorecedores de la longevidad. La interacción del alelo D con tener madre longeva y sexo biológico femenino resultó estadísticamente significativa.

Tabla 20. Interacción del alelo D con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

	Alelo D + Factor favorecedor		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	59 (68,60)	27 (31,39)	1,538 (0,830-2,848)	1,872	0,171
No longevos	54 (58,69)	38 (41,30)			
	D + No beber alcohol				
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	72 (83,72)	14 (16,28)	1,919 (0,921-3,998)	3,066	0,079
No longevos	67 (72,83)	25 (27,17)			
	D + No enfermedad Respiratoria				
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	74 (86,05)	12 (13,95)	1,938 (0,892-4,209)	2,837	0,092
No longevos	70 (76,09)	22 (23,91)			
	D + Madre longeva				
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	40 (46,51)	46 (53,49)	6,403 (2,997-13,679)	25,817	0,001
No longevos	11 (11,96)	81 (88,04)			
	D + Sexo biológico femenino				
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	62 (72,09)	24 (27,91)	2,473 (1,325-4,615)	8,216	0,004
No longevos	47 (51,09)	45 (48,91)			
	D + IMC normopeso				
	D + No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	51 (59,30)	35 (40,69)	1,504 (0,833-2,716)	1,826	0,177
No longevos	49 (53,26)	43 (46,74)			

D: Alelo D del polimorfismo Rh, IMC: Índice de masa corporal, p: Significación Prueba Ji cuadrado de Mantel-Haenszel
Fuente: Resultados de investigación

Las interacciones del alelo d del polimorfismo Rh con factores favorecedores de la longevidad no mostraron diferencias estadísticas significativas (Anexo 16).

En la tabla 21 se muestran las interacciones significativas del alelo T y C del polimorfismo *SOD2 9T/C* con factores ambientales favorecedores de la longevidad. El alelo T interactuó significativamente con no fumar, tener madre longeva y tener IMC normopeso. En el caso del alelo C las interacciones significativas fueron con no fumar, no beber alcohol, tener madre longeva y tener IMC normopeso.

Tabla 21. Interacciones significativas del alelo T y C del polimorfismo *SOD2 9T/C* con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

	Alelo T + Factor favorecedor		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	T+ No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	26 (50,98)	25 (49,02)	3,293 (1,130-9,597)	4,944	0,026
No longevos	6 (24,00)	19 (76,00)			
	T+ Madre longeva		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	T+ Madre longeva				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	23 (45,09)	28 (54,90)	6,024 (1,599-22,695)	8,058	0,004
No longevos	3 (12,00)	22 (88,00)			
	T + IMC normopeso		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	T + IMC normopeso				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	31 (60,78)	20 (39,22)	3,034 (0,984-9,355)	3,869	0,049
No longevos	8 (32,00)	17(68,00)			
	Alelo C + Factor favorecedor		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	C+ No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	34 (66,67)	17 (33,33)	4,250 (1,529-11,814)	8,048	0,004
No longevos	8 (32,00)	17 (68,00)			
	C+ No beber alcohol		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	C+ No beber alcohol				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	44 (86,27)	47 (92,16)	0,296 (0,108-0,808)	5,989	0,014
No longevos	19 (76,00)	6 (24,00)			
	C+ Madre longeva		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	C+ Madre longeva				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	24 (47,06)	27 (52,94)	4,667 (1,402-15,531)	6,863	0,009
No longevos	4 (16,00)	21 (48,00)			
	C + IMC normopeso		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	C + IMC normopeso				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	31 (60,78)	20 (39,22)	3,294 (1,198-9,053)	5,491	0,019
No longevos	8 (32,00)	17 (68,00)			

T: Alelo T del polimorfismo *SOD2 9T/C*, IMC: Índice de masa corporal, p: Significación Prueba Ji cuadrado de Mantel-Haenszel
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 22 se muestra los valores de OR observados y esperados para la interacción del alelo A con factores ambientales favorecedores de la longevidad que resultaron significativos en el análisis bivariado, según hipótesis que suponen adición o multiplicación de las razones de ventaja. Para la interacción del alelo A con tener madre longeva el OR observado superó al esperado según la hipótesis

del modelo aditivo y el multiplicativo. La interacción del alelo A con no fumar mostró un OR observado superior al esperado según modelo aditivo. Las interacciones con sexo biológico femenino y tener IMC normopeso, aunque no alcanzó lo esperado según efecto aditivo o multiplicativo, el OR observado superó al menos el de uno de los dos factores cuando actúan individualmente.

Tabla 22. Frecuencias observadas y esperadas según modelo aditivo o multiplicativo para la interacción del alelo A con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

Factor favorecedor	OR factor favorecedor	OR Alelo A	OR observado	OR aditivo esperado	OR multiplicativo esperado
No fumar	1,990	2,159	4,220	4,149	4,296
No beber alcohol	3,672		2,688	5,831	7,928
No enfermedad respiratoria	4,553		2,211	6,712	9,289
Madre longeva	2,758		7,562	4,913	5,954
Sexo biológico femenino	2,238		3,051	4,397	4,832
IMC normopeso	2,053		2,157	4,212	4,432

OR: Razón de productos cruzados, A: Alelo A del polimorfismo ABO

Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 23 se muestran los valores de OR observados y esperados para la interacción del alelo D del polimorfismo Rh con factores favorecedores de la longevidad que resultaron significativas en el análisis bivariado, según hipótesis que suponen adición o multiplicación de las razones de ventaja. La interacción del alelo D con tener madre longeva tuvo un OR que superó el esperado según la hipótesis para modelos aditivo y multiplicativo. Aunque los OR esperados de las interacciones fueron superiores al efecto individual del alelo D sobre la longevidad, solo la interacción de este alelo con tener madre longeva y sexo biológico femenino superaron el efecto individual de los factores favorecedores analizados.

Tabla 23. Frecuencias observadas y esperadas según modelo aditivo o multiplicativo para la interacción del alelo D del polimorfismo Rh con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

Factor favorecedor	OR factor favorecedor	OR Alelo D	OR observado	OR aditivo esperado	OR multiplicativo esperado
No fumar	1,990	0,783	1,538	2,773	1,558
No beber alcohol	3,672		1,919	4,455	2,875
No enfermedad respiratoria	4,553		1,938	5,336	3,565
Madre longeva	2,758		6,403	3,541	2,159
Sexo biológico femenino	2,238		2,473	3,021	1,752
IMC normopeso	2,053		1,504	2,836	1,607

OR: Razón de productos cruzados, D: Alelo D del polimorfismo Rh
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 24 se muestran los valores de OR observados y esperados para la interacción del alelo d del polimorfismo Rh con factores favorecedores de la longevidad que resultaron significativas en el análisis bivariado, según hipótesis que suponen adición o multiplicación de las razones de ventaja. Las interacciones del alelo d con no fumar y con tener IMC normopeso mostraron un OR superior al esperado según hipótesis para modelo aditivo y multiplicativo. El resto de las interacciones, excepto la interacción de d con tener madre longeva, no superaron el OR individual de ambos factores.

Tabla 24. Frecuencias observadas y esperadas según modelo aditivo o multiplicativo para la interacción del alelo d del polimorfismo Rh con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

Factor favorecedor	OR factor favorecedor	OR Alelo d	OR observado	OR aditivo esperado	OR multiplicativo esperado
No fumar	1,990	1,277	3,375	3,267	2,541
No beber alcohol	3,672		1,227	4,949	4,689
No enfermedad respiratoria	4,553		1,078	5,830	5,814
Madre longeva	2,758		2,629	4,035	3,522
Sexo biológico femenino	2,238		0,414	3,515	2,858
IMC normopeso	2,053		3,468	3,330	2,622

OR: Razón de productos cruzados, d: Alelo d del polimorfismo Rh
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 25 se muestran los valores de frecuencias observadas y esperadas para la interacción del alelo T del polimorfismo *SOD2 9T/C* con factores favorecedores de la longevidad que resultaron significativos en el análisis bivariado, según hipótesis que suponen adición o multiplicación de la razón de ventajas. La interacción del alelo T con tener madre longeva tuvo una razón de ventajas observada que superó el esperado según la hipótesis para modelos aditivos o multiplicativos. A excepción de la interacción del alelo T con no beber alcohol y no padecer de enfermedades respiratorias, el resto de las interacciones mostraron un OR superior al OR individual de cada factor.

Tabla 25. Frecuencias observadas y esperadas según modelo aditivo o multiplicativo para la interacción del alelo T con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

Factor favorecedor	OR factor favorecedor	OR Alelo T	OR observado	OR aditivo esperado	OR multiplicativo esperado
No fumar	1,990	1,846	3,293	3,836	3,674
No beber alcohol	3,672		1,973	5,518	6,778
No enfermedad respiratoria	4,553		1,222	6,399	8,405
Madre longeva	2,758		6,024	4,604	5,091
Sexo biológico femenino	2,238		2,472	4,084	4,131
IMC normopeso	2,053		3,034	3,899	3,789

OR: Razón de productos cruzados, T: Alelo T del polimorfismo *SOD2 9T/C*
Fuente: Resultados de investigación

En la tabla 26 se muestran los valores de frecuencias observadas y esperadas para la interacción del alelo C del polimorfismo *SOD2 9T/C* con factores favorecedores de la longevidad que resultaron significativos en el análisis bivariado, según hipótesis que suponen adición o multiplicación de la razón de ventajas. Las interacciones del alelo C con no fumar, tener madre longeva e IMC normopeso tuvieron una razón de ventajas observada que superó el esperado según la hipótesis para modelos aditivos o multiplicativos.

Tabla 26. Frecuencias observadas y esperadas según modelo aditivo o multiplicativo para la interacción del alelo C con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

Factor favorecedor	OR factor favorecedor	OR Alelo C	OR observado	OR aditivo esperado	OR multiplicativo esperado
No fumar	1,990	1,025	4,250	3,015	2,039
No beber alcohol	3,672		0,296	4,697	3,764
No enfermedad respiratoria	4,553		1,697	5,578	4,667
Madre longeva	2,758		4,667	3,783	2,827
Sexo biológico femenino	2,238		1,849	3,263	2,294
IMC normopeso	2,053		3,294	3,078	2,104

OR: Razón de productos cruzados, C: Alelo C del polimorfismo SOD2 9T/C
Fuente: Resultados de investigación

4.4 Discusión

4.4.1 Factores genéticos y ambientales favorecedores del fenotipo longevo

Los factores genéticos y ambientales pueden tener un impacto significativo en la salud y en la longevidad humana. En la actualidad, las enfermedades crónicas del adulto mayor han sido asociadas con factores ambientales como la dieta y estilo de vida.^{130,131}

Los resultados obtenidos del análisis de factores favorecedores de la longevidad en el presente estudio coinciden con reportes encontrados en la literatura consultada.¹³²⁻¹³⁴ Es así que el hábito de fumar, como factor de riesgo, ha sido significativamente asociado con la imposibilidad de alcanzar la longevidad. Estudios realizados demuestran que esta asociación es más fuerte en hombres que en mujeres, lo que se explica por las características diferentes que tiene este hábito entre ambos sexos.^{135,136} Los resultados muestran que un fumador siempre tendrá menos probabilidades de alcanzar los 90 años de edad, independientemente del sexo.^{132,135}

Por su parte, los beneficios y riesgos del consumo de alcohol y vino se han estudiado por largo tiempo.^{133,134} Aunque la presente investigación apunta al no hábito de beber alcohol como un factor favorecedor de la longevidad, existen varios estudios epidemiológicos y clínicos que atribuyen al vino efectos positivos sobre la salud y la prevención de enfermedades.^{133,134} Se plantea que un consumo moderado de alcohol, especialmente vino, proporciona beneficios a la salud. Aunque, un estudio realizado en siete países, durante un periodo de 15 años, que incluyó hombres saludables con edades entre 40 y 59 años, constató que otros factores tales como: la edad, el hábito de fumar, los valores de colesterol, la presión arterial y el IMC, entre otros, pueden jugar un papel importante en estos resultados, por lo que los mismos deben considerarse con precaución.¹³⁴ A pesar de los beneficios atribuidos al consumo de alcohol, este hábito ha sido considerado en detrimento de la salud en general.¹³⁷⁻¹³⁹

Las enfermedades respiratorias como el asma en adultos mayores (comúnmente clasificados como personas de 65 años o más) son relativamente frecuentes y no se diagnostican correctamente, lo que trae consigo que su tratamiento no sea óptimo. En el caso particular del asma, esto constituye un problema de salud importante a nivel mundial debido a que las tasas de morbilidad y mortalidad para esta enfermedad son más altas en este grupo de edad.¹⁴⁰

Las alteraciones en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que ocurren en el envejecimiento contribuyen a las diferencias fisiopatológicas y los desafíos subsiguientes del tratamiento. Hay factores únicos que pueden complicar el control del asma entre los adultos mayores, entre los que se encuentran las comorbilidades. Las terapias farmacológicas a menudo no son tan efectivas como en las poblaciones más jóvenes y pueden tener mayores efectos secundarios.¹⁴⁰

Varios estudios que analizan la longevidad de padres e hijos se enfocan en la edad de los padres en el momento de la concepción. Estos describen una menor probabilidad de los hijos de alcanzar la longevidad si son concebidos por padres de edad avanzada en un efecto descrito como efecto Lansing.^{141,142} Por otra parte, análisis de gerontología dirigidos a la descendencia de individuos longevos, en particular de centenarios, plantean que esta muestra un perfil cardiovascular e inmunológico como el de sus padres y en general, un estado de salud que favorece la longevidad.¹⁴³⁻¹⁴⁵

En cuanto a la influencia del sexo sobre la longevidad, la literatura indica que la asociación de determinadas variantes genéticas con la longevidad difiere significativamente entre hombres y mujeres.^{146,147} Un estudio reciente que analiza la edad de los padres al momento de la muerte como una variable de salida, indica que genes diferentes podrían estar asociados a la longevidad en hombres y mujeres.¹⁴⁸ Sin embargo, estas diferencias en cuanto al sexo han sido obviadas en estudios GWAS sobre longevidad. Datos clínicos demuestran que hombres y mujeres difieren en su respuesta innata, humoral y mediada por células, a la infección por virus y bacterias. Se conoce que la longevidad está asociada con diferencias sexo específicas en el sistema inmune, y que existe un declinar progresivo en la inmunidad y la respuesta inflamatoria desregulada en hombres.¹⁴⁸ Otro factor favorecedor de la longevidad que resultó del presente estudio fue el IMC normopeso. Este resultado concuerda con estudios que analizan la asociación entre el IMC y la probabilidad de alcanzar los 90 años, en los cuales se plantea que esta asociación difiere en cuanto al sexo.^{149,150}

Se ha informado que la obesidad y sus comorbilidades disminuyen la longevidad y aceleran el envejecimiento.¹⁴⁹ Investigaciones recientes asocian la obesidad con

una menor esperanza de vida. Los hombres con peso normal vivían en promedio unos seis años más que los hombres con obesidad mórbida, mientras que las mujeres con obesidad mórbida tendían a vivir dos años menos que las mujeres con peso normal.^{149,151} De igual forma, existe una relación entre las enfermedades asociadas a la obesidad y la mortalidad o años de vida perdidos. Se estima que las enfermedades relacionadas con la obesidad disminuyen la esperanza de vida entre 0,2 y 11,7 años según la edad, el IMC, el género y el origen étnico.¹⁵¹

4.4.2 Fenotipos definidos para los tres polimorfismos estudiados

Respecto a las frecuencias fenotípicas del sistema ABO en lo longevos los resultados avalan la importancia del estudio de este sistema y su asociación con la longevidad.¹⁵² La frecuencia del alelo A fue mayor en individuos longevo que en los no longevos. Este resultado concuerda con estudios similares reportados en la literatura consultada.^{57,152} El grupo sanguíneo O fue menos frecuente en longevos. Estudios poblacionales demuestran que la frecuencia de los alelos ABO varían ampliamente entre grupos étnicos.⁵⁷ De la totalidad de individuos estudiados el 89% fue Rh⁺. Esta prevalencia está acorde a lo reportado en la literatura donde se plantea que puede tener valores desde un 86% a un 91%.¹⁵³ Ninguna de las diferencias encontradas al comparar las proporciones de los diferentes fenotipos estudiados para el polimorfismo Rh y *SOD2* 9T/C mostraron significación estadística.

4.4.3 Asociación del polimorfismo ABO y Rh a la longevidad

La contribución de las diferencias genéticas específicas del sistema ABO y Rh a la longevidad es difícil de determinar. Estudios GWAS muestran evidencias de que los centenarios portan polimorfismos que los protegen de enfermedades. Aunque los supervivientes prolongados pueden mostrar numerosas variantes de

enfermedades a un ritmo similar a las personas no longevas, estos se encuentran más protegidos de sus efectos.⁵⁷

La asociación de los alelos ABO a la longevidad se ha estudiado de forma indirecta por algunos autores mediante la búsqueda de asociación a enfermedades que podrían explicar la relación con la longevidad;^{154,155} Existen numerosos resultados, algunos de ellos contradictorios, que evidencian la asociación a enfermedades cardiovasculares, trombóticas, cáncer, infecciones, preeclamsia y enfermedades neurodegenerativas entre otras.^{156,157} Los hallazgos de que algunos alelos ABO son más proclives a las enfermedades respiratorias agudas podría explicar que en ancianos exista una respuesta inmune defensiva diferencial a ellas, las que resultan muy graves en los adultos mayores. El riesgo de cáncer varía en personas con diferente tipo sanguíneo ABO, con elevado riesgo de cáncer de estómago asociado con tipo A y cáncer pancreático asociado con tipos no O (A, B, y AB).^{58,59,158}

Los estudios de asociación para encontrar explicaciones a mecanismos de selección natural se han centrado en las enfermedades infecciosas ya que los cambios en la respuesta inmune del organismo, por diferente susceptibilidad a estas, pueden causar mortalidad diferencial en niños y adolescentes.^{159,160} Parece existir asociación de los alelos ABO con enfermedades y por tanto a la longevidad diferencial. Esto no necesariamente debe llevar al hallazgo de una diferencia en la frecuencia alélica en la subpoblación conformada por estos individuos, toda vez que son procesos que se verifican después de la etapa reproductiva.¹⁶¹

En la presente investigación al explorar una posible asociación genética de alelos ABO como favorecedores de la longevidad, tanto en el modelo dominante como en el recesivo de tipo favorecedor, el alelo A estuvo significativamente asociado a

la longevidad. Este resultado concuerda con lo reportado por Murray en un estudio realizado en Reino Unido,¹⁶² aunque reportes de investigaciones posteriores, llevadas a cabo en Turquía, Japón, Italia y Estados Unidos, han mostrado resultados inconsistentes.¹⁵⁶ Esta inconsistencia podría deberse a que muchos estudios de polimorfismos únicos o aislados suelen no replicarse en otras poblaciones, por lo que no pueden ser considerados como universales. Entre los diferentes factores que podrían estar propiciando este hecho se encuentran la estratificación étnica, fenómenos como el desequilibrio de ligamiento y factores selectivos en determinadas poblaciones.

También influye el hecho de que muchos estudios son realizados en población abierta en los cuales la variabilidad del fenotipo longevo puede estar influenciada en mayor medida por factores ambientales. En el caso de los estudios con diseño de estrategia familiar, donde se analizan familias informativas para longevidad, la probabilidad de encontrar asociación es mayor dado el mayor aporte del componente genético a la variabilidad fenotípica.

4.4.4 Asociación del polimorfismo *SOD2 9T/C* en la longevidad

Al analizar los modelos de asociación genética para el polimorfismo *SOD2 9T/C*, donde se supuso un efecto favorecedor para el alelo T o alelo C, no se evidenció una posible asociación significativa de estos alelos con la longevidad. Los resultados de investigaciones sobre la asociación de este polimorfismo a la longevidad o enfermedades crónicas son contradictorios. Recientes estudios GWAS asocian los alelos de este polimorfismo a un mayor riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria sin embargo, investigaciones realizadas en población iraní no encuentran asociación.¹⁶³

Un estudio longitudinal de la Cohorte danesa de 1905 identificó un polimorfismo de nucleótido simple en el gen SOD2 como asociado a la variación en la duración de la vida. Los individuos que portaban el alelo C mostraban una mortalidad reducida en comparación con individuos que no tenían este alelo.¹⁶⁴ Sin embargo, un estudio de casos y controles entre centenarios alemanes que incluyó 19 polimorfismos, dos de ellos de SOD2, no encontró asociación significativa con la longevidad.¹⁶⁵

Estos hallazgos inconsistentes pueden atribuirse a diferencias en el diseño del estudio, los rangos de edad de las poblaciones analizadas y los efectos específicos de la población. Dado que las variantes genéticas pueden ejercer efectos de pequeños a moderados sobre la longevidad humana, se necesitan investigaciones prospectivas adicionales con muestras de mayor tamaño para dilucidar el papel de la variación genética de este polimorfismo en la longevidad humana.¹⁶⁶

Estudios realizados en ancianos del grupo étnico Ashkenazi evidenciaron una posible asociación entre el polimorfismo SOD2 9T/C y la longevidad. Los individuos que eran homocigóticos para los alelos T mostraron un riesgo incrementado a padecer cáncer pulmonar de células no pequeñas.¹⁶⁷ El alelo T también resultó ser un factor predisponente a polineuropatía diabética en población rusa y egipcia con diabetes mellitus tipo 1.¹⁶⁸

La homocigosis para este alelo también se asoció con la cardiomiopatía dilatada idiopática familiar entre individuos japoneses.¹⁶⁹ Estas asociaciones fueron explicadas debido a la disminución de la eficiencia en el transporte de la proteína SOD2 al interior de la mitocondria.^{168,169}

Por otra parte, ambos alelos de este polimorfismo han sido asociados con un riesgo incrementado de padecer cáncer de mama,^{170,171} particularmente el alelo C con el mayor riesgo de padecer artritis psoriásica en la población taiwanesa.¹⁷²

Como es común en estos estudios de asociación, muchos no han sido confirmados en poblaciones independientes. Por esta razón los estudios de ligamiento son de mucho interés.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Un ejemplo particularmente convincente es un reporte de escaneo genómico de marcadores donde el ligamiento fue descrito en el cromosoma 6q24 y 21q21.¹⁷⁶

4.4.5 Interacción entre factores genéticos y ambientales

Se plantea que la interacción entre factores genéticos y ambientales o ambientales entre sí podría tener diferentes mecanismos de acción. Al respecto existen diferentes hipótesis, una de las cuales plantea que la acción de los factores se produce de manera que cada componente actúa de forma aditiva sobre la presencia del fenotipo final y otras que plantean que los factores multiplican sus efectos sobre la aparición del fenotipo final. Así algunos de los OR conjuntos encontrados en este estudio sobrepasan los OR individuales por la adición de sus OR y otros sobrepasan los OR esperados si se multiplican los efectos individuales.^{177,178}

Los resultados obtenidos mostraron la complejidad de la interacción entre los factores genéticos – ambientales y como el efecto conjunto en ocasiones no es la adición o multiplicación de los efectos individuales de cada factor. El modelo aditivo y multiplicativo son modelos de interacción que asumen un aporte proporcional de cada factor al fenotipo final que se obtiene, pero en ocasiones el efecto conjunto no supera el efecto individual de ambos factores o de al menos uno de ellos, como también se observó en la presente investigación.

En la interacción del alelo A, salvo en el no beber alcohol y no padecer de enfermedades respiratorias, la acción conjunta de ambos factores confirió un efecto favorecedor de la longevidad mayor que el efecto individual de cada uno de ellos. La interacción con no fumar superó el efecto aditivo esperado y estuvo muy cercano al efecto multiplicativo de ambos factores. En el caso de tener madre longeva y además tener grupo sanguíneo A, el efecto favorecedor sobre la longevidad superó tanto la suma como la multiplicación del efecto de ambos factores individuales. Estos resultados mostraron la potenciación del efecto de los factores predisponentes a la longevidad cuando están presentes a la vez en un mismo individuo.

El hecho de tener madre longeva y alelo D o no fumar y tener IMC normopeso, ambos con el alelo d, resultaron interacciones relevantes cuando se analizaron los factores favorecedores con los alelos del polimorfismo Rh. Esto mostró efecto potenciador para ambos modelos o al menos para uno de ellos. En el resto de las interacciones el efecto conjunto no superó el efecto individual de ambos factores o al menos de uno de ellos.

En el análisis de interacción de los alelos del polimorfismo *SOD2 9T/C* con factores favorecedores de la longevidad, se observó que el hecho de tener madre longeva y alelo T o C presentó un OR de interacción superior al esperado mediante modelo aditivo y multiplicativo. Este mismo resultado se obtuvo para las interacciones del no fumar y tener IMC normopeso con el alelo C del polimorfismo. La interacción del alelo T con no fumar y con sexo biológico femenino fue superior al individual de cada factor a pesar de no superar lo esperado por los modelos de interacción analizados. En las demás interacciones el efecto de ambos factores en conjunto no superó al individual de ambos factores o al menos uno de ellos. Este

hecho constituye una evidencia de la complejidad de las interacciones de los poligenes y su aporte a la conformación de un fenotipo.^{179,180}

4.5 Conclusiones parciales del capítulo

1. Los factores genéticos y ambientales que de manera consistente se asocian a la longevidad ponen de manifiesto su efecto favorecedor en la determinación del fenotipo longevo.
2. La posible asociación del alelo A del polimorfismo ABO a la longevidad avala la importancia del estudio de este sistema antigénico y su relación con los mecanismos que propician la duración de la vida.
3. Las interacciones gen-ambiente entre los alelos de los polimorfismos y las variables favorecedoras reflejan la contribución del componente genético y ambiental para alcanzar el fenotipo longevo.

CONCLUSIONES

1. La agregación familiar y la heredabilidad de moderada a alta en las cohortes del fenotipo longevo y endofenotipos reflejan la importancia del componente genético en las familias informativas estudiadas.
2. Las diferencias en los indicadores bioquímicos de estrés oxidativo que se identifican en los individuos con fenotipo longevo y endofenotipos, ponen de manifiesto la existencia de mecanismos antioxidantes que les permiten compensar el efecto dañino provocado por las especies reactivas del oxígeno y favorecen la extensión de la vida.
3. Los factores genéticos y ambientales que de manera consistente se asociaron a la longevidad indican que en los individuos estudiados existieron factores favorecedores de la duración de la vida.
4. Las interacciones gen-ambiente entre los alelos de los polimorfismos con las variables favorecedoras que se evidenciaron en el estudio, reflejan la contribución y potenciación del componente genético y ambiental de conjunto en los mecanismos que propician la longevidad.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estimados de heredabilidad en sentido estrecho y mediante estudios de vías, en parejas de hermanos y tío sobrino, que incluyan cohortes con un mayor número de longevos y cohortes de parientes legales que se conformen a partir de cónyuges.
2. Incluir en el análisis de factores favorecedores de la longevidad parámetros que provengan de la dieta mantenida por estas personas a lo largo de su vida, tanto como variables referidas o deducidas de mediciones analíticas efectuadas.
3. Estudiar interacciones gen-ambiente entre factores que no fueron abordados en la presente investigación y pudieran presentar un comportamiento favorecedor de la longevidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaupel JW, Villavicencio F, Bergeron-Boucher MP. Demographic perspectives on the rise of longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2021 [citado 8 de septiembre de 2022]; 118(9): e2019536118. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2019536118>
2. Anuario demográfico de Cuba 2021-ONEI [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/16425>
3. Sebastiani P, Gurinovich A, Nygaard M, Sasaki T, Sweigart B, Bae H, et al. APOE alleles and extreme human longevity. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2019 [citado 9 de marzo de 2022]; 74(1): 44-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/gly174>
4. Revelas M, Thalamuthu A, Oldmeadow C, Evans TJ, Armstrong NJ, Kwok JB, et al. Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity. *Mechanisms of ageing and development* [Internet]. 2018 [citado 7 de abril de 2022]; 175: 24-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.06.002>
5. Singh PP, Demmitt BA, Nath RD, Brunet A. The genetics of aging: a vertebrate perspective. *Cell* [Internet]. 2019 [citado 21 de enero de 2022]; 177(1): 200-220. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.038>
6. Uffelmann E, Huang Q Q, Munung NS, De Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers* [Internet].

- 2021 [citado 12 de octubre de 2022]; 1(1): 1-21. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/s43586-021-00056-9>
7. Yamamoto F. A historical overview of advances in molecular genetic/genomic studies of the ABO blood group system. *Glycoconjugate Journal* [Internet]. 2021 [citado 4 de Octubre de 2022]: 1-12. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10719-021-10028-6>
8. Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2019 [citado 7 de septiembre de 2022]; 20(18): 4472. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/ijms20184472>
9. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T, et al. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. *Frontiers in physiology* [Internet]. 2018 [citado 8 de abril de 2022]; 9: 477. Disponible en:
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>
10. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc* [Internet]. 2019 [citado 20 de octubre de 2022]; 17(45): 548-52. Disponible en:
<https://doi.org/10.33314/jnhrc.v17i4.1042>
11. Bai R, Wei J, An R, Li Y, Collett L, Dang S, et al. Trends in life expectancy and its association with economic factors in the belt and road countries—evidence from 2000–2014. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2018 [citado 8 de abril de 2022]; 15(12): 2890. Disponible en:
<https://doi.org/10.3390/ijerph15122890>
12. Miao L, Yang S, Yi Y, Tian P, He, L. Research on the prediction of longevity from both individual and family perspectives. *Plos one* [Internet]. 2022 [citado 3

- de noviembre de 2022]; 17(2), e0263992. Disponible en:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263992>
13. Nygaard HB, Erson-Omay EZ, Wu X, Kent BA, Bernales CQ, Evans DM, et al. Whole-exome sequencing of an exceptional longevity cohort. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2019 [citado 7 de abril de 2022]; 74(9): 1386-1390. Disponible en: [doi: 10.1093/gerona/gly098](https://doi.org/10.1093/gerona/gly098)
14. Heshmati HM. The Centenarians: An Emerging Population. In *Update in Geriatrics*. IntechOpen [Internet]. 2021 [citado 13 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/75412>
15. Heshmati HM. Comparative Senescence and Lifespan. *Mechanisms and Management of Senescence* [Internet]. 2022 [citado 28 de noviembre de 2022]: 3. Disponible en:
<https://books.google.com/cu/books?hl=es&lr=&id=F2GLEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA3&dq=Comparative+Senescence+and+Lifespan>
16. Expansión D. Expansión/datosmacro.com [Internet]. 2021 [citado 10 de septiembre de 2022]. Disponible en:
<https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion>
17. Leeson GW. The Growth, Ageing and Urbanisation of our World. *Population Ageing* [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2022]; 11: 107–115. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s12062-018-9225-7>
18. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer’s disease. *BioMed research international* [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://doi.org/10.1155/2019/9171424>

19. Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* [Internet]. 2020 [citado 11 de abril de 2022]; 21(2): 88-101. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0183-6>
20. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging cell* [Internet]. 2020 [citado 12 de abril de 2022]; 9(2), e13080. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/accel.13080>
21. Barja G. Towards a unified mechanistic theory of aging. *Experimental gerontology* [Internet]. 2019 [citado 10 de marzo de 2022]; 124: 110627. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.05.016>
22. Niedernhofer LJ, Gurkar AU, Wang Y, Vijg J, Hoeijmakers JH, et al. Nuclear genomic instability and aging. *Annual review of biochemistry* [Internet]. 2018 [citado 4 de marzo de 2022]; 87: 295-322. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-062917-012239>
23. Hämäläinen RH, Landoni JC, Ahlqvist KJ, Goffart S, Ryytty S, Rahman MO, et al. Defects in mtDNA replication challenge nuclear genome stability through nucleotide depletion and provide a unifying mechanism for mouse progerias. *Nature Metabolism* [Internet]. 2019 [citado 3 de Octubre de 2022]; 1(10): 958-965. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0120-1>
24. Oota S. Somatic mutations—Evolution within the individual. *Methods* [Internet]. 2020 [citado 23 de septiembre de 2022]; 176: 91-98. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2019.11.002>
25. Vijg J, Dong X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging. *Cell* [Internet]. 2020 [citado 7 de abril de 2022]; 182(1): 12-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.024>

-
26. Vina J, Borrás C, Gómez-Cabrera MC. A free radical theory of frailty. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2018 [citado 4 de octubre de 2022]; 124: 358-363. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.028>
27. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of aging: the birth of inflammaging. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2021 [citado 12 de octubre de 2022]: 1-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-021-08899-6>
28. Panoutsopoulou K, Wheeler E. Key concepts in genetic epidemiology. *Genetic Epidemiology* [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2022]: 7-24. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_2
29. van der Lee SJ, Hulsman M, Jansen IE, Stringa N, van Schoor NM, Scheltens P, et al. Polygenic Risk Score of Longevity Predicts Longer Survival Across an Age Continuum [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2022]. Disponible en: [doi:10.1093/gerona/glaa289](https://doi.org/10.1093/gerona/glaa289)
30. Zhang S, Xie X, Yu L, Jiang N, Wei X, Hu Y. Investigating Causal Relations between Genetic-Related Intermediate Endophenotype and Risk of Chronic Prostatitis: Mendelian Randomization Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2022 [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/4560609>
31. Marron MM, Miljkovic I, Boudreau R M, Christensen K, Feitosa M F, Lee JH, et al. A novel healthy metabolic phenotype developed among a cohort of families enriched for longevity. *Metabolism* [Internet]. 2019 [citado 6 de Octubre de 2022]; 94: 28-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.010>
32. Salech MF, Jara LR, Michea AL. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012 [citado 6

- de Octubre de 2022]; 23(1): 19-29. Disponible en:
[https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70269-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70269-9)
33. Saheera S, Krishnamurthy P. Cardiovascular changes associated with hypertensive heart disease and aging. *Cell Transplantation* [Internet]. 2020 [citado 6 de Octubre de 2022]; 29. Disponible en:
<https://doi.org/10.1177/0963689720920830>
34. Valverde DM, Brenes IA, Muñoz MP. Mecanismos de envejecimiento renal. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. 2022 [citado 28 noviembre de 2022]; 7(5): e804-e804. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i5.804>
35. Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of Diabetes and its Complications* [Internet]. 2019 [citado 6 de Octubre de 2022]; 33(6): 451-459. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007>
36. Pinzón-Ríos ID. Loss of muscle mass induced by aging. *Revista Ciencias de la Salud* [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2022]; 17(2): 223-244. Disponible en: www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1692-72732019000200223&script=sciarttext&lng=en
37. Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado 12 de abril de 2022]; 12(3): 622. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12030622>
38. Wojczynski MK, Juan Lin S, Sebastiani P, Perls TT., Lee J, Kulminski A, et al. NIA Long Life family study: Objectives, design, and heritability of cross-sectional and longitudinal phenotypes. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2021 [citado 28 noviembre de 2022]; 77(4): 717-727. Disponible en:
<https://doi.org/10.1093/gerona/glab333>
39. Jaye C, Young J, Egan R, Llewellyn R, Cunningham W, et al. The healthy lifestyle in longevity narratives. *Social Theory & Health* [Internet]. 2018 [citado

- 28 noviembre de 2022]; 16(4): 361-378. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1057/s41285-018-0062-9>
40. Hu WT, Howell JC, Ozturk T, Gangishetti U, Kollhoff AL, Hatcher-Martin JM, et al. CSF cytokines in aging, multiple sclerosis, and dementia. *Frontiers in immunology* [Internet]. 2019 [citado 17 de mayo de 2022]; 10: 480. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00480>
41. Song K, Li Y, Zhang H, An N, Wei Y, Wang L, et al. Oxidative stress-mediated blood-brain barrier (BBB) disruption in neurological diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/4356386>
42. Cardoso AL, Fernandes A, Aguiar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing research reviews* [Internet]. 2018 [citado 14 de abril de 2022]; 47: 214-277. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
43. Silva-Sena GG, Camporez D, Santos LRD, Silva ASD, Sagrillo Pimassoni LH, Tieppo A, et al. An association study of FOXO3 variant and longevity. *Genetics and Molecular Biology* [Internet]. 2018 [citado 13 de junio de 2022]; 41: 386-396. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2017-0169>
44. Arai Y, Kamide K, Hirose N. Adipokines and aging: findings from centenarians and the very old. *Frontiers in endocrinology* [Internet]. 2019 [citado 6 de Octubre de 2022]; 10: 142. Disponible en:
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00142>
45. Wang Y, Grydeland H, Roe JM, Pan M, Magnussen F, Amlien IK, et al. Associations of circulating C-reactive proteins, APOE ϵ 4, and brain markers for Alzheimer's disease in healthy samples across the lifespan. *Brain, behavior,*

- and immunity [Internet]. 2022 [citado 28 noviembre de 2022]; 100: 243-253. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.008>
46. Kolovou V, Diakoumakou O, Papazafiropoulou AK, Katsiki N, Fragopoulou E, Vasiliadis I, et al. Biomarkers and gene polymorphisms in members of long- and short-lived families: a longevity study. *The open cardiovascular medicine journal* [Internet]. 2018 [citado 27 noviembre de 2022]; 12: 59. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1874192401812010059>
47. Revelas M, Thalamuthu A, Oldmeadow C, Evans TJ, Armstrong NJ, Riveros C, et al. Exceptional longevity and polygenic risk for cardiovascular health. *Genes* [Internet]. 2019 [citado 6 de Octubre de 2022]; 10(3): 227. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes10030227>
48. De Benedictis G, Carotenuto L, Carrieri G, De Luca M, Falcone E, Rose G, et al. Gene/longevity association studies at four autosomal loci (REN, THO, PARP, SOD2). *European Journal of Human Genetics* [Internet]. 1998 [citado 26 de noviembre de 2021]; 6(6): 534-541. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/5200222.pdf?origin=ppub>
49. Unnikrishnan A, Freeman WM, Jackson J, Wren JD, Porter H, Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2019 [citado 6 de Octubre de 2022]; 195: 172-185. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.001>
50. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* [Internet]. 2019 [citado 5 de Octubre de 2022]; 54(1): 61-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1570075>

51. Kreienkamp R, Gonzalo S. Metabolic dysfunction in Hutchinson–Gilford progeria syndrome. *Cells* [Internet]. 2020 [citado 14 de abril de 2022]; 9(2): 395. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells9020395>
52. Treviño LS, Dong J, Kaushal A, Katz TA, Jangid RK, Robertson MJ, et al. Epigenome environment interactions accelerate epigenomic aging and unlock metabolically restricted epigenetic reprogramming in adulthood. *Nature communications* [Internet]. 2020 [citado 14 de abril de 2022]; 11(1): 1-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-15847-z>
53. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology* [Internet]. 2020 [citado 7 de septiembre de 2022]; 11: 694. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
54. Martemucci G, Portincasa P, Di Ciaula A, Mariano M, Centonze V, D'Alessandro AG. Oxidative stress, aging, antioxidant supplementation and their impact on human health: an overview. *Mechanisms of Ageing and Development* [Internet]. 2022 [citado 25 de noviembre de 2022]; 206: 111707. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111707>
55. Vo TTT, Huynh TD, Wang CS, Lai KH, Lin ZC, Lin WN, et al. The Potential Implications of Hydrogen Sulfide in Aging and Age-Related Diseases through the Lens of Mitohormesis. *Antioxidants* [Internet]. 2022 [citado 27 de noviembre de 2022]; 11(8): 1619. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antiox11081619>
56. Deelen J, Evans DS, Arking DE, Tesi N, Nygaard M, Liu X, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity

-
- genes. *Nature communications* [Internet]. 2019 [citado 14 de abril de 2022]; 10(1): 1-14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-11558-2>
57. Stakišaitis D, Juknevičienė M, Ulys A, Žaliūnienė D, Stanislovaitienė D, Šepetienė, R, et al. ABO blood group polymorphism has an impact on prostate, kidney and bladder cancer in association with longevity. *Oncology letters* [Internet]. 2018 [citado 4 de octubre de 2022]; 16(1): 1321-1331. Disponible en: [doi: 10.3892/ol.2018.8749](https://doi.org/10.3892/ol.2018.8749)
58. Yu H, Xu N, Li ZK, Xia H, Ren HT, Li N, et al. Association of ABO blood groups and risk of gastric cancer. *Scandinavian Journal of Surgery* [Internet]. 2020 [citado 4 de Octubre de 2022]; 109(4): 309-313. Disponible en: [doi: 10.1177/1457496919863886](https://doi.org/10.1177/1457496919863886)
59. Liu M, Ji S, Xu W, Liu W, Qin Y, Xiang J, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic neoplasms in Chinese Han population: a study at Shanghai Pancreatic Cancer Institute. *Pancreas* [Internet]. 2019 [citado 4 de Octubre de 2022]; 48(9): e65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6830945/>
60. Wu YR, Chang KH, Chao CY, Lin CH, Chen YC, Liu TW, Association of SOD2 p. V16A polymorphism with Parkinson's disease: A meta-analysis in Han Chinese. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2021 [citado 24 de noviembre de 2022]; 120(1): 501-507. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.06.023>
61. Hall BS, Barnett YA, Crofts JJ, Chuzhanova N. Identification of novel genes associated with longevity in *Drosophila melanogaster*-a computational approach. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 [citado 3 de noviembre de 2022]; 11(23): 11244. Disponible en: [doi: 10.18632/aging.102527](https://doi.org/10.18632/aging.102527)

-
62. Fernando LM, Adeel S, Basar MA, Allen AK, Duttaroy A. In-gel SOD assay reveals SOD-2 is the single active, water-soluble SOD enzyme in *C. elegans*. *Free Radical Research* [Internet]. 2021 [citado 28 de octubre de 2022]; 55(6): 619-624. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10715762.2021.1979228>
63. Martínez MH, Caraballo DF, López KE, Vázquez MY, Machado SC, Rodríguez LMP, et al. Heritability of longevity phenotype in families from Villa Clara with exceptionally long life. *Medicentro* [Internet]. 2017 [citado 21 de noviembre de 2022]; 21(2): 127138. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=298&IDARTICULO=71684>
64. Khan SS, Krefman AE, Zhao L, Liu L, Chorniy A, Daviglius ML, et al. Association of body mass index in midlife with morbidity burden in older adulthood and longevity. *JAMA network open* [Internet]. 2022 [citado 21 de noviembre de 2022]; 5(3): e222318-e222318. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.2318](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2318)
65. Carmona EE. Valores de referencia del Laboratorio Clínico más empleados en Cuba. *Gaceta Médica Espirituana* [Internet]. 2011 [citado 12 de octubre de 2022]; 13(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=32012>
66. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin-Phenol reagent. *J Biol Chem* [Internet]. 1951 [citado 12 de octubre de 2022]; 193: 265-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14907713>
67. Christensen K, Wojczynski MK, Pedersen JK, Larsen LA, Kløjgaard S, Skytthe A, et al. Mechanisms underlying familial aggregation of exceptional health and survival: a three-generation cohort study. *Aging cell* [Internet]. 2020 [citado 3

- de noviembre de 2022]; 19(10): e13228. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/accel.13228>
68. Gavrilova NS, Gavrilov LA. Protective Effects of Familial Longevity Decrease With Age and Become Negligible for Centenarians. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]; 77(4): 736-743. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab380>.
69. Van den Berg N, Rodríguez-Gironde M, van Dijk IK, Mourits RJ, Mandemakers K, Janssens AA, et al. Longevity defined as top 10% survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nature communications* [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2022]; 10(1): 1-12. Disponible en:
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07925-0>
70. Abondio P, Sazzini M, Garagnani P, Boattini A, Monti D, Franceschi C, et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes* [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2022]; 10(3): 222. Disponible en: <https://doi:10.3390/genes10030222>.
71. Sebastiani P, Gurinovich A, Nygaard M, Sasaki T, Sweigart B, Bae H, et al. APOE alleles and extreme human longevity. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2019 [citado 13 de octubre de 2022]; 74(1): 44-51. Disponible en: <doi:10.1093/gerona/gly174>
72. Wainschtein P, Jain D, Zheng Z, Cupples L A, Shadyab AH, McKnight B, et al. Assessing the contribution of rare variants to complex trait heritability from whole-genome sequence data. *Nature Genetics* [Internet]. 2022 [citado 14 de septiembre de 2022]; 54(3): 263-273. Disponible en: <doi: 10.1038/s41588-021-00997-7>
73. Andersen SL, Du M, Cosentino S, Schupf N, Rosso AL, Perls TT, et al. Slower Decline in Processing Speed Is Associated with Familial Longevity.

- Gerontology [Internet]. 2022 [citado 10 de noviembre de 2022]; 68(1): 17-29.
Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000514950>
74. Ciaglia E, Montella F, Maciag A, Scala P, Ferrario A, Banco C, et al. Longevity-associated variant of BPIFB4 mitigates monocyte-mediated acquired immune response. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2022]; 74(Supplement_1): S38-S44. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz036>
75. Lackie RE, Razzaq AR, Farhan SM, Qiu LR, Moshitzky G, Beraldo FH, et al. Modulation of hippocampal neuronal resilience during aging by the Hsp70/Hsp90 co-chaperone ST11. *Journal of neurochemistry* [Internet]. 2020 [citado 12 de octubre de 2022]; 153(6): 727-758. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jnc.14882>
76. Batista MA, Calvo-Fortes F, Silveira-Nunes G, Camatta GC, Speziali E, Turrioni S, et al. Inflammaging in endemic areas for infectious diseases. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2022]; 11: 579972. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579972>
77. Torres GG, Nygaard M, Caliebe A, Blanché H, Chantalat S, Galan P, et al. Exome-wide association study identifies FN3KRP and PGP as new candidate longevity genes. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2021 [citado 10 de noviembre de 2022]; 76(5): 786-795. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glab023>
78. Gurinovich A, Gurinovich A, Song Z, Andersen SL, Perls, TT, Sebastiani P. Genome-wide association study of extreme human longevity discovers uncommon longevity variants. *Innovation in Aging* [Internet]. 2019 [citado 9 de noviembre de 2022]; 3(Suppl 1): S209. Disponible en: [doi: 10.1093/geroni/igz038.759](https://doi.org/10.1093/geroni/igz038.759)

-
79. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2019 [citado 13 de abril de 2022]; 1865(7): 1718-1744. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
80. Giuliani C, Garagnani P, Franceschi C. Genetics of human longevity within an eco-evolutionary nature-nurture framework. *Circulation Research* [Internet]. 2018 [citado 13 de abril de 2022]; 123(7): 745-772. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312562>
81. Zaarur N, Desevin K, Mackenzie J, Lord A, Grishok A, Kandror KV. ATGL-1 mediates the effect of dietary restriction and the insulin/IGF-1 signaling pathway on longevity in *C. elegans*. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2019 [citado 13 de abril de 2022]; 27: 75-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.07.001>.
82. White RR, Maslov AY, Lee M, Wilner SE, Levy M, Vijg J. *FOXO3A* acts to suppress DNA double-strand break-induced mutations. *Aging cell* [Internet]. 2020 [citado 13 de junio de 2022]; 19(9): e13184. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/accel.13184>
83. Mengesha BA, Jian H. Genome-wide Association of APOE and FOXO3A for human longevity: A Systematic Review. In *Proceedings of the 2019 8th International Conference on Bioinformatics and Biomedical Science* [Internet]. 2019 [citado 13 de junio de 2022]: 73-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1145/3369166.3369169>
84. Kerber RA, O'Brien E, Smith KR, Cawthon RM. Familial excess longevity in Utah genealogies. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* [Internet]. 2001 [citado 10 de noviembre de 2022]; 56(3): B130-B139. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.B130>

85. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2002 [citado 10 de noviembre de 2022]; 99(12), 8442-8447. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.122587599>
86. Zhang L, Bai C, Nie C, Zhu X, Yuan H, Sun L, et al. Identification of cardiovascular health gene variants related to longevity in Chinese population. *Aging (Albany NY,)* [Internet]. 2020 [citado 14 de septiembre de 2022]; 12 (17): 16775. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521493/>
87. Dato S, Soerensen M, Rose G. Untangling the genetics of human longevity-a challenging quest. *Genes* [Internet]. 2019 [citado 13 de septiembre de 2022]; 10(8): 585. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes10080585>
88. Ruby JG, Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, et al. Estimates of the heritability of human longevity are substantially inflated due to assortative mating. *Genetics* [Internet]. 2018 [citado 14 de septiembre de 2022]; 210(3): 1109-1124. Disponible en: [doi: 10.1534/genetics.118.301613](https://doi.org/10.1534/genetics.118.301613)
89. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* [Internet]. 2019 [citado 12 de octubre de 2022]; 1865(7): 1718-1744. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>
90. Liu X, Song Z, Li Y, Yao Y, Fang M, Bai, et al. Integrated genetic analyses revealed novel human longevity loci and reduced risks of multiple diseases in a cohort study of 15,651 Chinese individuals. *Aging Cell* [Internet]. 2021 [citado 12 de octubre de 2022]; 20(3): e13323. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/accel.13323>
91. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G, Aiello A, Duro G, Galimberti D, et al. How Important Are Genes to Achieve Longevity?. *International Journal of Molecular*

- Sciences [Internet]. 2022 [citado 10 de noviembre de 2022]; 23(10): 5635.
Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23105635>
92. Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sørensen TI, Harvald B, Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Human genetics* [Internet]. 1996 [citado 14 de septiembre de 2022]; 97(3): 319-323. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02185763>
93. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, et al. Female sex and Alzheimer's risk: the menopause connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* [Internet]. 2018 [citado 12 de octubre de 2022]; 5(4): 225-230. Disponible en: <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
94. Marklund S, Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in autoxidation of pyrogallol as a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem* [Internet]. 1990 [citado 12 de octubre de 2022]; 47: 469-474.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4215654>
95. Aebi H. Catalase. *Methods of Enzymatic Analysis*. New York, Academic Press [Internet]. 1974 [citado 13 de octubre de 2022]; 2: 673-683. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-091302-2.50032-3>
96. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* [Internet]. 1968 [citado 13 de octubre de 2022]; 25 (1): 192-205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003269768900924>
97. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Meth Enzymol* [Internet]. 1990 [citado 13 de octubre de 2022]; 186: 407-421. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H)

98. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Journal of Immunology* [Internet]. 1998 [citado 27 de septiembre de 2022]; 161(5): 2524-2532. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725252>
99. Dilberger B, Baumanns S, Schmitt F, Schmiedl T, Hardt M, Wenzel U, et al. Mitochondrial oxidative stress impairs energy metabolism and reduces stress resistance and longevity of *C. elegans*. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet]. 2019 [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: [doi: 10.1155/2019/6840540](https://doi.org/10.1155/2019/6840540).
100. Wang J, Deng N, Wang H, Li T, Chen L, Zheng B, et al. Effects of orange extracts on longevity, healthspan, and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Molecules* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2022]; 25(2): 351. Disponible en: [doi: 10.3390/molecules25020351](https://doi.org/10.3390/molecules25020351)
101. Staats S, Wagner AE, Kowalewski B, Rieck FT, Soukup ST, Kulling SE, et al. Dietary resveratrol does not affect life span, body composition, stress response, and longevity-related gene expression in *Drosophila melanogaster*. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2018 [citado 27 de septiembre de 2022]; 19(1), 223. Disponible en: [doi: 10.3390/ijms19010223](https://doi.org/10.3390/ijms19010223)
102. Montero AM. Cambios con el envejecimiento en parámetros de estrés oxidativo en células sanguíneas de hombres y mujeres. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* [Internet]. 2017 [citado 9 de noviembre de 2022]; 11: 113. Disponible en: <https://doi.org/10.5209/RCCV.55357>
103. Belenguer-Varea Á, Tarazona-Santabalbina FJ, Avellana-Zaragoza J A, Martínez-Reig M, Mas-Bargues C, Inglés M. Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. *Free Radical Biology and Medicine*

- [Internet]. 2020 [citado 6 de septiembre de 2022]; 149: 51-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.019>
104. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet]. 2019 [citado 7 de septiembre de 2022]. Disponible en: [doi: 10.1155/2019/9613090](https://doi.org/10.1155/2019/9613090)
105. López-Navarro ME, Jarquín-Martínez M, Sánchez-Labastida LA, Ramírez-Rosales D, Godínez-Victoria M, Quintas-Granados LI, et al. Decoding aging: understanding the complex relationship among aging, free radicals, and GSH. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/3970860>
106. Always A, Elsayed ASI, Azab AE, Quwaydir Q. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body Toxicological effects of Propoxur View project Anti-dyslipidemic and Antiatherogenic Effects of Some Natural Products View project. *Artic. J. Biotechnol* [Internet]. 2019 [citado 7 de septiembre de 2022]; 6: 43-47. Disponible en: [doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173](https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173)
107. Chen Q, Zhou J, Chen Z, Luo Q, Xu J, Song G. Tumor-specific expansion of oxidative stress by glutathione depletion and use of a fenton nanoagent for enhanced chemodynamic therapy. *ACS applied materials & interfaces* [Internet]. 2019 [citado 28 de septiembre de 2022]; 11(34): 30551-30565. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b09323>
108. Zhao Z. Iron and oxidizing species in oxidative stress and Alzheimer`s disease. *Aging Medicine* [Internet]. 2019 [citado 28 de septiembre de 2022]; 2(2): 82-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/agm2.12074>
109. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products

- (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev* [Internet]. 2019 [citado 28 de septiembre de 2022]: 1-14. Disponible en: [doi: 10.1155/2019/3085756](https://doi.org/10.1155/2019/3085756).
110. Lee MJ, Agrahari G, Kim HY, An EJ, Chun KH, Kang H, et al. Extracellular superoxide dismutase prevents skin aging by promoting collagen production through the activation of AMPK and Nrf2/HO-1 cascades. *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. 2021 [citado 9 de noviembre de 2022]; 141(10): 2344-2353. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.02.757>
111. Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, et al. Lipid peroxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *Antioxidants* [Internet]. 2018 [citado 27 de septiembre de 2022]; 7(8): 102. Disponible en: [doi: 10.3390/antiox7080102](https://doi.org/10.3390/antiox7080102)
112. Mas-Bargues C, Escrivá C, Dromant M, Borrás C, Viña J. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics* [Internet]. 2021 [citado 8 de noviembre de 2022]; 709: 108941. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>
113. Ali J, Aziz MA, Rashid MMO, Basher MA, Islam MS. Propagation of age-related diseases due to the changes of lipid peroxide and antioxidant levels in elderly people: A narrative review. *Health Science Reports* [Internet]. 2022 [citado 12 de diciembre de 2022]; 5(3): e650. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hsr2.650>
114. Jové M, Mota-Martorell N, Pradas I, Martín-Gari M, Ayala V, Pamplona R. The advanced lipoxidation end-product malondialdehyde-lysine in aging and longevity. *Antioxidants* [Internet]. 2020 [citado 10 de noviembre de 2022]; 9(11): 1132. Disponible en: [doi: 10.3390/antiox9111132](https://doi.org/10.3390/antiox9111132)

115. Abondio P, Sazzini M, Garagnani P, Boattini A, Monti D, Franceschi C, et al. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes* [Internet]. 2019 [citado 27 de septiembre de 2022]; 10(3): 222. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes10030222>
116. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An overview of the role of lipofuscin in age-related neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2018 [citado 27 de septiembre]; 12: 464. Disponible en: [doi: 10.3389/fnins.2018.00464](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00464)
117. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of cellular and molecular medicine* [Internet]. 2017 [citado 7 de septiembre de 2022]; 21(5): 1024-1032. [doi: 10.1111/jcmm.13038](https://doi.org/10.1111/jcmm.13038)
118. Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *The Journal of physiology* [Internet]. 2019 [citado 27 de septiembre]; 597(19): 4901-4914. Disponible en: <https://doi.org/10.1113/JP277764>
119. Kawamura T, Tanisawa K, Kawakami R, Usui C, Ito T, Tabata H, et al. Determinants of Resting Oxidative Stress in Middle-Aged and Elderly Men and Women: WASEDA'S Health Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2021 [citado 27 de septiembre]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/5566880>
120. Carreón-Camacho DP. Sueño y bienestar de la salud. *Con-Ciencia Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No. 3* [Internet]. 2022 [citado 20 de noviembre de 2022]; 9(18): 12-15. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/prepa3/article/view/9459>

121. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco product use among adults—United States, 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2020 [citado 7 de septiembre de 2022]; 69(46): 1736. Disponible en: [doi: 10.15585/mmwr.mm6946a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6946a4)
122. Kelly S, Olanrewaju O, Cowan A, Brayne C, Lafortune L. Alcohol and older people: A systematic review of barriers, facilitators and context of drinking in older people and implications for intervention design. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 [citado 20 de junio de 2022]; 13(1): e0191189. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191189>
123. Czarniecka-Skubina E, Pielak M, Sałek P, Korzeniowska-Ginter R, Owczarek T. Consumer choices and habits related to coffee consumption by poles. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 [citado 2 de octubre de 2022]; 18(8): 3948. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18083948>
124. Hagger MS. Habit and physical activity: Theoretical advances, practical implications, and agenda for future research. *Psychology of Sport and Exercise* [Internet]. 2019 [citado 2 de octubre de 2022]; 42: 118-129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2018.12.007>
125. Wang M, Gao J, Liu J, Zhao X, Lei Y. Genomic association vs Serological Determination of ABO Blood Type in a Chinese Cohort, with Application in Mendelian Randomization. *Gene* [Internet]. 2021 [citado 2 de octubre de 2022]; 12(07):959. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes12070959>
126. Bunce M, Welsch KI. PCR-SSP typing. *Rev Immunogenetics* [Internet]. 1999 [citado 27 de octubre]; 1: 157. Disponible en: [Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253945](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253945)

127. Bertani A, Di Paola G, Russo E, Tuzzolino F. How to describe bivariate data. *Journal of thoracic disease* [Internet]. 2018 [citado 8 de septiembre de 2022]; 10(2): 1133. Disponible en: [doi:10.21037/jtd.2018.0](https://doi.org/10.21037/jtd.2018.0)
128. Calcines PCH. Consideraciones sobre la constitución genética de la población cubana. *Rev. Esp. Antrop. Biol* [Internet]. 1998 [citado 27 de noviembre]; 19: 5-20. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/200048813>
129. Lucena MI, García-Martín E, Andrade RJ, Martínez C, Stephens C, Ruiz JD, et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* [Internet]. 2010 [citado 27 de noviembre]; 52(1): 303-312. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.23668>
130. Nyberg ST, Singh-Manoux A, Pentti J. Association of Healthy Lifestyle With Years Lived With out Major Chronic Diseases *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 [citado 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: [doi:10.1001/jamainternmed.2020.0618](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0618)
131. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, et al. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology* [Internet]. 2020 [citado 15 de octubre de 2022]; 11: 694. Disponible en: [doi:10.3389/fphys.2020.00694](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694)
132. Brandts L, van den Brandt PA. Sex-specific associations between smoking habits and reaching longevity: Netherlands Cohort Study. *Geriatrics & gerontology international* [Internet]. 2018 [citado 10 de septiembre de 2022]; 18(8): 1249-1258. Disponible en: [doi:10.1111/ggi.13468](https://doi.org/10.1111/ggi.13468)
133. van den Brandt PA, Brandts L. Alcohol consumption in later life and reaching longevity: the Netherlands Cohort Study. *Age and ageing* [Internet]. 2020

- [citado 15 de octubre de 2022]; 49(3): 395-402. Disponible en: [doi: 10.1093/ageing/afaa003](https://doi.org/10.1093/ageing/afaa003).
134. Pavlidou E, Mantzourou M, Fasoulas A, Tryfonos C, Petridis D, Giaginis C. Wine: An aspiring agent in promoting longevity and preventing chronic diseases. *Diseases* [Internet]. 2018 [citado 3 de septiembre de 2022]; 6(3): 73. Disponible en: [doi: 10.3390/diseases6030073](https://doi.org/10.3390/diseases6030073)
135. Amiri P, Mohammadzadeh-Naziri K, Abbasi B, Cheraghi L, Jalali-Farahani S, Momenan A A, et al. Smoking habits and incidence of cardiovascular diseases in men and women: findings of a 12 year follow up among an urban Eastern-Mediterranean population. *BMC public health* [Internet]. 2019 [citado 5 de septiembre de 2022]; 19(1): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7390-0>
136. Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: A qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [citado 6 de septiembre de 2022]; 14(8): e0221783. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221783>
137. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchin Y, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2019 [citado 5 de septiembre de 2022]; 17(8): 1625-1633. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.033>.
138. Kim MH, Kim SA, Park CH, Eun CS, Han DS, Kim YS, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in Korea: a case-control study. *Nutrition*

- Research and Practice [Internet]. 2019 [citado 5 de septiembre de 2022]; 13(5): 425-433. Disponible en: <https://doi.org/10.4162/nrp.2019.13.5.425>
139. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations* [Internet]. 2019 [citado 6 de octubre 2022]; 23(7): 2849-2859. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-019-02958-1>
140. Baptist AP, Busse PJ. Asthma over the age of 65: all's well that ends well. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. 2018 [citado 7 de octubre de 2022]; 6(3): 764-773. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.007>
141. Wylde Z, Spagopoulou F, Hooper AK, Maklakov AA, Bonduriansky R. Parental breeding age effects on descendants' longevity interact over 2 generations in matriline and patriline. *PLoS biology* [Internet]. 2019 [citado 3 de septiembre de 2022]; 17(11): e3000556. Disponible en: [doi:10.1371/journal.pbio.3000556](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000556).
142. Heidinger BJ, Young RC. Cross-Generational Effects of Parental Age on Offspring Longevity: Are Telomeres an Important Underlying Mechanism?. *BioEssays* [Internet]. 2020 [citado 7 de octubre de 2022]; 42(9): 1900227. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/bies.201900227>
143. Aiello A, Ligotti ME, Cossarizza A. Centenarian offspring as a model of successful ageing. In *Centenarians* [Internet]. 2019 [citado 5 de octubre de 2022]: pp. 35-51. Springer, Cham. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_3
144. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G, Aiello A, Candore G. An immunologist's guide to immunosenescence and its treatment. *Expert Review of Clinical*

- Immunology [Internet]. 2022 [citado 15 de noviembre de 2022]; 18(9): 961-981. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2106217>
145. Caruso C, Aiello A, Accardi G, Ciaglia E, Cattaneo M, Puca A. Genetic Signatures of Centenarians: Implications for Achieving Successful Aging, Current Pharmaceutical Design [Internet]. 2019 [citado 11 de octubre de 2022]; 25(39). Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1381612825666191112094544>
146. Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. Molecular metabolism [Internet]. 2018 [citado 20 de septiembre de 2022]; 15: 8-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.007>
147. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG., Reusch JE. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. Diabetologia [Internet]. 2019 [citado 11 de octubre de 2022]; 62(10): 1761-1772. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4939-5>
148. Zeng Y, Nie C, Min J, Chen H, Liu X, Ye R, et al. Sex differences in genetic associations with longevity. JAMA network open [Internet]. 2018 [citado 22 de septiembre de 2022]; 1(4): e181670-e181670. Disponible en: [doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1670](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1670)
149. Brandts L, van den Brandt PA. Body size, non-occupational physical activity and the chance of reaching longevity in men and women: findings from the Netherlands Cohort Study. J Epidemiol Community Health [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2022]; 73(3): 239-249. Disponible en: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/files/49273674/c6717.pdf#page=92>
150. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Body mass index is strongly associated with hypertension: Results from the longevity

- check-up 7+ study. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 3 de noviembre de 2022]; 10(12): 1976. Disponible en: [doi: 10.3390/nu10121976](https://doi.org/10.3390/nu10121976)
151. Salas-Pérez F, Ramos-Lopez O, Mansego ML, Milagro FI, Santos JL, Riezu-Boj JI, et al. DNA methylation in genes of longevity-regulating pathways: association with obesity and metabolic complications. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 [citado 23 de octubre de 2022]; 11(6):1874-1899. Disponible en: [doi:10.18632/aging.101882](https://doi.org/10.18632/aging.101882)
152. Martínez MH, Caraballo DF, Almodóvar MV, González-Herrera I, Iglesias E I, Pérez IM, et al. Alelos específicos de antígenos eritrocitarios ABO con posible asociación al fenotipo longevos según grupos étnicos. *Medicentro* [Internet]. 2017 [citado 4 de Octubre de 2022]; 21(4): 323-334. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77410>
153. Alalshaikh M, Almalki Y, Hasanato R, Almomen A, Alsughayir A., Alabdullateef A, et al. Frequency of Rh and K antigens in blood donors in Riyadh. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* [Internet]. 2022 [citado 5 de Octubre de 2022]; 44(4): 555-559. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.03.003>
154. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Negahdar H, Hosseini SR, Nooreddini H, Parsian H. ABO blood group and prevalence of osteoporosis and osteopenia in the elderly population: an Amirkola Health and Ageing Project (AHAP)-based study. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2018 [citado 5 de Octubre de 2022]; 21(2): 200-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.10.006>
155. Sari DJE. The Effect Of Blood Type On The Incidence Of Diabetes Mellitus In The Elderly. *Journal of Public Health Science Research* [Internet]. 2021 [citado

- 5 de Octubre de 2022]; 1(2): 19-22. Disponible en:
<https://doi.org/10.30587/jphsr.v1i2.2479>
156. Zhu Y, Liang Y, Khan AH, Dong M, Wan Y, Sun Z, et al. Allelic distribution of ABO gene in Chinese centenarians. *Aging Medicine* [Internet]. 2020 [citado 4 de Octubre de 2022]; 3(3): 195-204. Disponible en:
<https://doi.org/10.1002/agm2.12122>
157. Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases. *BioMed research international* [Internet]. 2021 [citado 4 de Octubre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
158. Mao Y, Yang W, Qi Q, Yu F, Wang T, Zhang H, et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review. *BMC cancer* [Internet]. 2019 [citado 5 de Octubre de 2022]; 19(1): 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5355-4>
159. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO blood group and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) susceptibility. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 [citado 7 de noviembre de 2022]; 73(2): 328-331. Disponible en:
<https://www.medrxiv.org/CONTENT/10.1101/2020.03.11.20031096V1.full>
160. Jing W, Zhao S, Liu J, Liu M. ABO blood groups and hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* [Internet]. 2020 [citado 3 de Octubre de 2022]; 10(1): e034114. Disponible en: [doi: 10.1136/bmjopen-2019-034114](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034114)
161. Franceschi C, Garagnani P, Olivieri F, Salvioli S, Giuliani C. The contextualized genetics of human longevity: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 4 de octubre de

- 2022]; 75(8): 968-979. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.032>
162. Murray S. ABO groups and Rh genotypes in the elderly. *British Medical Journal* [Internet]. 1961 [citado 12 de octubre de 2022]; 2(5265):1472. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1970559/pdf/>
163. Yari A, Saleh-Gohari N, Mirzaee M, Hashemi F, Saeidi K. A Study of Associations Between rs9349379 (PHACTR1), rs2891168 (CDKN2B-AS), rs11838776 (COL4A2) and rs4880 (SOD2) Polymorphic Variants and Coronary Artery Disease in Iranian Population. *Biochemical Genetics* [Internet]. 2022 [citado 2 de diciembre de 2022]; 60(1): 106-126. Disponible en:
<https://doi.org/10.1007/s10528-021-10089-0>
164. Dato S, Soerensen M, De Rango F, Rose G, Christensen K, Christiansen, et al. The genetic component of human longevity: New insights from the analysis of pathway-based SNP-SNP interactions. *Aging Cell* [Internet]. 2018 [citado 17 de febrero de 2022]; 17(3): e12755. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/accel.12755>
165. Brand MD. Riding the tiger—physiological and pathological effects of superoxide and hydrogen peroxide generated in the mitochondrial matrix. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2020 [citado 17 de febrero de 2022]; 55(6): 592-661. Disponible en:
<https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1828258>
166. Decharatchakul N, Settasatian C, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U., Intharaphet P. Association of genetic polymorphisms in SOD2, SOD3, GPX3, and GSTT1 with hypertriglyceridemia and low HDL-C level in subjects with high risk of coronary artery disease. *PeerJ* [Internet].

- 2019 [citado 28 de abril de 2022]; 7: e7407. Disponible en:
<https://doi.org/10.7717/peerj.7407>
167. Nica R, Berca LM, Mosoiu CE, Nica S. Distribution of eleven markers in South Romanian (Walachia region) population. *Romanian biotechnological letters* [Internet]. 2020 [citado 17 de febrero de 2022]; 25(2): 1424-1431. Disponible en: [doi: 10.25083/rbl/25.2/1424.1431](https://doi.org/10.25083/rbl/25.2/1424.1431)
168. Sharaf H, Hamed M, Ramzy T, Ashraf H, Hassan M. Association between Superoxide Dismutase 2 p.(Ala16Val) and Superoxide Dismutase 3 p.(Arg213Gly) Genetic Variants and Risk of Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Indian Journal of Public Health* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2022]; 11(03): 1125. Disponible en:
<https://revistaamplamente.com/index.php/ijphrd/article/download/1556/1437>
169. Almomani R, Herkert JC, Posafalvi A, Post JG, Boven LG, Van Der Zwaag PA, et al. Homozygous damaging SOD2 variant causes lethal neonatal dilated cardiomyopathy. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2022]; 57(1): 23-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106330>
170. Gallegos-Arreola MP, Ramírez-Patiño R, Sánchez-López JY, Zúñiga-González G M, Figuera LE, Delgado-Saucedo JI, et al. SOD2 Gene Variants (rs4880 and rs5746136) and Their Association with Breast Cancer Risk. *Current Issues in Molecular Biology* [Internet]. 2022 [citado 29 de abril de 2022]; 44(11): 5221-5233. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cimb44110355>
171. Jabir FA, Hoidy WH Pharmacogenetics as personalized medicine: Association investigation of SOD2 rs4880, CYP2C19 rs4244285, and FCGR2A rs1801274 polymorphisms in a breast cancer population in Iraqi women. *Clinical breast*

- cáncer [Internet]. 2018 [citado 27 de abril de 2022]; 18(5): e863-e868.
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.01.009>
172. Yen JH, Tsai WC, Lin CH, Ou TT, Hu CJ, Liu HW. Manganese superoxide dismutase gene polymorphisms in psoriatic arthritis. Disease markers [Internet]. 2003 [citado 9 de marzo de 2021]; 19(6), 263-265. Disponible en: <https://downloads.hindawi.com/journals/dm/2004/734242.pdf>
173. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. Nature Reviews Genetics [Internet]. 2019 [citado 27 de abril de 2022]; 20(8): 467-484. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0127-1>
174. Peterson RE, Kuchenbaecker K, Walters RK, Chen CY, Popejoy AB, Periyasamy S, et al. Genome-wide association studies in ancestrally diverse populations: opportunities, methods, pitfalls, and recommendations. Cell [Internet]. 2019 [citado 27 de abril de 2022]; 179(3): 589-603. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.051>
175. Mills MC, Rahal C. A scientometric review of genome-wide association studies. Communications biology [Internet]. 2019 [citado 3 de noviembre de 2022]; 2(1): 1-11. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s42003-018-0261-x?ref=https://githubhelp.com>
176. Roy D, Lehnert SJ, Venney CJ, Walter R, Heath D. NGS- μ sat: bioinformatics framework supporting high throughput microsatellite genotyping from next generation sequencing platforms. Conservation Genetics Resources [Internet]. 2021 [citado 3 de noviembre de 2022]; 13(2): 161-173. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12686-020-01186-0>
177. Diaz-Gallo LM, Brynedal B, Westerlind H, Sandberg R, Ramsköld D. Understanding interactions between risk factors, and assessing the utility of the

- additive and multiplicative models through simulations. *PloS one* [Internet]. 2021 [citado 3 de noviembre de 2022]; 16(4): e0250282. Disponible en: [doi:10.1371/journal.pone.0250282](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250282).
178. Kumar A, Hosseinnia A, Gagarinova A, Phanse S, Kim S, Aly KA, et al. A Gaussian process-based definition reveals new and bona fide genetic interactions compared to a multiplicative model in the gram-negative *Escherichia coli*. *Bioinformatics* [Internet]. 2020 [citado 3 de noviembre de 2022]; 36(3): 880-889. Disponible en: [doi: 10.1093/bioinformatics/btz673](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz673)
179. Stern AJ, Speidel L, Zaitlen NA, Nielsen R. Disentangling selection on genetically correlated polygenic traits via whole-genome genealogies. *The American Journal of Human Genetics* [Internet]. 2021 [citado 3 de noviembre de 2022]; 108(2): 219-239. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.12.005>
180. Karavani E, Zuk O, Zeevi D, Barzilai N, Stefanis NC, Hatzimanolis A, et. Screening human embryos for polygenic traits has limited utility. *Cell* [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2022]; 179(6): 1424-1435. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.033>

Autobibliografía

1. Martínez MH, Caraballo DF, Almodóvar MV, González-Herrera I, Iglesias EI, Pérez IM, et al. Alelos específicos de antígenos eritrocitarios ABO con posible asociación al fenotipo longevo según grupos étnicos. *Medicentro*. 2017; 21(4): 323-334. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77410>
2. Martínez MH, Caraballo DF, López KE, Vázquez MY, Machado SC, Rodríguez LMP, et al. Heritability of longevity phenotype in families from Villa Clara with exceptionally long life. *Medicentro*. 2017; 21(2): 127138 Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=298&IDARTICULO=71684>
3. Martínez MH, Caraballo DF, Heredia –Ruiz D, de la Torre ME, Taboada N, Salazar L, et al. Studies of genetic epidemiology about phenotype with complex determination in the context of biomedical basic sciences doctoral program. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2019; 38 (1). Disponible en:
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/167>
4. Caraballo DF, Martínez MH, Heredia-Ruiz D, Machado SC, Rodríguez EG. Oxidative Stress Indicators in Long-Lived Individuals Belonging to the Municipality of Santa Clara. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2020; 38 (5). Disponible en:
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/583>
5. Caraballo DF, Ruiz DH, Martínez MH, Machado SYC, García YY. Factores genéticos y ambientales asociados al fenotipo longevo. *Medicentro Electrónica*. 2023; 27(2). Disponible en :
<https://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/3906>

ANEXOS**Anexo 1.** Modelo de consentimiento informado para la participación en el estudio

Por este medio suscribo que he recibido información del Dr. (a) _____ sobre el desarrollo de la investigación de Epidemiología Genética en la Longevidad Humana y que en mi condición de longevo __ pariente legal __ manifiesto mi libre y voluntaria disposición a colaborar en la misma. Brindaré datos de mis parientes, así como de mis antecedentes personales de salud y estilos de vida, del número y la condición de salud de mis parientes. Se me ha hecho saber que la información recopilada sobre mi persona y sobre mi familia solo será empleada con fines científicos y para el beneficio mutuo de otras personas y de la ciencia.

Firmado _____

y/o Cuidador _____

Fecha _____

Médico _____

Consentimiento para la muestra de sangre para estudios hemoquímicos, grupo sanguíneo, ADN y enzimas antioxidantes

Por este medio suscribo que he recibido información del Dr.(a) _____ sobre el desarrollo de la investigación de Epidemiología Genética en la Longevidad Humana y que en mi condición de longevo __ familiar__ pariente legal __manifiesto mi libre y voluntaria disposición a colaborar en la misma para que se me tome una muestra de sangre. Con el fin de realizar estudios hemoquímicos, de grupo sanguíneo, ADN y enzimas antioxidantes, explicándome que dicha investigación se hace con fines de ayudar a entender las características biológicas de las personas que llegan a vivir más años. Expreso que deseo se me informen estos resultados, __ no deseo ____. He sido informado que estos datos solo serán empleados con fines científicos y para el beneficio mutuo de otras personas y de la ciencia.

Firmado _____

y/o Cuidador _____

Fecha _____

Médico _____

Anexo 2. Instrumento de recogida de información

Nombre y Apellidos: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Color de la piel _____

Estado de salud (Buena, Regular o Mala);

Dirección: _____

Policlínico: _____ CMF: _____ Médico: _____

Enfermedades de comienzo tardío y edad de comienzo:

1-HTA ___ PAS ___ PAD ___ FC ___

2-DT2- _____ Glucemia _____

3-Cancer _____ Tipo _____ Localización _____

4-Enfermedades articulares _____ Diagnóstico _____

5-Trastorno Lípidos _____ Colesterol _____ TG _____

6-Trast renales _____ cálculos _____ Sepsis urinarias a repetición _____ IRC _____ IRA _____

7-Enf cardiovasculares _____ Isquemia _____ infarto _____ Coronariopatías _____

8-Enf cerebrovasculares _____ Isquemia _____ Infarto _____ AVE _____ Trombosis _____

9-Enf respiratorias _____ neumonías _____ Asma _____ Bronquitis _____ Enfisema _____

EPOC _____ Otras _____

10-Enf hepáticas _____ Hepatitis crónica _____ Cirrosis _____

11- Enfermedades inmunológicas _____ LES _____ AR _____ Esclerodermia _____ Otra _____

12-Enfermedades endocrinológicas _____ Hipotiroidismo _____ Hipertiroidismo _____

DMID _____ Otra _____

13-Otras enfermedades neurológicas _____ Parkinson _____ Ataxia _____ Corea _____

14- Demencia _____ Senil _____ DA Temprana _____ DA tardía _____ Otra demencia _____

15-Trast visuales _____ Catarata _____ Glaucoma _____ Ceguera _____ Otra _____

16-Trast auditivos _____ Hipoacusia _____ Sordera _____

17- Otra enfermedad _____ Hb _____

NOTA Especificar la edad de comienzo en la línea correspondiente a la enfermedad.

Lugar de nacimiento:

Procedencia:

Padre: _____ Madre: _____

Abuela: _____ Abuelo: _____ Abuela: _____ Abuelo: _____

Fenotipo externo, Hábitos y estilo de vida del longevo.

Estatura ____ cm Peso habitual en la juventud y adultez ____ kg.

Horas de sueño promedio en la adultez _____

Oficios que desempeñó por más tiempo. Mencionar hasta tres _____,

Hábitos tóxicos: Tabaco ____ Alcohol ____ Café ____ Especificar cantidad diaria y años que lo uso. _____

Nivel educacional: Especificar _____

Habito de realizar ejercicios físicos ____ Bailar ____ Asistir a fiestas ____ Caminar ____ Otro _____

Habito de tomar medicamentos Si ____ No ____ Cuales _____ Frecuencia _____

Hasta que edad vio sin espejuelos ____ A qué edad comenzó a usar espejuelos ____

Puede ver sin usar espejuelos ahora _____

Si conserva la dentadura ____ Cuantos dientes conserva ____ prótesis total ____ o parcial ____

Escucha sin audífonos ____ Como se percibe en la conversación si escucha lo que se le dice sin dificultades ____ Hasta que edad escucho bien _____

Que actividades realiza en el momento actual (Cocina, friega, atiende teléfono, riega las plantas, hace mandados, va a la bodega, maneja, lee la prensa, ve noticiero) _____

Pariente legal

Nombre y apellidos: _____

Edad actual: _____

Color de la piel _____

Estado de salud (Buena, Regular o Mala)

Enfermedades que padece y edad de comienzo:

1-HTA ____ PAS ____ PAD ____ FC ____

2- DT2- ____ Glucemia ____

3-Cancer ____ Tipo _____ Localización _____

4-Enfermedades articulares ____ Diagnóstico _____

5- Trastorno Lípidos ____ Colesterol ____ TG ____

6-Trastorno renales ____ Cálculos ____ Sepsis urinarias ____ IRC ____ IRA ____

7-Enfermedades cardiovasculares ____ Isquemia ____ infarto ____ Coronariopatías ____

8- Enfermedades cerebrovasculares___ Isquemia ___ Infarto ___ AVE___
Trombosis_____

9- Enfermedades respiratorias___ neumonías ___ Asma___ Bronquitis__ Enfisema___
EPOC___

10- Enfermedades hepáticas___ Hepatitis crónica___ Cirrosis_____

11- Enfermedades inmunológicas ___ LES___ AR___ Esclerodermia___ Otra_____

12- Enfermedades endocrinológicas___ Hipotiroidismo___ Hipertiroidismo___ DMID___
Otra_____

13-Otras enfermedades neurológicas___ Parkinson___ Ataxia___ Corea_____

14-- Demencia _ Senil___ DA Temprana___ DA tardía_____ Otra demencia ___

15-Trast visuales ___ Catarata___ Glaucoma___ Ceguera ___ Otra_____

16-Trast auditivos___ Hipoacusia___ Sordera _____

17- Otra enfermedad___ Hb_____

Fenotipo externo, Hábitos y estilo de vida

Estatura ___cm Peso habitual en la juventud y adultez_____ kg.

Horas de sueño promedio en la adultez_____

Oficios que desempeñó por más tiempo. Mencionar hasta tres_____,_____

Hábitos tóxicos: Tabaco___, Alcohol___ Café___ Especificar cantidad diaria y años que lo uso._____

Nivel educacional: Especificar_____

Habito de realizar ejercicios físicos___ Bailar___ Asistir a fiestas_____
Caminar_____ Otro_____

Habito de tomar medicamentos Si ___ No___ Cuales _____ Frecuencia

Hasta que edad vio sin espejuelos_____ A qué edad comenzó a usar espejuelos_____

Puede ver sin usar espejuelos ahora_____

Si conserva la dentadura___ Cuantos dientes conserva___ prótesis total ___ o
parcial_____

Escucha sin audífonos_____ Como se percibe en la conversación si escucha lo que se le
dice sin dificultades_____ Hasta que edad escucho bien _____

Que actividades realiza en el momento actual (Cocina, friega, atiende teléfono, riega las
plantas, hace mandados, va a la bodega, maneja, lee la prensa, ve
noticiero)_____

Pariente consanguíneo

Nombre y apellidos _____

Sexo _____

Edad actual _____

Enfermedades que padece y edad de comienzo

1-HTA ___ PAS ___ PAD ___ FC ___

2-DT2 ___ Glucemia ___

3-Cancer _____ Tipo _____ Localización _____

4-Enf articulares _____ Diagnóstico _____

5- Trastorno Lípidos _____ Colesterol _____ TG _____ HDL _____ VLDL _____ LDL _____

6-Trastornos renales _____ Cálculos _____ Sepsis urinarias _____ IRC _____ IRA _____

7-Enfermedades cardiovasculares _____ Isquemia _____ infarto _____ Coronariopatías _____

8-Enfermedades cerebrovasculares _____ Isquemia _____ Infarto _____ AVE _____

Trombosis _____

9-Enfermedades respiratorias _____ neumonías _____ Asma _____ Bronquitis _____ Enfisema _____

EPOC _____

10-Enf hepáticas _____ -Hepatitis crónica _____ Cirrosis _____

11- Enfermedades inmunológicas _____ LES _____ AR _____ Esclerodermia _____ CUI _____

TH _____ Otra _____

12- Enfermedades endocrinológicas _____ Hipotiroidismo _____ Hipertiroidismo _____

DMID _____ Otra _____

13-Otras enfermedades neurológicas _____ Parkinson _____ Ataxia _____ Corea _____

14-- Demencia _____ Senil _____ DA Temprana _____ DA tardía _____ Otra demencia _____

15-Trastornos visuales _____ Catarata _____ Glaucoma _____ Ceguera _____ Otra _____

16-Trast auditivos _____ Hipoacusia _____ Sordera: _____

17- Otra enfermedad _____ Hb _____

- Tiempo que convivió con el longevo _____ O hasta que edad vivieron juntos _____

Fenotipo externo, Hábitos y estilo de vida

Estatura _____ cm Peso habitual en la juventud y adultez _____ kg.

Horas de sueño promedio en la adultez _____

Oficios que desempeñó por más tiempo. Mencionar hasta tres _____

Hábitos tóxicos: Tabaco____, Alcohol____ Café____ Especificar cantidad diaria y años que lo uso._____

Nivel educacional: Especificar_____

Habito de realizar ejercicios físicos____ Bailar____ Asistir a fiestas____ Caminar____ Otro_____

Habito de tomar medicamentos Si ____No____ Cuales ____Frecuencia _____

Hasta que edad vio sin espejuelos____ A qué edad comenzó a usar espejuelos_____

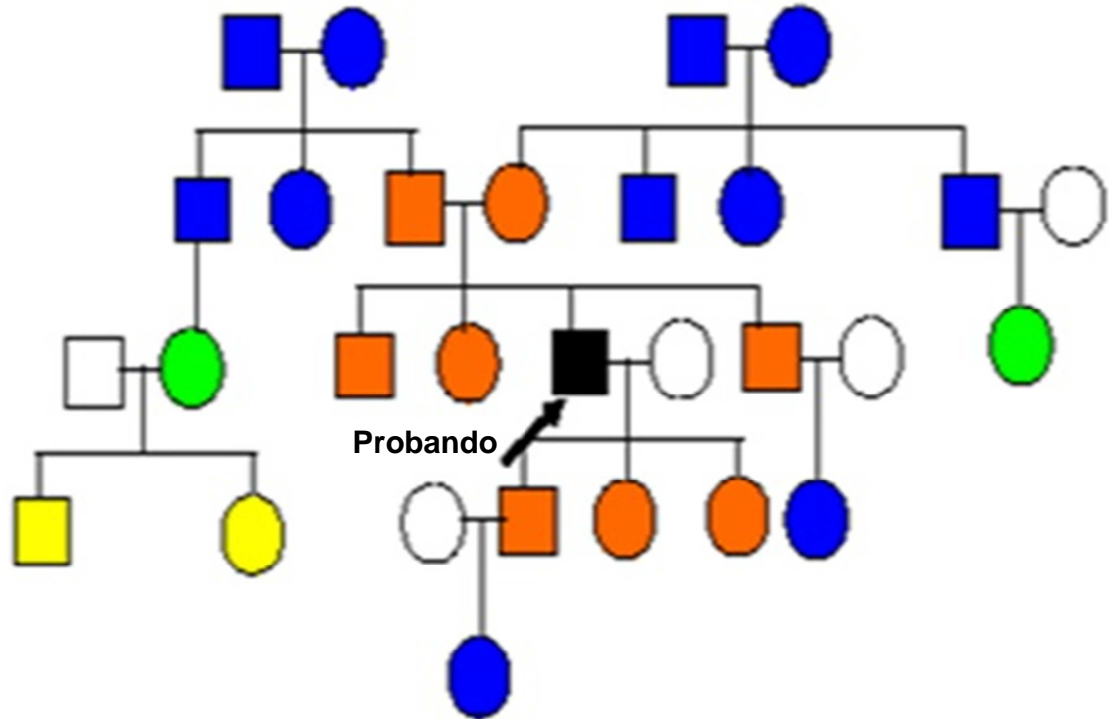
Puede ver sin usar espejuelos ahora_____




Si conserva la dentadura____ Cuantos dientes conserva____ prótesis total ____o parcial_____

Escucha sin audífonos_____ Como se percibe en la conversación si escucha lo que se le dice sin dificultades_____ Hasta que edad escucho bien _____

Que actividades realiza en el momento actual (Cocina, friega, atiende teléfono, riega las plantas, hace mandados, va a la bodega, maneja, lee la prensa, ve noticiero)

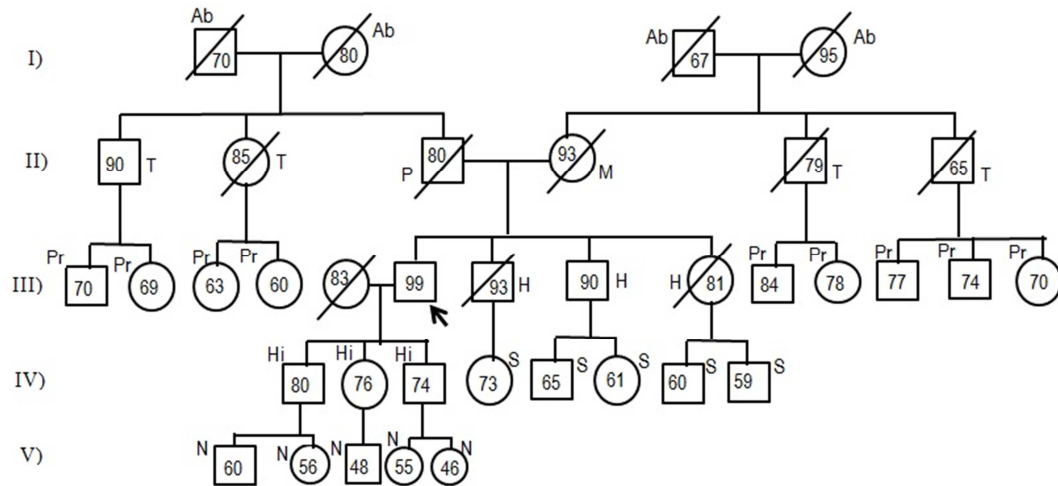
Anexo 3. Árbol genealógico. Grado de parentesco



- | | | | |
|---|---------------------------|---|--------------------------|
|  | Familiar de primer grado |  | Familiar de tercer grado |
|  | Familiar de segundo grado |  | Familiar de cuarto grado |

Fuente: Libro de texto Introducción a la Genética Médica. Colectivo de autores. Editorial Ciencias Médicas; 2004

Anexo 4. Ejemplo de árbol genealógico utilizado para la búsqueda de agregación familiar en la cohorte de familias informativas



Fuente: Autor de la investigación

↖ : Longevo probando

P: Padre, M: Madre, H: hermanos, Hi: hijos, Ab: abuelos, N: nietos, T: tíos, S: Sobrinos, Pr: Primos

Familiares de primer grado: Padres (2), hermanos (3) e hijos (3). Total: 8

Familiares de segundo grado: Abuelos (4), nietos (5), tíos (4) y sobrinos (5). Total: 18

Familiares de tercer grado: Primos (9)

Total de parientes de la familia informativa: 35

Proporción de individuos longevos en la familia: $11/35 = 0,314$

Proporción de familiares de primer grado longevos: $6/8 = 0,750$

Proporción de familiares de segundo grado longevos: $4/18 = 0,222$

Proporción de familiares de tercer grado longevos: $1/9 = 0,111$

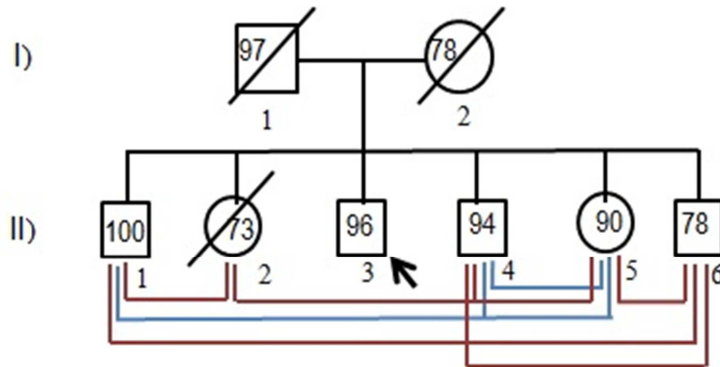
Proporción de individuos con longevidad extrema en la familia: $5/35 = 0,143$

Proporción de familiares de primer grado con longevidad extrema: $3/8 = 0,375$

Proporción de familiares de segundo grado con longevidad extrema: $2/18 = 0,111$

Proporción de familiares de tercer grado con longevidad extrema: $0/9 = 0$

Anexo 5. Ejemplo de diagrama de vías para estudio de heredabilidad en sentido estrecho en parejas de hermanos sin incluir al longevo probando.



Fuente: Autor de la investigación

Total de parejas diferentes de hermanos: 10

$$n = m(m-1)/2$$

n: cantidad de parejas

m: cantidad de hermanos

$$n = 5(5-1)/2 = 10$$

■ Parejas concordantes para longevidad: 3

II) - 1 / II) - 4

II) - 1 / II) - 5

II) - 4 / II) - 5

■ Parejas discordantes para longevidad: 6

II) - 1 / II) - 2

II) - 1 / II) - 6

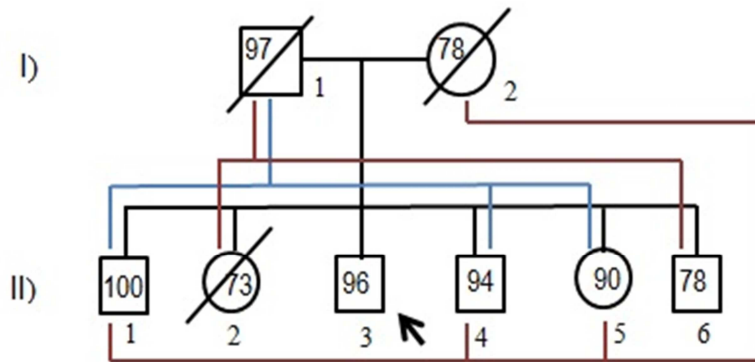
II) - 2 / II) - 4

II) - 2 / II) - 5

II) - 4 / II) - 6

II) - 5 / II) - 6

Anexo 6. Ejemplo de diagrama de vías para estudio de heredabilidad en sentido estrecho en parejas de padres - hijos sin incluir al longevo probando.



Fuente: Autor de la investigación

Total de parejas diferentes padres-hijos: 10

■ Parejas concordantes para longevidad: 3

I) - 1 / II) - 1

I) - 1 / II) - 4

I) - 1 / II) - 5

■ Parejas discordantes para longevidad: 5

I) - 1 / II) - 2

I) - 1 / II) - 6

I) - 2 / II) - 1

I) - 2 / II) - 4

I) - 2 / II) - 5

Anexo 7. Agregación familiar del fenotipo longevidad y longevidad extrema en la cohorte de parientes legales según criterio 3. Santa Clara 2016-2021

Parientes	Cohorte de longevos probandos						
	N	80+	%	90+	%	p (80+)	p (90+)
I Grado	343	70	20,41	14	4,08	0,873	0,384
II y III Grado	859	171	19,91	46	5,36		

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación, Test de proporciones muestrales

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 8. Análisis de agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema mediante criterio 2 según el sexo del longevo probando o pariente legal. Santa Clara 2016-2021

Parientes	Probandos masculinos (19)					Parientes legales masculinos (19)					p (80+)	p (90+)
	N	80+	%	90+	%	N	80+	%	90+	%		
Total	788	248	31,47	97	12,31	486	109	22,43	26	5,35	0,001	0,0001
I Grado	226	112	49,56	45	19,91	137	32	23,36	6	4,38	0,0001	0,0001
II y III Grado	562	136	24,19	52	9,25	349	77	22,06	20	5,73	0,469	0,059
Parientes	Probandos femeninos (49)					Parientes legales femeninos (23)					p (80+)	p (90+)
	N	80+	%	90+	%	N	80+	%	90+	%		
Total	1987	537	27,02	223	11,22	716	132	18,44	34	4,75	0,0001	0,0001
I Grado	545	257	47,16	120	22,02	206	38	18,45	8	3,88	0,0001	0,0001
II y III Grado	1442	280	19,42	103	7,14	510	94	18,43	26	5,09	0,647	0,120

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación Test de proporciones muestrales
Fuente: Resultados de investigación

Anexo 9. Caracterización de los dominios clínicos utilizados para la construcción de los endofenotipos. Santa Clara 2016-2021

Longevo familia informativa (N=80)				
Dominio Clínico	si	%	no	%
Discapacidad auditiva	7	8,75	73	91,25
Discapacidad visual	10	12,5	70	87,50
Discapacidad físico-motora	3	3,75	77	96,25
Discapacidad cognitiva	3	3,75	77	96,25
Hipertensión arterial	35	43,75	45	56,25
Diabetes Mellitus	12	15,00	63	85,00
Cáncer	6	7,50	74	92,50
Enfermedad articular	6	7,50	74	92,50
Enfermedad Cardiovascular	4	5,00	75	95,00
Enfermedad cerebrovascular	8	10,00	72	90,00
Enfermedad respiratoria	3	3,75	77	96,25

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 10. Caracterización de los dominios analíticos utilizados para la construcción de los endofenotipos. Santa Clara 2016-2021

Longevo familia informativa (N=80)	
Dominio analítico	Media \pm DS
Estatura (m)	1,590 \pm 0,1008
Peso (kg)	60,89 \pm 10,272
IMC (kg/m ²)	24,08 \pm 3,510
Proteína Totales	66,39 \pm 9,658
Hemoglobina (g/L)	116,23 \pm 14,615
Glucemia (mmol/L)	3,988 \pm 0,714
Colesterol (mmol/L)	4,323 \pm 0,971
Triglicéridos (mmol/L)	1,272 \pm 0,798

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 11. Cohorte de los endofenotipos conformados a partir de los parámetros de dominios clínicos y analíticos. Santa Clara 2016-2021

	Normometabólico (64)		Normonutricional (30)		Saludable (60)	
	Sexo		Sexo		Sexo	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
	19	45	7	23	14	46
Total de parientes	2 292		1 055		2 149	
Masculinos	1 166 (50,87%)		542 (51,37%)		1 099 (51,14%)	
Femeninos	1 126 (49,13%)		513 (48,62%)		1 050 (48,86%)	
Parientes 80+	650(28,36%)		315(29,86%)		607 (28,24%)	
Masculinos	312 (13,61%)		156 (14,79%)		288 (13,40%)	
Femeninos	335 (14,62%)		158 (14,98%)		316 (14,70%)	
Parientes 90+	266 (11,60%)		128(12,13%)		249 (11,59%)	
Masculinos	127 (5,54%)		50 (4,74%)		114 (5,30%)	
Femeninos	140 (6,11%)		78 (7,39%)		136 (6,33%)	
Parientes 100+	29(1,26%)		8 (0,76%)		28 (1,30%)	
Masculinos	9 (0,39%)		2 (0,19%)		7 (0,32%)	
Femeninos	20 (0,87%)		6 (0,57%)		21 (0,98%)	

80+: 80 años o más de edad, 90+: 90 años o más de edad

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 12. Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema según criterio 2 en los endofenotipos estudiados. Santa Clara 2016-2021

Endofenotipo normometabólico												
Parientes	Cohorte de probando con endofenotipo					Cohorte de parientes legales						
	N	80+	%	90+	%	N	80+	%	90+	%	p (80+)	p (90+)
Total	2 387	642	26,90	264	11,06	1 202	241	20,05	60	4,99	0,0001	0,0001
I Grado	636	310	48,74	140	22,01	343	70	20,41	14	4,08	0,0001	0,0001
II y III Grado	1 660	327	19,69	122	7,35	859	171	19,91	46	5,36	0,916	0,064
Endofenotipo normonutricional												
Total	1 068	314	29,40	128	11,99	1 202	241	20,05	60	4,99	0,0001	0,0001
I Grado	316	149	47,15	65	20,57	343	70	20,41	14	4,08	0,0001	0,0001
II y III Grado	746	163	21,85	62	8,31	859	171	19,91	46	5,36	0,355	0,021
Endofenotipo saludable												
Total	2 246	598	26,63	246	10,95	1 202	241	20,05	60	4,99	0,0001	0,0001
I Grado	596	303	50,84	140	23,49	343	70	20,41	14	4,08	0,0001	0,0001
II y III Grado	1 557	290	18,62	104	6,68	859	171	19,91	46	5,36	0,449	0,218

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación Test de proporciones muestrales

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 13. Agregación familiar de la longevidad y longevidad extrema en los endofenotipos según criterio 3. Santa Clara 2016-2021

Endofenotipo normometabólico								
Parientes	Cohorte de longevos probandos						p (80+)	p (90+)
	N	80+	%	90+	%			
I Grado	636	310	48,74	140	22,01	0,0001	0,0001	
II y III Grado	1 660	327	19,70	122	7,35			
Endofenotipo normonutricional								
I Grado	316	149	47,15	65	20,57	0,0001	0,0001	
II y III Grado	746	163	21,85	62	8,31			
Endofenotipo saludable								
I Grado	596	303	50,84	140	23,49	0,0001	0,0001	
II y III Grado	1 557	290	18,63	104	6,68			

80+: 80 años y más de edad, 90+: 90 años y más de edad, p: Significación, Test de proporciones muestrales
Fuente: Resultados de investigación

Anexo 14. Comparaciones de variables cualitativas consideradas como factores favorecedoras de la longevidad entre longevos y no longevos. Santa Clara 2016-2021

Variables cualitativas	Longevos vs no longevos p	Variables cualitativas	Longevos vs no longevos p
No discapacidad auditiva	0.295	No padecer hipertensión arterial	0.587
No discapacidad visual	0.106	No padecer diabetes Mellitus	0.588
No discapacidad físico-motora	0.083	No padecer enfermedad articular	0.207
No tener discapacidad cognitiva	0.083	No padecer enfermedad Cardiovascular	0.712
No Fumar	0.036	No padecer enfermedad cerebrovascular	0.054
No Beber alcohol	0.010	No padecer enfermedad respiratoria	0.013
No Beber Café	0.629	No padecer enfermedad renal	0.733
Horas de sueño adecuadas	0,108	No padecer enfermedad hepática	0.156
Practicar ejercicio físico	0,748	No padecer enfermedad gástrica	0.651
IMC normopeso	0,020	No padecer enfermedad inmunológica	0.156
Longevidad del padre	0.143	No padecer enfermedad dermatológica	0.561
Longevidad de la madre	0.013	No padecer enfermedad endocrina	0.317
Sexo biológico femenino	0,012	No padecer enfermedad neurológica	0.313
No padecer cáncer	0.200	No padecer enfermedad tiroidea	0.651

p: Significación, Prueba U de Mann-Whitney, IMC: Índice de masa corporal

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 15. Comparación de los fenotipos definidos para los tres polimorfismos estudiados entre longevos y no longevos

		Hardy- Weinberg Población de referencia	Longevos (%) (86)	No longevos (%) (92)	p	Hardy- Weinberg Población de estudio
Polimorfismo ABO	A	p ^I > 0,05	33 (38,37)	22 (23,91)	0,041	N = 36 X ² = 1,458 p = 0,98
	B		8 (9,30)	8 (8,69)	0,999	
	O		42 (48,84)	60 (65,22)	0,033	
	AB		3 (3,49)	2 (2,17)	0,674	
Polimorfismo Rh	Rh+	p ^I > 0,05	76 (88,37)	83 (90,22)	0,809	N = 36 X ² = 0,0013 p = 0,97
	Rh-		10 (11,63)	9 (9,78)	0,809	
			Longevos (%) (55)	No longevos (%) (25)		
Polimorfismo SOD2 9T/C	CC	p ^{II} = 0,96	20 (36,36)	12 (48,00)	0,338	N = 25 X ² = 2,55 p = 0,25
	CT		25 (45,45)	8 (32,00)	0,329	
	TT		10 (18,19)	5 (20,00)	0,999	

p^I: Significación reportada de estudio del polimorfismo ABO y Rh¹²⁸

p^{II}: Significación reportada de estudio del polimorfismo SOD2 9T/C¹²⁹

Fuente: Resultados de investigación

Anexo 16. Interacción del alelo d con factores favorecedores de la longevidad. Santa Clara 2016-2021

	Alelo d + Factor favorecedor		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d+ No fumar				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	6 (6,98)	80 (93,02)	3,375 (0,662-17,199)	2,375	0,123
No longevos	2 (2,17)	90 (97,83)			
	d+ No beber alcohol		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d+ No beber alcohol				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	9 (10,46)	77 (89,53)	1,227 (0,451-3,341)	0,160	0,689
No longevos	8 (8,69)	84 (91,30)			
	d+ No enfermedad Respiratoria		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d+ No enfermedad Respiratoria				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	9 (10,46)	77 (89,53)	1,078 (0,407-2,857)	0,023	0,880
No longevos	9 (9,78)	83 (90,22)			
	d+ Madre longeva		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d+ Madre longeva				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	7 (8,14)	79 (91,86)	2,629 (0,657-10,512)	1,984	0,159
No longevos	3 (3,26)	89 (96,74)			
	d + Sexo biológico femenino		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d + Sexo biológico femenino				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	2 (2,32)	84 (97,67)	0,414 (0,078-2,194)	1,131	0,288
No longevos	5 (5,43)	87 (94,56)			
	d + IMC normopeso		OR (IC 95%)	X ² Valor	p
	d + IMC normopeso				
	Si (%)	No (%)			
Longevos	9 (10,46)	77 (89,53)	3,468 (0,906-13,266)	3,649	0,056
No longevos	3 (3,26)	89 (96,74)			

d: Alelo d del polimorfismo Rh, IMC: Índice de masa corporal, p: Significación, Prueba de Ji cuadrado de Mantel-Haenszel

Fuente: Resultados de investigación