

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Avances en la investigación sobre longevidad: Focos actuales y perspectivas futuras

Advances in longevity research: Current focus and future perspectives

Luis Fernando Cifuentes Monje¹.

1. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

Resumen

La investigación en longevidad ha identificado numerosos mecanismos y vías relevantes para el envejecimiento que constituyen objetivos legítimos para intervenciones farmacológicas y de estilo de vida. Por ahora, la investigación y toma de decisiones están basadas principalmente en estudios en animales y no se pueden recomendar a gran escala esos nuevos hallazgos para uso en humanos antes de que se haya confirmado su utilidad en ensayos clínicos bien desarrollados. Sin embargo, el interés en la investigación en humanos con el fin de evaluar el impacto en longevidad o en enfermedades asociadas con la edad es cada vez más creciente. Parte de esos avances están reflejados en los siguientes 8 compuestos que tienen soporte preclínico y se están evaluando en humanos: Antiinflamatorios, Espermidina, Metformina, Péptido similar al glucagón-1, Precursores de Nicotinamida Adenina Dinucleótido, Probióticos, Rapamicina y los Senolíticos.

Palabras clave: Longevidad; Antienvjecimiento; Investigación clínica; Envejecimiento; Esperanza de vida; Nuevos medicamentos; Vejez; Calidad de vida.

Recibido:
24 de marzo de 2024

Aceptado:
26 de marzo de 2024

Correspondencia:
luisdocifuentes@gmail.com

DOI: 10.56050/01205498.2337

Abstract

Longevity research has identified numerous mechanisms and pathways relevant to aging that constitute legitimate targets for pharmacological and lifestyle interventions. For now, research and decision-making are

based primarily on animal studies, and these new findings cannot be recommended on a large scale for use in humans before their usefulness has been confirmed in well-developed clinical trials. However, interest in research in humans in order to evaluate the impact on longevity or age-related diseases is increasingly growing. Part of these advances are reflected in the following 8 compounds that have preclinical support and are now being evaluated in humans: Anti-inflammatories, Spermidine, Metformin, Glucagon-like Peptide-1, Nicotinamide Adenine Dinucleotide Precursors, Probiotics, Rapamycin and Senolytics.

Keywords: Longevity; Lifespan; Anti-aging; Clinical research; Aging; Life expectancy; New medications; Old age; Quality of life.

Introducción

La investigación en longevidad ha identificado numerosos mecanismos y vías relevantes para el envejecimiento que constituyen objetivos legítimos para intervenciones farmacológicas y de estilo de vida. Las intervenciones en el envejecimiento pueden ofrecer formas novedosas de prevenir enfermedades relacionadas con el envejecimiento e incluso tratarlas una vez que han comenzado.

Sin embargo, hay limitantes, como la escasa evidencia de estudios en humanos que hayan mostrado esos beneficios, ya que son los modelos en animales como los estudiados en *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, y *Mus musculus*, los que han demostrado esa prolongación de la vida. Los principales enfoques han sido la restricción calórica y la manipulación genética (1). Y estos son poco prácticos o éticos para desarrollarse en humanos. Además una intervención que extienda la vida útil de estos modelos animales en un 50 % podría tener poco o ningún efecto en los humanos (2). En consecuencia, generalizar los efectos observados en los animales en los humanos a menudo conduce a la decepción.

El otro gran limitante es la aplicabilidad de los correctos biomarcadores en longevidad, ya que no pueden basarse en los mismos biomarcadores para el seguimiento de enfermedades, sino específicos para longevidad (3). El correcto establecimiento

de estos biomarcadores podría predecir resultados relacionados con el envejecimiento y servir como criterios de valoración sustitutos para la evaluación de intervenciones que promuevan el envejecimiento saludable y la longevidad. Sin embargo, no existe consenso sobre cómo se deben validar los biomarcadores del envejecimiento antes de su traducción a la clínica (4).

Metodología

De acuerdo con la terminología Medical Subjects Headings (MeSH), se escogieron los siguientes términos de búsqueda “longevity”, “lifespan”, “preclinical studies”, “human studies” en las bases de datos Clinicaltrials, EBSCO, PubMed, Science direct y Cochrane. Se analizó la evidencia disponible en las últimas tres décadas, desde enero 1994 hasta enero 2024, periodo seleccionado por el auge que han tenido los estudios de longevidad en ese lapso de tiempo. En esta revisión no he incluido plantear intervenciones no farmacológicas como la dieta, el ejercicio, antioxidantes u otros cambios en el estilo de vida, que han sido ampliamente discutidos en la literatura científica, así como estrategias potencialmente interesantes que enfrentan barreras importantes para su utilidad en humanos, como son la intervención genética y la reprogramación química celular.

Intervenciones

Las intervenciones revisadas se han basado en estudios clínicos humanos finalizados o en curso, con foco en longevidad y que a la vez hayan tenido soporte preclínico.

1. Antiinflamatorios
2. Espermidina
3. Metformina
4. Péptido similar al glucagón-1
5. Precursores de Nicotinamida Adenina Dinucleótido
6. Probióticos
7. Rapamicina
8. Senolíticos

1. Antiinflamatorios

La inflamación que se acumula con el envejecimiento es un importante impulsor de los fenotipos del envejecimiento, por lo que los antiinflamatorios tienen potencial para mitigar enfermedades relacionadas con el envejecimiento (5). Los tres impulsores de esa inflamación son: Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α). Por lo tanto, la inhibición de estos factores desencadena una reducción de la inflamación (5).

Los medicamentos antiinflamatorios incluyen un amplio grupo como son los corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno, ketoprofeno o celecoxib entre otros, y los anticuerpos monoclonales contra las citocinas proinflamatorias, y mediadores para bloquear la señalización de las citocinas.

¿Cuáles son las causas de esa inflamación?

Hay varios mecanismos, entre ellos las dietas deficientes, síndrome metabólico, mitocondrias de-

fectuosas que favorecen la liberación de citocinas proinflamatorias y la infiltración de metabolitos proinflamatorios de la microbiota intestinal a través de una barrera intestinal debilitada (6, 7).

Los datos disponibles sobre estudios clínicos en humanos han estado muy enfocados en la IL-6, que inicialmente se ha propuesto como la citocina más asociada con los fenotipos del envejecimiento, debido a que los niveles de IL-6 generalmente aumentan con el envejecimiento (8). Sin embargo, el bloqueo de las citocinas tiene reacciones adversas no deseadas, como es el deterioro de la capacidad para combatir infecciones (9, 10). En los próximos años se debe ver un gran número de nuevos datos sobre el uso de antiinflamatorios y envejecimiento.

2. Espermidina

Es una poliamina que aumenta la esperanza de vida de levaduras, gusanos, moscas y ratones (11). Además, la espermidina previene el síndrome metabólico y la obesidad en ratones, inducidos por una dieta rica en grasas y retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con el deterioro cognitivo (12).

Uno de los efectos más estudiados de la espermidina es su capacidad para inducir la autofagia, y sus efectos protectores están causalmente relacionados con esta capacidad (11).

El envejecimiento va acompañado de una disminución de la autofagia, y la inhibición experimental de la autofagia acelera el envejecimiento en ratones, mientras que las manipulaciones genéticas diseñadas para estimular la autofagia extienden la vida útil de los ratones. Se ha planteado que los efectos beneficiosos de la autofagia están mediados por la destrucción selectiva y reciclaje de estructuras citoplasmáticas dañinas u organelos disfuncionales (13).

Debido a la tendencia de las mitocondrias defectuosas a producir Especies Reactivas del Oxígeno (ERO) y daño acumulativo, se podría esperar que una mitofagia robusta facilite un envejeci-

miento exitoso. Por lo tanto, al activar la autofagia, la espermidina puede activar un mecanismo central que normalmente limita el proceso de envejecimiento (14).

Los ensayos clínicos en humanos con espermidina son escasos en este momento, pero se han informado algunos resultados que se resumen a continuación.

Cognición

La función cognitiva es un criterio de valoración obvio en los ensayos con espermidina, ya que la autofagia puede eliminar agregados como el péptido β -amiloide ($A\beta$). En un estudio exploratorio, se estratificó a 90 adultos mayores según la ingesta dietética de espermidina mediante un cuestionario. Se informó una valoración positiva entre la ingesta de espermidina y el espesor cortical y el volumen del hipocampo. Un ensayo controlado con placebo que inscribió a un grupo de 30 adultos mayores también encontró mejoras en las pruebas cognitivas en el grupo de espermidina (15).

Mortalidad

Un estudio retrospectivo en el norte de Italia siguió a 829 sujetos entre 45 y 84 años durante 20 años e informó una mortalidad más baja para el grupo con mayor espermidina en la dieta-, este resultado fue confirmado en un estudio independiente realizado en Austria. Estos estudios no pueden determinar con precisión que la espermidina fuera el agente causante de la longevidad (16).

La espermidina tiene el potencial de promover un envejecimiento saludable al aumentar la autofagia, pero aún faltan más pruebas de ensayos en humanos para saber hasta qué punto desempeñará un papel importante en la mejora de la salud.

3. Metformina

La metformina es una biguanida que se utiliza como agente hipoglucemiante oral de primera línea para controlar la diabetes tipo 2 desde la década

de 1990 (17). Posteriormente, se demostró que la metformina prolonga la duración de la vida en gusanos y ratones (18), aunque otro estudio no encontró extensión en la vida útil de los ratones (19).

Los mecanismos de acción de la metformina para contrarrestar la diabetes son varios, entre los que se incluyen inhibición débil del complejo respiratorio mitocondrial I, que activa la proteína quinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK) debido a la reducción de la síntesis del adenosín trifosfato (ATP). La activación de AMPK reduce la producción de glucosa en el hígado de los diabéticos resistentes a la insulina y estimula la biogénesis mitocondrial. Los otros mecanismos son una reducción de las ERO, disminución en la liberación de factores dañinos que conducen a una reducción de la inflamación y alteran el microbioma para aumentar la abundancia de cepas bacterianas que producen ácidos grasos de cadena corta (20, 21).

Si bien la atención prestada a este medicamento se ha relacionado tradicionalmente con la diabetes, se destaca una aproximación nueva en envejecimiento, estado cognitivo y diabetes. El planteamiento de este efecto positivo de la metformina se debe a que la reducción de la glucosa en sangre reduce la toxicidad de la glucosa en las neuronas (22). Dos estudios retrospectivos reportaron una reducción del deterioro cognitivo en los diabéticos tratados con metformina, pero otro estudio informó que el uso de metformina se asoció con un peor rendimiento cognitivo en participantes con diabetes (23, 24). Es evidente que se necesitan más estudios para evaluar los efectos de la metformina sobre la función cognitiva.

La metformina es un fármaco extremadamente prometedor para retardar el envejecimiento y aumentar la salud con efectos secundarios manejables. En la **Tabla 1** están esquematizados los estudios actualmente en curso.

Molécula	Indicación	Estado	Objetivo primario
Metformina	Defecto cognitivo leve	En reclutamiento	Pruebas de memoria después de 18 meses, espesor cortical medido por resonancia magnética.
	Prevención del deterioro cognitivo.	En reclutamiento	Pruebas de memoria y cognitivas después de 3 años, volumen cerebral medido por resonancia magnética.
	Defecto cognitivo leve en sobrepeso u obesidad >60 años sin diabetes.	En reclutamiento	Mejor resultado del estilo de vida intervención medida por pruebas neuropsicológicas después 1 y 2 años.
	Salud muscular en adultos sanos >60 años.	En reclutamiento	Masa muscular cuantificada por resonancia magnética después de 5 días de reposo en cama al final de un período de tratamiento de 14 días.
	Prevención de la fragilidad en adultos mayores >65 años.	En reclutamiento	Medida compuesta de fragilidad hasta 2 años.

Tabla 1. Estudios clínicos actualmente en desarrollo de metformina y longevidad (25).

4. Agonistas del receptor del péptido glucagonoide 1

Los agonistas del receptor del péptido glucagonoide 1 (GLP-1) se identificaron por primera vez como un secretagogo de insulina y posteriormente se demostró que funciona en el cerebro para control en la saciedad (26). El GLP-1 es una enterohormona producida en los intestinos en respuesta a la ingesta de alimentos, que desempeña un papel fundamental en la homeostasis de la glucosa al estimular la secreción de insulina e inhibir la secreción de glucagón (27). Es importante destacar que el GLP-1 media la saciedad uniéndose a su receptor en el hipotálamo del cerebro. En ratones, los agonistas del GLP-1 parecen retardar o incluso revertir los procesos de envejecimiento que afectan al cerebro (28).

Envejecimiento/pérdida de peso

En 2018, se descubrió que la semaglutida promueve una pérdida de peso significativa en pacientes con

diabetes tipo 2 en el ensayo SUSTAIN. En ese mismo año, también se reportó que la semaglutida promueve la pérdida de peso en los no diabéticos (29).

Enfermedades neurodegenerativas

Un ensayo en pacientes prediabéticos o diabéticos mostró una mejora en la memoria a corto plazo junto con una pérdida de peso en respuesta al agonista del receptor, liraglutida (30). Otro ensayo de 26 semanas encontró que la liraglutida mejoraba el metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer (31). Todos estos hallazgos apuntan a un papel de los fármacos GLP-1 en el manejo de enfermedades neurodegenerativas.

El optimismo con la investigación de GLP-1 se refleja en el mayor número de ensayos clínicos a pacientes con enfermedades cardiovasculares y neurológicas relacionadas con la edad (Tabla 2).

Molécula	Indicación	Estado	Objetivo primario
Liraglutida	Defecto cognitivo leve.	En reclutamiento	Prueba de memoria después de 1 año.
Exenatida	Enfermedad de pequeños vasos cerebrales.	En reclutamiento	Resonancia magnética cerebral después de 78 semanas.

Tabla 2. Estudios clínicos actualmente en desarrollo de GLP-1 y longevidad (32).

5. Precursores de Nicotinamida Adenina Dinucleótido

Los niveles de Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NAD⁺) disminuyen con el envejecimiento normal de ratones y humanos. Sin embargo, complementar la dieta de los ratones con precursores en la síntesis de NAD⁺ como son el Ribósido de Nicotinamida (NR) y el Mononucleótido de Nicotinamida (NMN) puede reponer NAD⁺ (33). Los ensayos en humanos han demostrado que la NR y la NMN orales aumentan significativamente los niveles de NAD⁺ después de 10 días y de manera sostenible (34).

Este NAD⁺ restaurado activa las sirtuinas mitocondriales para facilitar el mantenimiento mitocondrial, reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el silenciamiento epigenético (35). El resultado para el organismo son beneficios para la salud y longevidad.

Un estudio publicado en 2021 sobre la suplementación con NMN en mujeres prediabéticas informó un aumento significativo en la sensibilidad a la insulina, que se atribuyó a una mejora en la acción de la insulina en los músculos (36). Un ensayo más reciente de NMN en adultos de mediana edad demostró un aumento de la dosis dependiente en el rendimiento físico y una reducción de la edad biológica, determinada mediante la medición de 19 parámetros clínicos relevantes (37). Un ensayo de NR más un activador de sirtuinas, pterostilbeno, mostró beneficios para el hígado, al demostrar una reducción en los niveles

sanguíneos de la enzima hepática alanina transaminasa (38). Dado que el hígado graso no sólo predispone a enfermedades hepáticas más graves, sino que también es un marcador de síndrome metabólico, estos hallazgos apuntan a un beneficio sistémico al atacar la vía NAD/sirtuina (37, 38).

Enfermedad de Alzheimer

Un ensayo en adultos sanos analizó los efectos de la NR en el contenido de las vesículas extracelulares asociadas con las neuronas. Los autores reportan un aumento de los niveles de NAD⁺ en estas vesículas y una reducción de la β 42 amiloide ($\alpha\beta$ 42), asociada con la enfermedad de Alzheimer, y de las quinasas asociadas a las vías proinflamatorias (39).

Esclerosis Lateral Amiotrófica

En un ensayo piloto de 4 meses realizado en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en España, se encontró que NR más pterostilbeno era seguro, y el grupo de tratamiento mostró una disminución significativamente más lenta que el grupo de placebo en los síntomas de ELA, según lo puntuado en la escala de calificación funcional de ELA revisada (40).

Por último, hay otras enfermedades o afecciones del envejecimiento para las que existen datos preclínicos que indican que los efectos protectores de los refuerzos de NAD⁺ o la activación genética de las sirtuinas pueden ser eficaces, incluida la enfer-

medad renal crónica y aguda, para la cual se están realizando estudios de fase I (41). Las oportunidades que ofrece esta aproximación en las enfermedades que acompañan al envejecimiento, ha abierto posibilidades de exploración de ensayos en humanos en curso, que se puede ver en la **Tabla 3**.

6. Probióticos

El intestino humano contiene una población concentrada y diversa de especies microbianas que pueden favorecer o desfavorecer la buena salud. Los probióticos son bacterias que colonizan el intestino y se asocian con resultados de salud favorables. Las diferencias entre especies microbianas beneficiosas y dañinas pueden estar relacionadas con diversas respuestas inmunes provocadas por diferentes metabolitos bacterianos que cruzan desde el intestino al torrente sanguíneo, metabolismo

bacteriano diferencial de los alimentos ingeridos o efectos diferenciales sobre la barrera intestinal. Las especies bacterianas favorables también pueden producir metabolitos que son beneficiosos para el organismo huésped. El envejecimiento puede ir acompañado de un cambio en el microbioma hacia especies relativamente desfavorables (43, 44).

Se han descrito ensayos clínicos sobre probióticos en comparación con diferentes intervenciones, aunque los resultados aún son tempranos y las generalizaciones no son seguras. En la mayoría de estos ensayos, las cepas de bacterias probióticas utilizadas fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (43, 44).

Las tres categorías siguientes representan la mayoría de los estudios completados, aunque hay en curso un gran número de ensayos adicionales en estas y otras categorías.

Molécula	Indicación	Estado	Objetivo primario
Mononucleótido de Nicotinamida	Recuperación muscular y capacidad física en sujetos de 20 a 49 años.	En reclutamiento	Prueba anaeróbica de Wingate después de los 21 y 38 días.
	Reserva ovárica disminuida en sujetos de 20 a 40 años.	En reclutamiento	Volumen ovárico y número de folículos antrales medidos por ultrasonografía transvaginal a las 12 semanas.
Ribósido de Nicotinamida	Edad vascular cerebral en >65 años.	En reclutamiento	Respuesta de acoplamiento neurovascular después de 8 semanas.
	Defecto cognitivo leve en > 60 años.	En reclutamiento	Función cognitiva y flujo sanguíneo cerebral luego de 12 semanas.
	Funciones metabólicas en huesos y músculos en mujeres >65 años.	En reclutamiento	Consumo máximo de oxígeno, prueba de aptitud física, y biopsia muscular después de 6 meses

Tabla 3. Estudios clínicos actualmente en desarrollo de Precursores de Nicotinamida Adenina Dinucleótido y longevidad (42).

Función inmune

Un ensayo inicial realizado en 2013 que inscribió a 30 voluntarios mayores sanos dio la primera indicación de que los probióticos aumentaban la actividad de las células asesinas naturales (45). Un estudio abierto encontró que una combinación de probióticos y la dieta redujo la homocisteína, un metabolito potencialmente dañino que puede predisponer a enfermedades cardíacas, renales y cognitivas (46).

Metabolismo

Esta es un área que puede resultar particularmente prometedora, dada la fuerte influencia de la microbiota intestinal en la salud metabólica de los roedores. Para probar si los probióticos mitigaban el síndrome metabólico, se proporcionó una mezcla que contenía *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* a 82 niños obesos, quienes mostraron una mejora en varios parámetros de su perfil lipídico (47). De manera similar, un ensayo de 12 semanas en 128 sujetos con hipertrigliceridemia encontró una reducción significativa en los triglicéridos, y se informó un hallazgo similar en un ensayo que utilizó dos cepas diferentes de *Lactobacillus* (48).

Cognición

Se han informado mejoras cognitivas, pero se requiere más corroboración, en parte porque las mediciones cuantitativas de la función cognitiva plantean más desafíos que, por ejemplo, las pruebas de laboratorio cuantificadas en sangre (49).

En general, los probióticos ofrecen una promesa considerable para mejorar la salud humana. Se están realizando más pruebas de probióticos para enfermedades relacionadas con el envejecimiento y enfermedades (Tabla 4). Los resultados hasta el momento pueden augurar un efecto favorable sobre la enfermedad metabólica y la inflamación, pero actualmente no se pueden sacar conclusiones firmes para ninguna indicación.

7. Rapamicina

La rapamicina, un compuesto aislado por primera vez de *Streptomyces hygroscopicus*, se ha convertido en un fármaco muy utilizado para la inmunosupresión. La rapamicina reprime la actividad diana del complejo de rapamicina (TORC1), que funciona como sensor de nutrientes e impulsor del crecimiento celular (51).

Molécula	Indicación	Estado	Objetivo primario
<i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Enfermedad de Alzheimer.	En reclutamiento	Cognición y enfermedad mental después de 12 semanas.
<i>Bifidobacterium</i>	Disfunción cognitivo postoperatorio en >65 años después de una cirugía ortopédica.	En reclutamiento	Incidencia de trastorno cognitivo postoperatorio a los 7 días.
<i>Lactobacillus</i>	Defecto cognitivo leve en >40 años.	En reclutamiento	Pruebas cognitivas y memoria después de 12 semanas.

Tabla 4. Estudios clínicos actualmente en desarrollo de Probióticos y longevidad (50).

La rapamicina es un fuerte candidato para intervenciones dirigidas a los procesos de envejecimiento, porque regulan negativamente la actividad de TORC1, cuya desregulación está asociada con el envejecimiento. Los datos en roedores muestran claramente que la rapamicina puede extender la vida útil en cepas genéticas (52). En los humanos, una de las áreas donde se tiene experiencia reportada es en el envejecimiento de la piel.

Envejecimiento de la piel

Este es causado en parte por la exposición prolongada al sol, que provoca foto envejecimiento y la aparición de manchas de la edad debido al aumento de la producción de melanina, y otros cambios relacionados con la acumulación de células senescentes, así como el envejecimiento normal que desencadena un adelgazamiento de la grasa dérmica y subcutánea, capas. Un único ensayo controlado con placebo encontró que la rapamicina aplicada tópicamente aumentaba el volumen dérmico y el colágeno y reducía las células senescentes, según lo evaluado mediante la cuantificación histológica de p16 en biopsias de piel (53).

Hay un estudio en curso evaluando la rapamicina en adultos mayores de 50 años, con el objetivo de determinar la composición de grasa visceral y la función del hígado y riñón por 12 meses (54).

Muchos de los efectos favorables y perjudiciales de la rapamicina se explican por la inhibición de TORC1 y el crecimiento celular; es decir, menos divisiones celulares podrían prevenir el agotamiento de las células T, pero esa misma inhibición podría retardar el crecimiento celular necesario para la cicatrización de heridas o la producción de hemoglobina (55).

8. Senolíticos

Estos son compuestos que destruyen selectivamente las células senescentes sin dañar las células normales. El campo de la senescencia celular se remonta al hallazgo original de la década de los 60 cuando se reportó que las células humanas primarias experimentan senescencia después de 40 a 60 duplicaciones de población *in vitro*. Luego se demostró que las células senescentes aparecen *in vivo* en organismos que envejecen (56).

Las células senescentes tienen posibles efectos no autónomos debido a su secreción de citocinas proinflamatorias y son resistentes a la apoptosis. Las

células senescentes se vincularon causalmente con el envejecimiento, al eliminarlas genéticamente en ratones vivos, lo que previno los fenotipos de envejecimiento y prolongó la vida útil (57).

Se han evaluado varios agentes senolíticos que eliminan selectivamente las células senescentes, como los flavonoides fisetina y quercetina y el polifenol procianidina C1 (58).

Los resultados de los estudios en humanos sobre los senolíticos comienzan a reportarse con enfoque prometedor para numerosas

enfermedades como la osteoartritis, la osteoporosis relacionada con la edad, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes/obesidad, el hígado graso, cáncer cerebral y disfunción tisular causada por la terapia contra el cáncer, que puede dejar una estela de células senescentes (59). Uno de los resultados más relevantes fue el reporte de un estudio abierto en pacientes con enfermedad renal diabética que demostró que el uso de un fármaco como el dasatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, y la quercetina, redujeron el número de células senescentes en el tejido adiposo (60).

“La investigación sobre longevidad ha experimentado una evolución dinámica, destacando la interdisciplinariedad y el enfoque holístico. Sin embargo, persisten grandes desafíos en la traducción efectiva de estos descubrimientos a un uso rutinario en los seres humanos. “

El potencial de los senolíticos está, en última instancia, ligado a su especificidad para matar células senescentes pero no normales (59). Los datos hasta el momento sugieren que esta ventana terapéutica es lo suficientemente amplia como para liberar su considerable potencial para mejorar la salud humana, pero toda la profundidad y amplitud de su promesa se revelará en los próximos años como resultado de los ensayos clínicos en curso (Tabla 5).

Conclusiones

La investigación sobre el envejecimiento durante las últimas tres décadas ha revelado numerosas vías que pueden ser objeto de intervenciones para frenar los procesos de envejecimiento y las enfermedades que los acompañan. Esta revisión ha esbozado algunos de los principales candidatos bajo escrutinio actual, aunque es posible que se revelen otros enfoques en el futuro. Es una realidad que en los próximos años presentarán un punto de inflexión, cuando los enfoques más viables se harán evidentes y nos llevarán hacia un uso más generalizado de

intervenciones dirigidas a los procesos de envejecimiento. Si bien el envejecimiento no es una enfermedad, es importante buscar la aprobación de estas intervenciones para tratar las enfermedades fomentadas por el envejecimiento. El uso no autorizado puede permitir una aplicación más general para combatir el envejecimiento y sus efectos, pero tiene complejas implicaciones regulatorias y clínicas esta aproximación. En el futuro, el floreciente campo de los biomarcadores del envejecimiento va a llevar a un mejor seguimiento del envejecimiento y sus patologías, asociadas con estos nuevos ingredientes en el mercado (62).

Por ahora, la investigación y toma de decisiones están basadas en estudios en animales, y no se puede recomendar a gran escala ninguno de estos ingredientes para uso humano antes de que se haya confirmado su utilidad en ensayos clínicos bien desarrollados. Debemos todos seguir impulsando la investigación en longevidad, ya que el curso de la salud humana puede cambiarse fundamentalmente.

Molécula	Indicación	Estado	Objetivo primario
Dasatinib y Quercetina	Adultos en riesgo de enfermedad de Alzheimer.	En reclutamiento	Funciones mentales y físicas; flujo sanguíneo cerebral medido por eco-Doppler durante tarea cognitiva durante 14 semanas.
	Enfermedad de Alzheimer.	En reclutamiento	Evaluaciones clínicas y de resonancia magnética, frecuencia de células senescentes en sangre, medición PET-CT de niveles de tau en el cerebro después 12 o 48 semanas.
	Envejecimiento acelerado en trastorno depresivo mayor y Esquizofrenia.	En reclutamiento	Resonancias magnéticas, cuestionarios, y muestreo de sangre durante 10 semanas.

Tabla 5. Estudios clínicos actualmente en desarrollo de Senolíticos y longevidad (61)

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés.

Financiación

El autor no recibió recursos económicos para la realización de esta investigación.

Referencias

1. Taromin G, Ferrante F, Vieni S, Grassi N, Russo A & Mirisola MG. Longevity: Lesson from model organism. *Genes*. 2019; 10(7): 518.
2. Zhang S, Li Fei, Zhou T, Wang G & Li Zhuo. *Caenorhabditis elegans* as a Useful Model for Studying Aging Mutations. *Front Endocrinol*. 2020; 11: 554994.
3. Murata S, Ebeling M, Meyer AC, Schmidt-Mende K, Hammar N & Modig K. Blood biomarker profiles and exceptional longevity: comparison of centenarians and non-centenarians in a 35-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort. *GeroScience*. 2024; 46: 1693-1702.
4. Li X, Ploner A, Wang Y, Zhan Y, Pedersen NL, Magnusson PE, Jylhävä J & Hägg S. Clinical biomarkers and associations with healthspan and lifespan: Evidence from observational and genetic data. *EBioMedicine*. 2021; 103318.
5. Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E & De Benedictis G. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2000; 908: 244–254.
6. Yousefzadeh M.J, Flores R.R, Zhu Y, Schmiechen Z.C, Brooks R.W, Trussoni C.E, Cui Y, Angelini L, Lee K.A, McGowan S.J, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021; 594: 100–105.
7. Desdín-Micó G, Soto-Heredero G, Aranda J.F, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, Blanco E.M, Alfranca A, Cussó L, Desco M, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*. 2020; 368: 1371–1376.
8. Schreiber S, Aden K, Bernardes J.P, Conrad C, Tran F, Höper H, Volk V, Mishra N, Blase J.I, Nikolaus S, et al. Therapeutic interleukin-6 trans-signaling inhibition by olamkicept (sgp130Fc) in patients with active inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021; 160: 2354–2366.e11.
9. Moots R.J, Sebba A, Rigby W, Ostor A, Porter-Brown B, Donaldson, F., Dimonaco, S, Rubbert-Roth, A, van Vollenhoven R & Genovese M.C. Effect of tocilizumab on neutrophils in adult patients with rheumatoid arthritis: pooled analysis of data from phase 3 and 4 clinical trials. *Rheumatol. Oxf. Engl*. 2017; 56: 541–549.
10. McNeil J.J, Nelson M.R, Woods R.L, Lockery J.E, Wolfe R, Reid C.M, Kirpach B, Shah R.C, Ives D.G, Storey E., et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N. Engl. J. Med*. 2018; 379: 1519–1528.
11. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Buttner S, Ruckenstein C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat. Cell Biol*. 2009; 11: 1305–1314.
12. Schroeder S, Hofer SJ, Zimmermann A, Pechlaner R, Dambrueck C, Pendl T, Marcello G.M, Pogatschnigg V, Bergmann M, Muller M, et al. Dietary spermidine improves cognitive function. *Cell Rep*. 2021; 35: 108985.
13. Levine B, & Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective. *Cell*. 2019; 176: 11–42.
14. Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, Morimoto R.I, Simon A.K, Bjedov I, Palikaras K, Simonsen A, Johansen T, Tavernarakis N, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*. 2021; 1: 634–650.
15. Wirth M, Benson G, Schwarz C, Köbe T, Grittner U, Schmitz D, Sigrist S.J, Bohlken J, Stekovic S, Madeo F & Floel A. The effect of spermidine on memory performance in older adults at risk for dementia: A randomized controlled trial. *Cortex*. 2018; 109: 181–188.
16. Kiechl S, Pechlaner R, Willeit P, Notdurfter M, Paulweber B, Willeit K, Werner P, Ruckenstein C, Iglseder B, Weger S, et al. Higher spermidine intake is linked to lower mortality: a prospective population-based study. *Am. J. Clin. Nutr*. 2018; 108: 371–380.
17. Ramsey K.M, Mills K.F, Satoh A, & Imai S.. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell*. 2008; 7: 78–88.
18. Martin-Montalvo A, Mercken E.M, Mitchell S.J, Palacios H.H, Mote, P.L, Scheibye-Knudsen M, Gomes A.P, Ward T.M, Minor R.K, Blouin, M.J, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat. Commun*. 2013; 4: 2192.

19. Strong R, Miller R.A, Antebi A, Astle C.M, Bogue M, Denzel M.S, Fernandez E, Flurkey K, Hamilton K.L, Lamming D.W, et al. Longer lifespan in male mice treated with a weakly estrogenic agonist, an antioxidant, an alpha-glucosidase inhibitor or a Nrf2-inducer. *Aging Cell*. 2016; 15: 872–884
20. Solier S, Muller ., Canéque T, Versini A, Mansart A, Sindikubwabo F, Baron L, Emam L, Gestraud P, Pantoş, G.D, et al. A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation. *Nature*. 2023; 617: 386–394.
21. Noren Hooten N, Martin-Montalvo A, Dluzen D.F, Zhang Y, Bernier M, Zonderman A.B, Becker K.G, Gorospe M, de Cabo R & Evans M.K. Metformin-mediated increase in DICER1 regulates microRNA expression and cellular senescence. *Aging Cell*. 2016; 15: 572–581.
22. Stevenson-Hoare J, Leonenko G, & Escott-Price V. Comparison of long-term effects of metformin on longevity between people with type 2 diabetes and matched non-diabetic controls. *BMC Public Health*. 2023; 23: 804.
23. Lin Y, Wang K, Ma C, Wang X, Gong Z, Zhang R, Zang D, & Cheng Y. Evaluation of metformin on cognitive improvement in patients with non-dementia vascular cognitive impairment and abnormal glucose metabolism. *Front. Aging Neurosci*. 2018; 10: 227.
24. Ng T.P, Feng L, Yap K.B, Lee T.S, Tan C.H, & Winblad, B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis*. 2014; 41: 61–68.
25. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=metformin&term=longevity>
26. Drucker D.J, Habener J.F, & Holst J.J. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J. Clin. Invest*. 2017; 127: 4217–4227.
27. Li Z, Chen X, Vong J.S.L, Zhao L, Huang J, Yan L.Y.C, Ip B, Wing Y.K, Lai H.M, Mok V.C.T & Ko H.. Systemic GLP-1R agonist treatment reverses mouse glial and neurovascular cell transcriptomic aging signatures in a genome-wide manner. *Commun. Biol*. 2021; 4: 656.
28. Glotfelty E.J, Olson L, Karlsson T.E, Li Y & Greig N.H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-based receptor agonists as a treatment for Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2020; 29: 595–602.
29. Ahrén B, Atkin S.L, Charpentier G, Warren M.L, Wilding J.P.H, Birch S, Holst A.G & Leiter L.A. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20: 2210–2219.
30. Cukierman-Yaffe T, Gerstein H.C, Colhoun H.M, Diaz R, García-Pérez L.E, Lakshmanan M, Bethel A, Xavier D, Probstfield J, Riddle M.C, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 582–590.
31. Gejl M, Gjedde A, Møller A, Hansen S.B, Vang K, Rodel A, Brændgaard H, Gottrup H, Schacht A, et al. In Alzheimer's Disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front. Aging Neurosci*. 2016; 8: 108.
32. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=GLP-1>
33. Bieganski P & Brenner C. Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD⁺ in fungi and humans. *Cell*. 2004; 117: 495–502.
34. Dellinger R.W, Santo S.R., Morris M, Evans M, Alminana D, Guarente L & Marcotulli E. Repeat dose NRPT (nicotinamide riboside and pterostilbene) increases NAD(+) levels in humans safely and sustainably: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *NPJ Aging Mech. Dis*. 2017; 3: 17.
35. Zhang H, Ryu D, Wu Y, Gariani K, Wang X, Luan P, D'Amico D, Ropelle E.R, Lutolf M.P, Aebersold R., et al. NAD(+) repletion improves mitochondrial and stem cell function and enhances life span in mice. *Science*. 2016; 352: 1436–1443.
36. Yoshino M, Yoshino J, Kayser B.D, Patti G.J, Franczyk M.P, Mills K.F, Sindelar M, Pietka T, Patterson B.W, Imai S.I & Klein S. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women. *Science*. 2021; 372: 1224–1229.
37. Yi L, Maier A.B, Tao R, Lin Z, Vaidya A, Pendse S, Thasma S, Andhalkar N, Avhad G & Kumbhar V. The efficacy and safety of beta-nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation in healthy middle-aged adults: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-dependent clinical trial. *GeroScience*. 2023; 45: 29–43.
38. Dellinger R.W, Holmes H.E, Hu-Seliger T, Butt R.W, Harrison S.A, Mozaffarian D, Chen O & Guarente, L. Nicotinamide riboside and pterostilbene reduces markers of hepatic inflammation in NAFLD: A double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2023; 78: 863–877.
39. Vreones M, Mustapic M, Moaddel R, Pucha K.A, Lovett J, Seals D.R, Kapogiannis D & Martens C.R. Oral nicotinamide riboside raises NAD⁺ and lowers biomarkers of neurodegenerative pathology in plas-

- ma extracellular vesicles enriched for neuronal origin. *Aging Cell*. 2023; 22: e13754.
40. de la Rubia J.E, Drehmer E, Platero J.L, Benlloch M, Caplliure-Llopis J, Villaron-Casales C, de Bernardo N, Alarcón J, Fuente C, Carrera S, et al. Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2019; 20: 115–122.
 41. Simic P, Vela Parada X.F, Parikh S.M, Dellinger R, Guarente L.P & Rhee E.P. Nicotinamide riboside with pterostilbene (NRPT) increases NAD(+) in patients with acute kidney injury (AKI): a randomized, double-blind, placebo-controlled, stepwise safety study of escalating doses of NRPT in patients with AKI. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 342.
 42. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=nad%20>
 43. Backhed F, Ley R.E, Sonnenburg J.Z, Peterson D.A & Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005; 307: 1915–1920.
 44. Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, Garabaya C, Durand S, Rodríguez F, Fernández-García M.T, Salazar N, Nogacka A.M, Garatachea N, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. 2019. *Nat. Med*; 25: 1234–1242.
 45. Dong H, Rowland I, Thomas L.V & Yaqoob P. Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *Eur. J. Nutr.* 2013; 52: 1853–1863.
 46. Miller L.E, Lehtoranta L & Lehtinen, M.J. The effect of *Bifido bacterium animalis* ssp. *lactis* HN019 on cellular immune function in healthy elderly subjects: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*; 2017: 191.
 47. Chen A.C, Fang T.J, Ho H.H, Chen J.F, Kuo Y.W, Huang Y.Y, Tsai S.Y, Wu S.F, Lin H.C & Yeh, Y.T. A multi-strain probiotic blend reshaped obesity-related gut dysbiosis and improved lipid metabolism in obese children. *Front. Nutr.* 2022; 9: 922993.
 48. Ahn H.Y, Kim M, Ahn Y.T, Sim J.H, Choi I.D, Lee S.H & Lee J.H. The triglyceride-lowering effect of supplementation with dual probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032: reduction of fasting plasma lysophosphatidylcholines in nondiabetic and hypertriglyceridemic subjects. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015; 25: 724–733.
 49. Kuro M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45–51.
 50. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=probiotics>
 51. Condon K.J & Sabatini, D.M. Nutrient regulation of mTORC1 at a glance. *J. Cell Sci.* 2019; 132: jcs222570.
 52. Harrison D.E, Strong R, Sharp Z.D, Nelson J.F, Astle C.M, Flurkey K, Nadon N.L, Wilkinson J.E, Frenkel K, Carter C.S, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009; 460: 392–395.
 53. Chung C.L, Lawrence I, Hoffman M, Elgindi D, Nadhan K, Potnis M, Jin A, Sershon C, Binnebose R, Lorenzini A & Sell, C. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. *GeroScience*. 2019; 41: 861–869.
 54. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=rapamycin&term=longevity>
 55. Svatek R.S, Ji N, de Leon E, Mukherjee N.Z, Kabra A, Hurez V, Nicolas M, Michalek J.E, Javors M, Wheeler K, et al. Rapamycin prevents surgery-induced immune dysfunction in patients with bladder cancer. *Cancer Immunol. Res.* 2019; 7: 466–475.
 56. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1965; 37: 614–636.
 57. Baker D.J, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur N.K, Childs B.G, van de Sluis B, Kirkland J.L & van Deursen J.M. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011; 479: 232–236.
 58. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, Gower A.C, Ding H, Giorgadze N, Palmer A.K, Ikeno Y, Hubbard G.B, Lenburg M., et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015; 14: 644–658.
 59. Gonzales M.M, Garbarino V.R, Marques Zilli E, Petersen R.C, Kirkland J.L, Tchkonja T, Musi N, Seshadri S, Craft S & Orr M.E. Senolytic therapy to modulate the progression of Alzheimer's disease (SToMP-AD): A pilot clinical trial. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2022; 9: 22–29.
 60. Kuro M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997; 390: 45–51.
 61. *Clinicaltrials.gov*. [consultado el 20 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=senolytics>
 62. Guarente L, Sinclair D.A & Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metab.* 2024; 36(2): 354–376.