The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Un modelo eliminó casi todos los procesos progresivos del envejecimiento. Las mutaciones somáticas aun así pusieron fin al experimento mental

El modelo no afirma que los seres humanos puedan vivir 194 años. Congela la mortalidad de fondo a los 30 años, excluye casi cualquier otro mecanismo progresivo del envejecimiento y pregunta cuándo provocaría un fallo la pérdida celular impulsada por mutaciones en cuatro tejidos modelizados. Sus grandes cifras son resultados condicionales, no edades alcanzables ni previsiones de tratamientos.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

Un modelo eliminó casi todos los procesos progresivos del envejecimiento. Las mutaciones somáticas aun así pusieron fin al experimento mental

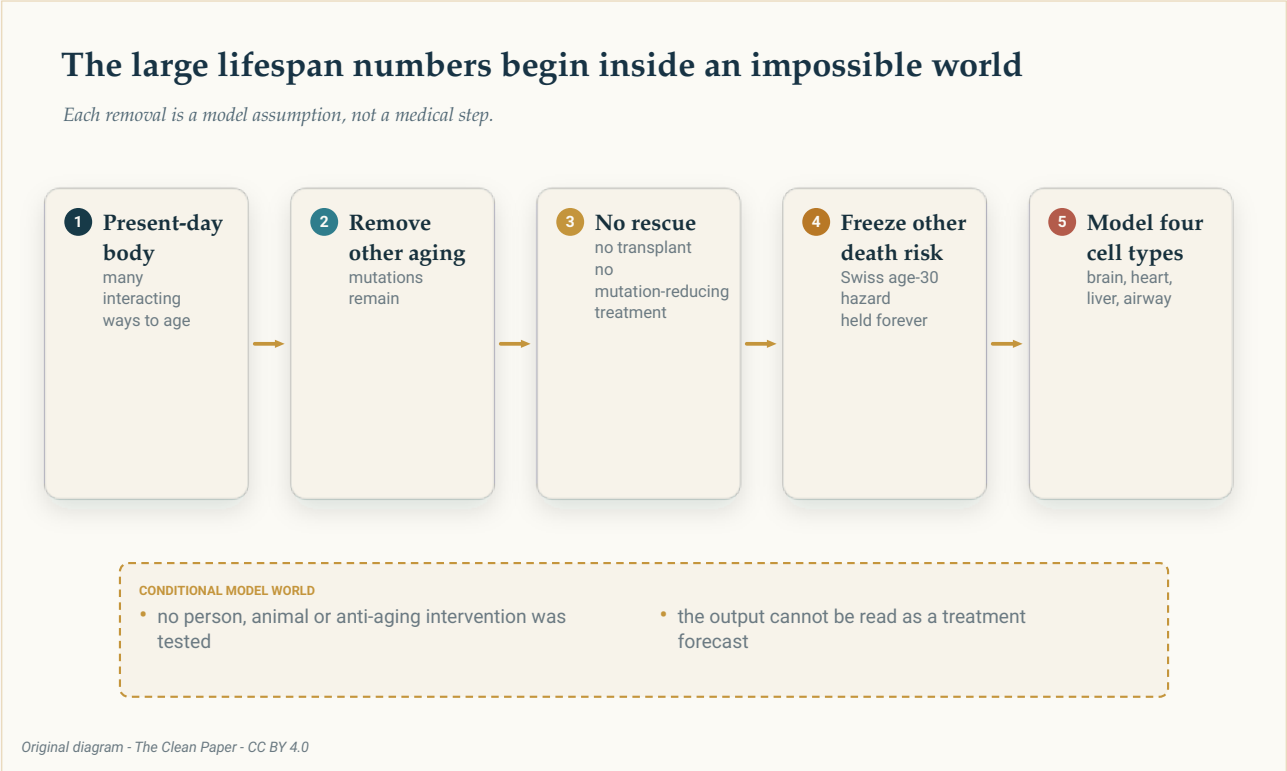
Imagine un cuerpo humano en el que casi todos los procesos conocidos del envejecimiento se hubieran desactivado. Los vasos sanguíneos no se deterioran progresivamente. Las proteínas no pierden calidad de manera constante. La inflamación, el cáncer y otros fallos relacionados con la edad no aumentan con los años. No se trasplanta ningún órgano y ningún tratamiento frena la acumulación de cambios en el ADN dentro de las células.

¿Qué fallaría después?

Un nuevo estudio de modelización computacional combina curvas matemáticas de supervivencia poblacional con simulaciones informáticas de pérdida celular impulsada por mutaciones en cuatro tejidos. Ofrece una respuesta condicional: la pérdida gradual de células tras **mutaciones somáticas** dañinas podría acabar convirtiéndose en un cuello de botella, especialmente en el cerebro y el corazón. Una mutación somática es un cambio en el ADN adquirido por una célula del cuerpo durante la vida. No se hereda a través del óvulo o el espermatozoide, y la mayoría de estos cambios ni matan la célula ni causan enfermedad.

El resultado más fácil de citar del estudio es una mediana de vida modelizada de entre **146 y 194 años**, según cómo se permita que dependan entre sí los fallos de cuatro tejidos. Pero no es una estimación de cuánto pueden vivir hoy las personas. No es el resultado previsto de un tratamiento. No se probó a ninguna persona, animal o intervención antienvejecimiento.

La cifra pertenece a un mundo intencionadamente imposible. Comprender ese mundo es el resultado.



El modelo elimina casi todos los procesos progresivos del envejecimiento antes de preguntar qué haría la pérdida celular provocada por mutaciones. Es un mundo condicional de modelo, no un plan terapéutico.

The Clean Paper CC BY 4.0

Primero, construir una población que apenas envejece

Los autores comenzaron con datos de mortalidad de Suiza. Congelaron el riesgo anual de muerte en el nivel medido alrededor de los 30 años y después mantuvieron ese riesgo bajo constante para siempre. En la vida real, la mortalidad aumenta con rapidez con la edad. En este escenario de referencia, no.

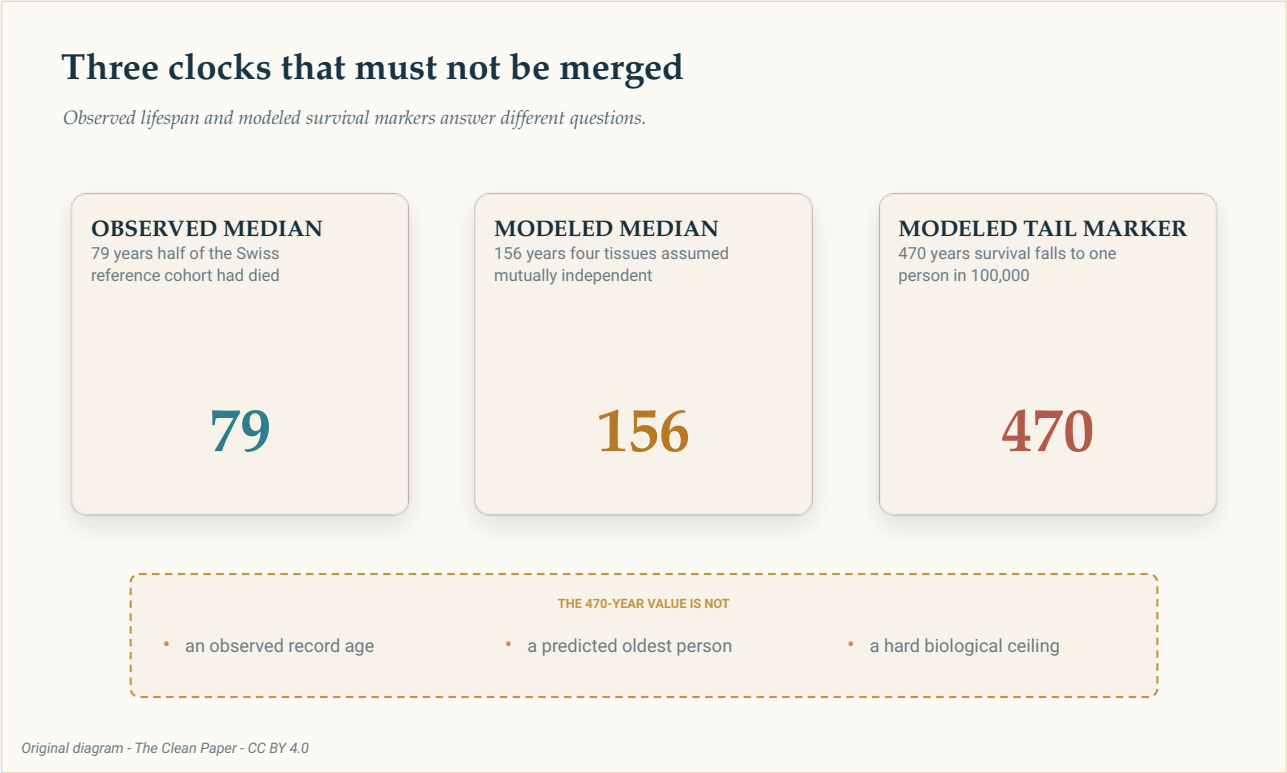
Incluso esta población simplificada sigue perdiendo personas por **mortalidad de fondo**: cualquier causa de muerte ajena al proceso de mutación que se está modelizando. Pero, como ese riesgo nunca aumenta, la aritmética se extiende a periodos extraordinarios. La mediana de vida restante modelizada es de **1.759 años**. El momento en que solo queda viva una persona por cada 100.000 de la población inicial llega a los **29.221 años**.

Ninguna de las dos cifras es una afirmación biológica. Muestran qué ocurre cuando un riesgo anual bajo de la adultez temprana se extrapola indefinidamente.

El artículo utiliza varios relojes que no deben mezclarse:

- La **mediana observada** en la población suiza de referencia era de 79 años.
- El récord observado de longevidad humana utilizado por el artículo era de 122 años.
- Una **mediana modelizada** es el momento en que ha muerto la mitad de una población simulada.

- El **máximo** modelizado del artículo no es la persona de mayor edad posible. Es el momento en que la supervivencia cae al 0,001%, es decir, una persona superviviente por cada 100.000 que empezaron.



La duración de vida observada, una mediana modelizada y un marcador de supervivencia modelizado de una persona entre 100.000 responden a preguntas distintas. El marcador de 470 años no es una edad récord prevista ni un techo biológico rígido.

The Clean Paper CC BY 4.0

> **¿Por qué llamar «máximo» a una persona superviviente entre 100.000?**
>
> Una simulación con una curva de supervivencia suave puede no llegar nunca exactamente a cero. Por eso, los autores eligieron como extremo operativo una fracción superviviente muy pequeña, el 0,001%. Permite comparar de forma coherente las distintas ejecuciones del modelo. No significa que la biología contenga un muro a esa edad ni identifica al individuo de mayor edad posible.

Las células que no pueden reemplazarse con facilidad se convierten pronto en el cuello de botella

El modelo siguiente añade pérdida celular impulsada por mutaciones. Una mutación solo se cuenta como letal cuando daña suficiente material genético esencial como para volver no funcional a una

célula. La probabilidad de que eso ocurra es incierta y se modeliza, en lugar de medirse para cada célula.

Los autores consideraron primero dos poblaciones de **células posmitóticas**: células maduras que no se reemplazan habitualmente mediante división. Sus ejemplos fueron las neuronas corticales y los cardiomiocitos, las células musculares que hacen contraerse al corazón.

Al añadir la pérdida de neuronas al riesgo de fondo congelado, la población modelizada alcanzó una mediana de **194 años** y el marcador de una persona entre 100.000 a los **557 años**. Con la pérdida de cardiomiocitos, los valores fueron de **208 años** y **868 años**. Las medianas de fallo exclusivamente orgánico, antes de añadir la mortalidad de fondo, fueron de aproximadamente 198 y 212 años.

Estos resultados no demuestran que un cerebro o corazón real contenga un reloj de cuenta atrás. Dicen que, dentro de este modelo, cuando casi todos los demás problemas progresivos se han eliminado, la pérdida de células en poblaciones con escaso reemplazo habitual se vuelve importante mucho antes de lo que lo haría por sí solo el riesgo de fondo constante.

El reemplazo cambia la aritmética

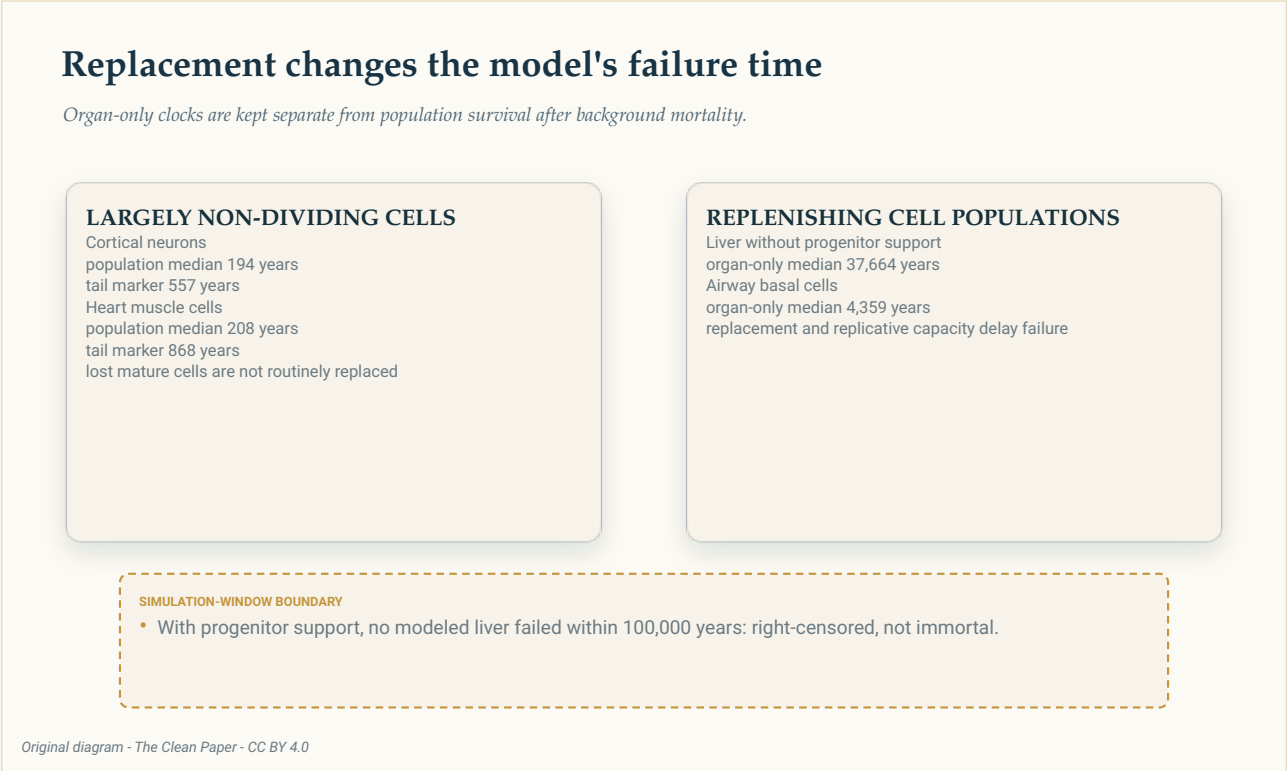
Los tejidos que se dividen se comportan de otra forma porque las células perdidas pueden reponerse.

Para las células del hígado sin apoyo de una población progenitora, la mediana modelizada de fallo orgánico fue de **37.664 años**. Sin embargo, después de añadir el riesgo de fondo congelado, la mediana de la población volvió a caer a **1.755 años**, cerca del escenario de referencia sin envejecimiento. El fallo hepático provocado por mutaciones sucedía tan tarde que las muertes de fondo dominaban primero.

Cuando el modelo proporcionó al hígado una población progenitora capaz de reponer células, ningún hígado simulado alcanzó el umbral de fallo durante la **ventana de 100.000 años**. No es un hígado inmortal. Es un resultado censurado por la derecha: la observación terminó antes de que se produjera un fallo modelizado.

Las células basales respiratorias, que ayudan a renovar el revestimiento de las vías respiratorias, alcanzaron una mediana modelizada de fallo orgánico de **4.359 años** y un marcador exclusivamente orgánico de una persona entre 100.000 a los **7.617 años**. Tras añadir la mortalidad de fondo, la mediana fue de unos 1.755 años y el marcador de cola, de **7.132 años**.

Esos miles de años no son predicciones sobre pulmones o hígados. Los tejidos reales experimentan inflamación, fibrosis, daño vascular, cáncer, infección e interacciones con otros órganos que este modelo reducido no contiene.



Las células que apenas se dividen y los tejidos con capacidad de reposición responden de manera distinta a la pérdida celular modelizada. Los tiempos de fallo exclusivamente orgánico se mantienen separados de la supervivencia poblacional después de añadir la mortalidad de fondo.

The Clean Paper CC BY 4.0

Cuatro tejidos modelizados producen 156 años solo bajo independencia

Los autores combinaron después neuronas, cardiomiocitos, hepatocitos y células basales respiratorias. El cuerpo se representó como un **sistema de fiabilidad**: si fallaba cualquier componente necesario, fallaba el organismo modelizado. El riesgo de fondo congelado a los 30 años seguía presente.

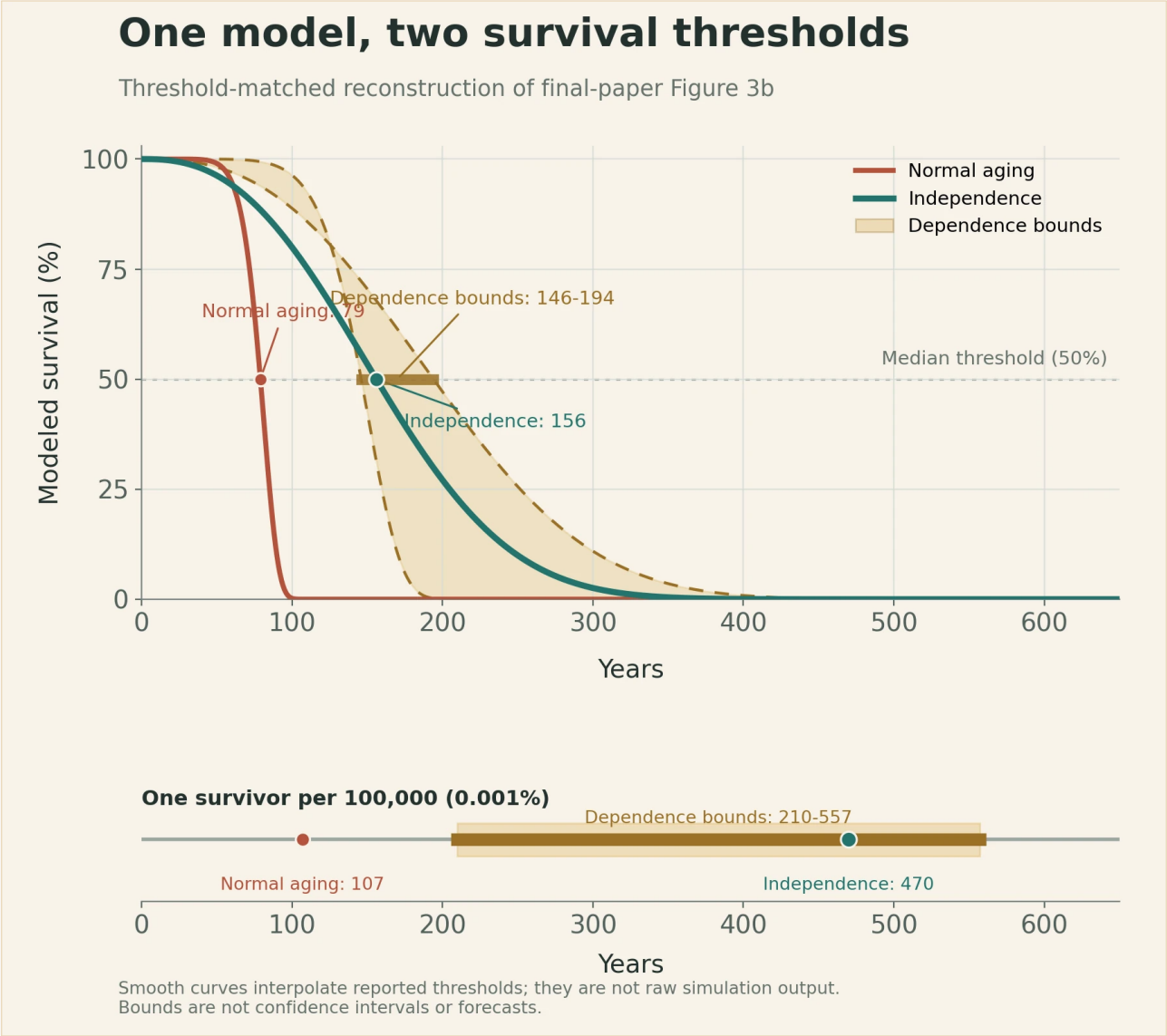
Para combinar los cuatro modelos tisulares, los autores trataron el cuerpo como un sistema en serie: el organismo modelizado sobrevivía únicamente mientras todos los componentes tisulares necesarios continuaran funcionando. Bajo **independencia mutua**, saber cuándo fallaba un tejido no modificaba la probabilidad de fallo de otro, de modo que podían multiplicarse las cuatro probabilidades de supervivencia. Con ese supuesto, la mediana de vida modelizada fue de **156 años**. El marcador de una persona entre 100.000 se situó en **470 años**.

La independencia es cómoda desde el punto de vista matemático, pero los órganos no son máquinas independientes. Comparten irrigación sanguínea, inflamación, hormonas, nervios y estrés sistémico. El fallo de uno puede cambiar las condiciones de otro.

Para mostrar qué podría hacer una dependencia desconocida, los autores calcularon **cotas de**

Fréchet: límites matemáticos exteriores de una curva de supervivencia combinada cuando se conoce la curva de cada componente, pero no su dependencia. El intervalo resultante para la mediana fue de **146 a 194 años**. El intervalo para una persona entre 100.000 fue de **210 a 557 años**.

Esos intervalos no son intervalos de confianza alrededor de un pronóstico. El valor superior corresponde a tiempos de fallo perfectamente alineados. Con más de dos componentes, la cota inferior de Fréchet puede no corresponder en absoluto a ningún patrón conjunto alcanzable. Las cotas muestran cuánto puede cambiar la respuesta cuando el modelo conoce las partes, pero no cómo se propagan juntas sus averías.



La curva verde azulado es el resultado de los cuatro tejidos bajo independencia. La envolvente ámbar conecta reconstrucciones ajustadas a los umbrales de los límites matemáticos de dependencia, mientras que la curva color óxido muestra la referencia de envejecimiento normal del artículo. Como no se publicaron los datos de las curvas finales originales, las líneas suaves interpolan los cruces comunicados del 50% y el 0,001%; no son una nueva ejecución de la simulación. Las cotas son límites matemáticos, no intervalos de confianza ni pronósticos.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

El resultado bajo independencia es un caso de referencia. Las cotas de dependencia son límites matemáticos exteriores, y 300 conjuntos de parámetros muestran incertidumbre adicional en la frecuencia con que se supone que una mutación mata una célula.

The Clean Paper CC BY 4.0

¿Qué es una cota de dependencia?

Supongamos que cuatro componentes tienen cada uno una probabilidad conocida de seguir funcionando en un momento dado, pero no sabemos si tienden a fallar juntos. Las cotas de Fréchet ofrecen el intervalo matemáticamente más amplio permitido para el resultado combinado sin elegir un patrón concreto de dependencia. Son barreras alrededor de información ausente, no barras de error obtenidas de observaciones humanas repetidas.

La probabilidad de que una mutación sea letal es una gran incertidumbre

Una entrada del modelo resulta especialmente difícil: la probabilidad de que una nueva mutación sea letal para una célula.

El suplemento repitió el análisis con **300 conjuntos de parámetros**. Tanto para mutaciones de una sola letra como para inserciones o deleciones cortas, el límite inferior común supuesto para la probabilidad de que una mutación mate una célula fue de **1,94 x 10^-7**. Los límites superiores específicos por tipo celular fueron de **2,25 x 10^-4** para las neuronas, **1,08 x 10^-4** para los cardiomiocitos, **1,02 x**

10^-4 para los hepatocitos, **1,60 x 10^-4** para las células progenitoras del hígado y **1,77 x 10^-4** para las células basales de las vías respiratorias. Los valores se muestrearon de forma independiente sobre una escala logarítmica, por lo que podían variar en órdenes de magnitud, no solo en un pequeño porcentaje.

Cambiar esas entradas inciertas desplazó algunas edades de fallo tisular por factores de aproximadamente 10 a 100. Aun así, todos los conjuntos de parámetros probados conservaron el mismo orden general: los tejidos que no se dividen quedaron limitados por mutaciones antes que los tejidos con capacidad de reposición. Ese orden estable respalda la comparación entre tipos de tejido, pero no indica qué estimación exacta de duración de vida es correcta.

El análisis de sensibilidad responde a la pregunta «¿se mantiene la conclusión cuando cambian las entradas inciertas?». No revela qué valor de entrada es verdadero.

El modelo elimina biología que normalmente llegaría antes

El escenario incluye solo cuatro poblaciones celulares. Trata las mutaciones letales como acontecimientos independientes a escala celular y representa el fallo orgánico mediante umbrales poblacionales elegidos. Omite la disfunción subletal, en la que una célula sobrevive, pero funciona mal. Omite la expansión de clones dañados que desplazan a las células sanas. Simplifica las interacciones entre órganos.

El cáncer también se deja a un lado. El modelo supone que las transformaciones malignas son eliminadas por la vigilancia inmunitaria, por lo que el cáncer no aumenta con la edad. No aparecen retroalimentaciones progresivas inflamatorias, endocrinas, vasculares o neurales.

Existe además un problema contrafactual más profundo. Las tasas de mutación se estimaron a partir de tejidos reales dentro de cuerpos reales que envejecen. Sin embargo, el modelo coloca después esas tasas en un cuerpo del que se han eliminado el estrés oxidativo y otros procesos progresivos del envejecimiento. No existe una población en la que esa premisa combinada pueda validarse directamente.

Añadir formas de fallo omitidas solo podría hacer que un límite superior propuesto llegara antes. No facilitaría alcanzar las edades comunicadas.

Para qué sirven realmente las grandes cifras

Leído hacia delante, el artículo parece avanzar desde 1.759 años hasta 156. Leído hacia atrás, su propósito se vuelve más claro.

El escenario de referencia de 1.759 años es deliberadamente absurdo. Establece un mundo en el que la edad ya no eleva la mayoría de los riesgos. La pérdida impulsada por mutaciones en el cerebro y el corazón modelizados devuelve después ese mundo hacia un intervalo que sigue estando más allá de la supervivencia humana observada, pero muy por debajo del escenario artificial de referencia.

Esa diferencia respalda una idea estrecha: la acumulación de mutaciones somáticas podría seguir siendo una restricción significativa incluso si desaparecieran muchos otros procesos progresivos del envejecimiento. No establece que las mutaciones sean la única causa del envejecimiento. No dice que eliminar mutaciones proporcionaría las edades comunicadas. El estudio no modeliza una intervención, ni los daños y compensaciones de modificar las tasas de mutación.

El valor del ejercicio no es prometer una vida extrema. Es una manera de preguntar qué fallos permanecen después de eliminar los evidentes.

En pocas palabras

Este estudio utilizó un modelo demográfico y de fiabilidad tisular para preguntar cómo podría limitar la duración de la vida la pérdida celular impulsada por mutaciones en un mundo contrafactual donde se hubiera eliminado casi cualquier otro proceso progresivo del envejecimiento. La mortalidad de fondo se congeló para siempre en el nivel contemporáneo de una persona suiza de 30 años. Solo se combinaron cuatro poblaciones celulares modelizadas, y no se permitió ningún trasplante ni intervención que redujera las mutaciones. Bajo un supuesto de independencia, el modelo produjo una mediana de vida de 156 años y un marcador de supervivencia de una persona entre 100.000 a los 470 años. Cuando los autores permitieron cualquier relación matemáticamente posible entre los fallos tisulares, los límites exteriores ampliaron esos valores a 146-194 y 210-557 años. Las neuronas y las células musculares cardíacas se convirtieron en cuellos de botella anteriores a las poblaciones modelizadas del hígado y las vías respiratorias. Son resultados condicionales de una simulación, no límites humanos observados, previsiones de tratamientos ni pruebas de que las personas puedan vivir hasta esas edades.

Sin rodeos

Lo que muestra el artículo: en un modelo deliberadamente reducido, la pérdida impulsada por mutaciones en células que apenas se dividen se convierte en un cuello de botella importante mucho antes que un riesgo bajo y congelado de muerte de fondo. Los resultados exactos dependen del modelo de órgano, de los supuestos de dependencia y de los parámetros sobre mutaciones letales.

Lo que resulta útil, pero condicional: la mediana integrada es de 156 años bajo independencia mutua. Con las mismas curvas de componentes, pero dependencia desconocida, los límites matemáticos exteriores dan 146-194 años. El marcador del modelo de una persona entre 100.000 es de 470 años bajo independencia y de 210-557 años entre las cotas.

Lo que no muestra: que las personas puedan vivir 194 o 557 años; que esas edades sean límites biológicos rígidos; que las mutaciones somáticas sean la única causa del envejecimiento; que algún tratamiento pueda eliminar los demás procesos de envejecimiento; ni que reducir las mutaciones produzca el resultado modelizado.

Limitaciones principales: cuatro poblaciones celulares representan a todo un cuerpo; la mortalidad de fondo se congela para siempre a los 30 años; el cáncer y otros mecanismos progresivos del envejecimiento se eliminan por supuesto; se simplifican las interacciones entre órganos; las tasas de mutación proceden de tejidos reales que envejecen; varios umbrales de fallo y probabilidades letales son decisiones del modelo; y el contrafactual central no puede probarse en una población humana equivalente.

¿Cuánta confianza debería tener un lector general? Confianza alta en que las cifras comunicadas se derivan del modelo y de los parámetros declarados. Confianza moderada en el contraste cualitativo entre tejidos que no se dividen y tejidos con capacidad de reposición dentro de esos supuestos. Confianza muy baja en que cualquier edad de titular prediga una duración de vida humana alcanzable.

Fuentes

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation