

LA CIENCIA DEL BUEN ENVEJECER

Cómo afecta el paso del tiempo a nuestras
capacidades mentales y cómo prevenir sus efectos

CARLOS DOTTI

Y PABLO GONZ

Shackleton
— b o o k s —

A tantos, pero a ti un poco más...

La ciencia del buen envejecer

© 2022, Carlos Dotti y Pablo Gonz

© 2022, de esta edición, Shackleton Books, S.L.

Shackleton
— b o o k s —

   @Shackletonbooks
shackletonbooks.com

Realización editorial: Bonalletra Alcompas, S.L.

Diseño de cubierta: Pau Taverna

Diseño de tripa y maquetación: Kira Riera

© Ilustraciones: Jordi Dacs

ISBN: 978-84-1361-167-9

Depósito legal: B 14981-2022

Impreso por Egedsa España

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento y su distribución mediante alquiler o préstamo públicos.

CONTENIDO

Introducción	9
Del efecto de la edad en nuestras capacidades cognitivas	19
La memoria: la capacidad más afectada por el envejecimiento	21
¿Qué capacidades cognitivas vamos perdiendo con el paso del tiempo?	24
De cómo la edad afecta a la anatomía, la vascularización y la conectividad del cerebro	27
La disminución del volumen cerebral	28
Menor eficacia de la comunicación entre las regiones cerebrales	36
Los problemas vasculares	38
Cambios en la conectividad cerebral	40
En resumen	43
Cómo afecta la edad a nuestra capacidad de movernos, metabolizar, dormir, sentir y reaccionar al estrés	45
El eje hipotálamo-hipófisis	49
El debilitamiento del sistema musculoesquelético	53
Envejecimiento cerebral y función tiroidea	56
Efecto de la edad en el ciclo sueño-vigilia	59
Edad y respuesta al estrés agudo	69
Menopausia y andropausia	79
Efectos de la edad sobre nuestra capacidad auditiva	85
Efectos de la edad sobre nuestra capacidad visual	88
Efecto de la edad sobre nuestra capacidad olfativa	90
En resumen	96

De cómo se dañan las células nerviosas durante el envejecimiento y cómo estas se protegen	99
Cómo afecta la edad a la estructura de las neuronas	101
¿Por qué las neuronas con disfunción molecular no pueden ser reemplazadas?	102
La edad afecta a las mitocondrias	109
¿Cómo influye el mal funcionamiento de las mitocondrias en los déficits cognitivos?	110
Los agentes oxidantes	112
Teoría del envejecimiento por radicales libres: ¿Son estos realmente culpables de cómo envejecemos?	115
Mecanismos de degradación celular y de regulación del calcio	117
Disfunción de las células madre neurales	120
Problemas con la reparación del ADN	124
Mecanismos de autodefensa: los genes	127
Mecanismos antioxidantes específicos	132
En resumen	133
De cómo el estrés, la diabetes, la obesidad y los problemas cardíacos afectan a nuestras capacidades cognitivas cuando envejecemos	135
Perturbaciones de origen sistémico	135
La diabetes	136
Inflamación crónica	142
Alteraciones cardiovasculares y envejecimiento cerebral	146
Obesidad	150
Estrés crónico y disfunción cerebral	155
Contaminación ambiental y envejecimiento del cerebro	160
La microbiota gastrointestinal	164
En resumen	172

De las enfermedades neurológicas más comunes en el envejecimiento	173
Accidentes cerebrovasculares	173
Neuropatías periféricas	178
Enfermedad de Parkinson	183
Enfermedad de Alzheimer	192
Otras demencias asociadas a la edad: la demencia vascular	216
Otras demencias asociadas a la edad: la demencia frontotemporal	219
Otras demencias asociadas a la edad: la demencia con cuerpos de Lewy	221
En resumen	223
Hacia un mejor envejecimiento del cerebro	225
El envejecimiento saludable	225
Intervenciones sistémicas de antienvjecimiento cerebral	227
Intervenciones específicas sobre el cerebro	266
En resumen	275
Glosario	277
Algunos trabajos consultados	284



Introducción

Breed is stronger than pasture.

GEORGE ELIOT

El interés por el envejecimiento y por el bienestar de las personas mayores ha sido evidente a lo largo de la historia. En la Antigüedad, los egipcios consideraban la vejez como un premio a una vida equilibrada y virtuosa, y fueron ellos quienes contaron con el que se considera el primer tratado conocido sobre el envejecimiento. Lleva por título *El libro para transformar a un anciano en un joven de veinte años*.¹ Hacia el año 1500 antes de Cristo y en la India Antigua, se estableció la Ayurveda (‘ciencia de la vida’), cuyos postulados incluyen la «higiene» física y mental, logradas a través de la dieta, el ejercicio, la meditación y el uso de medicinas. También en la antigua China se preocupaban por el bienestar de sus mayores, quienes eran generalmente muy respetados y tratados con reverencia. Desde aproximadamente el año 2900 antes de Cristo, la buena salud en China se basaba en el método o doctrina del Tao (‘el camino’), que hace hincapié en la pre-

¹ Sir Edwin Smith Surgical Papyrus; https://wayback.archive-it.org/org-350/20130705215548/http://www.nlm.nih.gov/news/turn_page_egyptian.html

vención de las enfermedades manteniendo el equilibrio de los elementos tierra, aire, fuego, agua y metal mediante ejercicios específicos, dietas concretas y un ritmo de vida acorde con las estaciones. Algunos tratamientos destinados a restablecer dicho equilibrio continúan en uso actualmente: por ejemplo, la acupuntura, los remedios herbales y las modificaciones de la dieta habitual, métodos que son de sobra conocidos por todos. Para los antiguos chinos, la situación ideal consistía en que la vida de una persona terminase en la vejez y sin sufrir ninguna discapacidad sensorial o mental. Con los ejemplos anteriores, ya os habréis dado cuenta de que desde la Antigüedad se sabía que, si queremos tener un envejecimiento saludable, necesitamos que todos y cada uno de nuestros tejidos, órganos y sistemas estén en armonía. No envejece mejor aquel que desarrolla una gran masa muscular pero descuida su cerebro, como tampoco lo hace un intelectual que lleva una vida sedentaria. En la actualidad, y gracias a la ciencia, sabemos cuáles son los mecanismos y moléculas que necesitamos que funcionen de manera correcta para tener una buena vejez y también cuáles son los que nos conducen a una vejez poco saludable. En este libro demostraremos hasta qué punto el cerebro necesita, especialmente cuando nos hacemos viejos, que todo nuestro cuerpo lo ayude; y también, cómo el cerebro hace mejor al cuerpo.

En la época actual, existe un interés creciente, casi obsesivo, por conocer mejor el envejecimiento para, así, tratar de minimizar sus consecuencias afectivas, sociales y económicas. Esto se justifica al observar el incremento de la media

de edad en la población (lo que, a su vez, comporta un incremento del número de individuos que padecen enfermedades crónicas) y el hecho de que el envejecimiento sea ya, en el mundo desarrollado, la principal causa de enfermedades y de muerte. Muchas de dichas enfermedades (como son el cáncer, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes tipo 2 o la enfermedad de Alzheimer) suponen un alto coste para el individuo que las padece, para su entorno inmediato y para la sociedad en general. En 1910, la esperanza de vida de un hombre en Europa era de 48 años y la de una mujer de 52 años, mientras que, en la actualidad, tanto los hombres como las mujeres de cualquiera de los países europeos, llegan a superar, por término medio, los 80 años de vida. Debido a este envejecimiento general de la población, el número de personas que padecen enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad también está aumentando rápidamente. Se estima que se diagnostican, en todo el mundo, más de 10 millones de casos nuevos de demencia por año (es decir, un caso nuevo cada tres segundos) y que el coste total de la demencia a nivel mundial representa un 1,09% del PIB mundial.² Con estos datos a la vista, cualquiera de vosotros podrá captar la gran importancia que tiene conocer mejor cómo el aumento de la edad impacta sobre las funciones de nuestro cerebro (desde las relativas al aprendizaje y a la memoria, hasta las que tienen que ver con el sueño), y también

² Para consultar más datos estadísticos sobre el aumento de la edad, tanto en la población mundial como en la española, y sobre el coste de la demencia asociada al envejecimiento, el lector interesado puede visitar, por ejemplo, los siguientes sitios de internet: <https://es.statista.com/estadisticas/630678/poblacion-de-espana-mayor-de-65-anos/> o <https://www.cuv3.com/2018/03/30/las-estadisticas-sobre-el-alzheimer/>

cómo afecta el paso de los años a la fuerza de nuestro sistema musculoesquelético y a nuestro estado de ánimo. En la misma línea, resulta interesante, en términos objetivos, conocer qué estrategias preventivas o de tratamiento podrían hacer disminuir los efectos que la vejez, necesariamente, tendrá en cada uno de nosotros.

Sin embargo, incluso desde un punto de vista evolutivo, existe una necesidad genuina de conocer mejor el envejecimiento. Hasta hace no muchos años, se pensaba que envejecer y morir eran procesos esenciales en la supervivencia de las especies, pues así «quedaba espacio» para individuos más jóvenes y prolíficos. Sin embargo, estudios recientes indican que el envejecimiento no es sino la consecuencia del fallo gradual y progresivo de los mecanismos de función y forma física, pero que, aun así, juega un papel importante en lo que se refiere al desempeño general de la especie. No es algo gratuito que, en determinados individuos (y no solo en los humanos), la vida continúe por décadas después de que sus capacidades reproductivas hayan disminuido o incluso desaparecido.

Existe también un interés antropológico por el envejecimiento, pues si bien el hecho de envejecer es una realidad universal, se trata de un proceso que varía en relación con el sexo, la casta o la clase social, la religión profesada y el origen étnico.

Vistas ya estas razones más «públicas» (que justifican, desde lo socioeconómico, lo evolutivo y lo antropológico, el interés que encierra mejorar nuestra comprensión del envejecimiento y de las consecuencias que este tiene en nuestro

cerebro), podemos también enunciar otras razones más privadas o íntimas, como son el deseo natural de no llegar a padecer demencia o el temor a que esto suceda, no solo en nosotros mismos sino en las personas a quienes amamos. Sean cuales sean los razonamientos de la biología evolutiva, es fácil constatar que la gran mayoría de los humanos, si no todos, tenemos grandes expectativas vitales: queremos morir lo más tarde posible y queremos morir «sanos». Este es uno de los motivos por el que muchos científicos trabajamos en salud humana e insistimos a los gobiernos para que incrementen el apoyo a la investigación biomédica: tenemos bien claro que conocer mejor los procesos moleculares que, con el paso de los años, causan los cambios que deterioran nuestras células, tejidos y órganos, es de fundamental importancia para reducir la incidencia de las enfermedades asociadas con el envejecimiento. Con esto último, lograremos no solo rebajar el alto coste que significa satisfacer la creciente necesidad de atención médica entre la población mayor sino, sobre todo, mejorar la calidad de vida en la vejez. Si, en el último siglo, uno de nuestros mayores éxitos como sociedad desarrollada ha sido agregar años a nuestras vidas, el próximo desafío será lograr conservar una buena salud durante ese tiempo adicional.

En este libro conoceremos algunos de los aspectos biológicos que acompañan y producen los signos y síntomas del envejecimiento cerebral normal, y descubriremos las estrategias necesarias para prevenir (o al menos, retrasar) la pérdida de capacidades intelectuales, motoras, metabólicas y del sueño que se producen cuando nos hacemos mayores.

Para todo ello, mostraremos, en los primeros cuatro capítulos, cómo la edad afecta a nuestras capacidades y a los sistemas, órganos, tejidos y hasta células que nos permiten desarrollarlas. Primero nos ocuparemos de aquellas funciones cerebrales cuya pérdida o disminución nos resultan más evidentes al envejecer (nos referimos a las funciones cognitivas, como la memoria o el aprendizaje). De las razones físicas más notorias que subyacen a estos déficits (alteraciones del sistema nervioso en lo anatómico, lo vascular y lo conectivo) hablaremos después. Como el sistema nervioso no actúa por su cuenta y riesgo, sino que está interconectado con todos los demás sistemas que componen nuestro organismo, ampliaremos la perspectiva, en el tercer capítulo, para incluir, en la comprensión del funcionamiento del conjunto, los efectos que el envejecimiento tiene sobre aquellas de nuestras capacidades que no son estrictamente cognitivas (capacidades motoras, metabólicas, del sueño, sensoriales, hormonales y de respuesta al estrés). Veremos que lo que hallamos en la base de los procesos que merman nuestras capacidades y que producen alteraciones morfológicas en los órganos y tejidos que las sustentan, son transformaciones que sufrimos, con la edad, en la estructura fina de nuestro sistema nervioso. Y para acabar de entenderlas en detalle, entraremos en este aspecto a nivel celular. Todo este camino nos lleva a comprender que la conexión entre la salud cerebral y la del resto del cuerpo es muy estrecha. Pero no penséis que se trata de una conexión simple, tipo causa-efecto. Lo que afecta a nuestras capacidades (sean cognitivas u otras más generales) puede tener repercusiones a nivel

morfológico (tanto a nivel de nuestros órganos como de nuestras células); y, al revés, las alteraciones de los órganos y de las células repercutirán en nuestras capacidades (sean cuales sean). De hecho, puede llegar a constituirse un círculo vicioso. Para ampliar aun más la perspectiva, incluiremos (entrando ya en lo patológico) una serie de causas externas que afectan negativamente al envejecimiento cerebral normal. Hablaremos de algunas enfermedades, condiciones o factores (diabetes, inflamación, enfermedades cardiovasculares, obesidad, estrés crónico, factores ambientales) que influyen negativamente en nuestras capacidades cognitivas sin causar, por necesidad, una enfermedad neurológica. De las enfermedades neurológicas (es decir, de aquellos trastornos que van más allá del envejecimiento normal, como el Parkinson o el Alzheimer) hablaremos en el siguiente apartado. Y terminaremos mostrando algunas estrategias de prevención necesarias para que su envejecimiento sea lo más sano posible y, en la misma línea, para que no llegue a producirse ninguna enfermedad neurológica o para retrasar sus efectos lo más posible.

Pero antes de entrar en materia, me gustaría aclarar el porqué del epígrafe de este libro, *Breed is stronger than pasture*, que significa literalmente 'La raza es más fuerte que el pasto' pero que, a efectos de nuestro libro, prefiero traducir como «Los genes son más importantes que el ambiente». Esta cita, que procede de *Silas Marner: el pastor de Rave*, una de las novelas de la escritora inglesa Mary Ann Evans (George Eliot), me pareció apropiada para reflejar la idea de que el tipo y la magnitud de los cambios que la edad produce

en nuestro organismo dependen más de nuestra genética que del medio ambiente que nos rodea, tanto en la vejez misma como cuando fuimos niños. Según esto, la secuencia de cualquier gen (esto es, el orden en que están dispuestos sus componentes, algo que nos viene de nacimiento) es motivo suficiente y necesario para definir si la función en la que dicho gen participa es normal o anormal. Es motivo suficiente porque un cambio de orden en los componentes (o bases) de que consta el gen puede desencadenar por sí solo una enfermedad. Es motivo necesario porque, si el gen mutado (aquel en el que se ha producido algún grado de desorden) se reemplaza por el gen normal, la enfermedad se previene. Aunque también puede suceder que un cambio ocurrido en las bases o componentes de un gen no nos cause una enfermedad, sino que nos proteja de otra, también de origen genético. Hay muchos ejemplos de esto; resulta interesante el caso de una señora de Colombia que, por una mutación genética, parecía condenada a sufrir de Alzheimer temprano (alrededor de los 50 años). Tal mutación la portan también sus familiares, y todos ellos padecen o han padecido y murieron por la enfermedad antedicha. Sin embargo, esta mujer ha llegado a vivir varias décadas más que el resto de los miembros de su familia pues presenta, en otro gen, una mutación que produce una proteína con gran capacidad para eliminar los elementos nocivos generados por la mutación «mala». Está, por así decir, protegida por una mutación «buena». El ambiente, salvo en condiciones extremas (un accidente con resultado de múltiples fracturas, una sobredosis de opioides que produzca fallo hepático, un exceso de

ingesta de alimentos procesados que lleve a la obesidad, o una exposición prolongada a agentes nocivos), no es motivo suficiente para provocar una enfermedad, incluso tratándose de situaciones desfavorables que se mantienen durante mucho tiempo. Lo que un ambiente desfavorable provoca es un aumento en el riesgo de sufrir enfermedades. Así, las personas obesas no siempre desarrollan diabetes, ni todos los diabéticos padecerán la enfermedad de Alzheimer; ni los hipertensos, demencia vascular; ni los maltratados durante la infancia, una adicción. El ambiente (*pasture*) contribuirá a que se manifieste una enfermedad si existe un fondo genético (*breed*) que predisponga a ello. Hoy sabemos que el mecanismo por el cual el ambiente nos puede predisponer a sufrir enfermedades es la regulación de la actividad de los genes. El ambiente no modifica la estructura interna de los genes sino que afecta a la actividad de ciertas proteínas que se unen a los mismos y determinan si estos se expresan en mayor o menor medida. Al mecanismo por el que el ambiente modifica nuestros genes se le llama «epigenética». Por lo mismo, no creáis, al leer las siguientes páginas, que las alteraciones que la edad produce en nuestras células y en nuestro cerebro, tendrán consecuencias en todos y cada uno de nosotros. Dichas consecuencias aparecerán solo cuando el fondo genético lo permita y cuando el ambiente que nos rodea o nos ha rodeado lo facilite. Mientras tanto, parece inteligente, como medida de precaución, no exponer nuestro organismo a medios nocivos sino concederle las mejores condiciones de vida posibles.