

Cómo cumplir años sin envejecer

Conferencia de Apertura del Curso Académico 2024-2025

Fernando Rodríguez Artalejo

Muchas gracias a Antonio Rodríguez Artalejo por inspirar alguno de los contenidos de esta conferencia y compartir reflexiones científicas y vitales durante muchos años. Y a Carmen, por ser mi vida.

Rectora Magnífica, autoridades, queridos compañeros, estudiantes, personal técnico de gestión y de administración y servicios de la UAM, señoras y señores.

Me siento muy agradecido a nuestra Rectora por su muy amable invitación a impartir esta conferencia, que vivo como un honor y el reconocimiento a mi incipiente vejez, y también a todos ustedes por su presencia.

Nuestra vida se caracteriza simultáneamente por la certidumbre y la incertidumbre. Sabemos que vamos a morir, pero desconocemos cuándo. Ello alentó la búsqueda del elixir de la eterna juventud, que curaría todas las enfermedades y alargaría la vida indefinidamente. Ya nadie confía en tal elixir, y en particular nadie espera que la vida en este mundo sea eterna. Además, sería una condena para los que tienen una “mala vida”, y quizás tampoco sería muy estimulante para los que la tienen muy buena.

Cumplir años sin envejecer

Por ello, nuestras expectativas se han reorientado a cumplir años (vivir) sin envejecer, manteniendo un excelente estado de salud hasta el límite biológico de nuestra especie, que intuimos no es mucho mayor de 130 años. La cuestión es si cumplir años sin envejecer es posible o no. Cuando uno mira a Brad Pitt (61 años) o Maribel Verdú (53 años), piensa que el tiempo no pasa por ellos, y que se mantienen extraordinariamente jóvenes. No obstante, el envejecimiento es muy heterogéneo entre personas, y también entre los órganos de una misma persona, e ignoro si todos los órganos de estos dos “mitos de la interpretación” se mantienen jóvenes, y también qué aspecto tendrán ellos dentro de 10 o 20 años. No obstante, en las últimas décadas se han ido descifrando los mecanismos biológicos del envejecimiento, que se han descrito magistralmente por Carlos López Otín, María Blasco y Manuel Serrano (todos ellos con estrecha relación con la Universidad Autónoma de Madrid o centros asociados como el IMDEA de Alimentación) (1). En su descripción, estos mecanismos son (por ahora) los 12 siguientes: la inestabilidad genómica, la alteración de los telómeros, las modificaciones epigenéticas, la pérdida de la proteostasis, la disminución de la macroautofagia, la senescencia celular, la disfunción mitocondrial, la disregulación de la respuesta a los nutrientes, el agotamiento de las células madre, la alteración de la comunicación intercelular, la inflamación crónica y la disbiosis (referida fundamentalmente al microbioma)(1).

Lo más importante es que actuando sobre estos mecanismos es teóricamente posiblemente evitar numerosas enfermedades (muchos investigadores

entienden que el envejecimiento es la causa de la mayoría de las enfermedades crónicas más importantes), y ello permitiría añadir vida a los años (mejorar la calidad de vida) y, probablemente, también años a la vida (alargar algo la vida). Sabemos que los estilos de vida saludables juegan un papel importante sobre los mecanismos del envejecimiento, previniendo muchas enfermedades, mejorando la calidad de vida y reduciendo la mortalidad (2-5); seguro que Brad y Maribel se cuidan, pero la mayoría de los que se cuidan no se mantienen tan bien como ellos. Por ello, también se ha pensado recurrir a medicamentos, y de hecho hay decenas de ellos que actúan sobre los mecanismos del envejecimiento. Un buen ejemplo es la metformina, un fármaco antidiabético muy utilizado, que actúa favorablemente sobre la estabilidad genómica, la desregulación del reconocimiento y respuesta a los nutrientes, la pérdida de la proteostasis, y la alteración de la comunicación intercelular) (6), lo que podría explicar por qué reduce la mortalidad en las personas con diabetes tipo 2 con independencia de su efecto controlando la glucemia (7,8). De hecho, ya se ha planteado un ensayo clínico, llamado TAME (9), para evaluar el efecto de la metformina sobre el envejecimiento, pero hay enormes dificultades financieras y reguladoras para llevarlo a cabo (10). Se estima que su coste sería de 45-50 millones de dólares, y además las agencias reguladoras (e.g., Food and Drug Administration) no consideran al envejecimiento como una enfermedad lo que ha dificultado su aprobación (11). Por ello, a corto y medio plazo no es probable que tengamos medios para que la mayoría de nosotros cumplamos años sin envejecer.

¿Qué opciones tenemos los que ya hemos cumplidos muchos años y se nos nota?

La primera sería rejuvenecer, como en la película (basada en un relato de F. Scott Fitzgerald) del *Curioso caso de Benjamin Button*, también protagonizada por Brad Pitt (¡qué curioso!) y la siempre espléndida Cate Blanchett. En ella, Benjamin nace con el aspecto de un viejo y va rejuveneciendo año a año a lo largo de su vida. Lograr esto empieza a ser teóricamente posible a través de la reprogramación celular. Sin embargo, solo se ha logrado de forma exitosa en unos pocos experimentos en animales y en modelos celulares humanos. Por ejemplo, la administración in vivo de tres de los factores de Yamanaka (OCT4, SOX2 y KLF4) a ratones envejecidos para reprogramar parcialmente sus células y recuperar un fenotipo más joven, logró duplicar la supervivencia y mejorar sus puntuaciones de fragilidad (12). Y algunos experimentos *in vitro* con fibroblastos humanos de 3 individuos (22 años, 94 años y 14 años con progeria) expuestos a

diversas combinaciones de fármacos (p. ej., ácido valproico, forskolina, butirato sódico, ácido fólico, ácido alfaacetoglutarico, etc.) revirtieron el efecto del envejecimiento sobre el patrón de expresión génica de las células (edad transcriptómica) en menos de una semana (13). Hay muchos investigadores trabajando en este campo, pero aún es pronto para saber en qué quedará esto, pues la reprogramación celular frente al envejecimiento puede aumentar el riesgo de tumores, y lo que se observa en modelos experimentales no siempre se replica en la vida real de las personas.

Envejecer de forma saludable

En definitiva, ¿cuál es la esperanza razonable que nos queda? Probablemente sea parecernos a Meryl Streep (75 años, ¡qué bien se movía al ritmo de las gaitas en San Sebastián el año pasado! (14)), Petra Martínez (80 años), Robert de Niro (81 años), Pepe Sacristán (87 años), María Galiana (89 años) y muchos de nuestros compañeros que sirven a la Universidad y a la sociedad como profesores eméritos. Son buenos ejemplos de “envejecimiento saludable”, pues han *mantenido la capacidad funcional que les permite hacer todo lo que es importante para ellos y les proporciona bienestar en la vejez*. El tiempo pasa por ellos, se les nota, no diremos que son jóvenes (de hecho, todos pensamos que son gente mayor), pero logran hacer (y vivir) casi todas las cosas que les importan. Obviamente, atienden a sus propias necesidades básicas (lavarse, vestirse, comer de forma independiente), manejan su propia casa (empezando por su dinero), atienden y cuidan a los que aman, y participan de forma activa en mil tareas en la sociedad, incluyendo de forma notable su ocupación habitual, ya sea la interpretación, la docencia, la investigación, la literatura, etc. Es casi seguro que sus capacidades físicas y mentales se ha reducido en las últimas décadas, y que en algunos casos requieren ayudas externas (audífonos, gafas, medicamentos para controlar el dolor de la artrosis antes de hacer ejercicio), pero logran mantener una buena capacidad funcional, que es lo relevante. Además, como la mayoría de las personas inteligentes van ajustando sus expectativas a lo largo de los años y, cuando se comparan con otros de la misma edad, perciben que su salud y calidad de vida son muy buenas. Seguro que saben que la alternativa real a la vida que tienen a su edad es prácticamente siempre peor.

Todos ellos, como las familias felices en la primera frase de Ana Karenina, se parecen mucho pues comparten cuatro cosas básicas:

- a) Probablemente la mayoría de ellos padecen algunas enfermedades crónicas (e.g., hipertensión, dislipemia, cardiopatía isquémica, artrosis,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pues me consta que algunos han fumado durante muchos años), pero las tienen controladas siguiendo rigurosamente las pautas de vida y tomando los medicamentos que les prescriben sus médicos. Así, y vacunándose de los que procede (habitualmente frente al neumococo, herpes zoster, gripe y Covid-19), evitan descompensaciones de sus enfermedades. *Es importante destacar que se puede envejecer saludablemente, pues se mantiene la capacidad funcional, al mismo tiempo que se convive con algunas enfermedades crónicas razonablemente bien controladas.*

- b) Mantienen una buena función física, especialmente en las piernas, para lo que hacen ejercicio casi a diario. Tanto una representación teatral con un papel protagonista, como una o dos clases seguidas de 50 minutos en las que uno se esfuerza en mantener la atención de los estudiantes, requieren una buena forma física.
- c) Mantienen una buena función cognitiva; no es nada fácil aprenderse largos textos para representar obras de teatro ni impartir una clase bien hilada sin leer diapositivas, y solo usándolas como una muleta o guion, basado en imágenes y sin exceso de texto (las dichas diapositivas cargadas de “bullets”)
- d) Cierta fortaleza de ánimo y optimismo, no necesariamente libre de cierta ansiedad, melancolía o tristeza que, sin embargo, pueden manejar.

¿Cómo hemos contribuido a conocer las claves del envejecimiento saludable?

En nuestro grupo hemos dedicado los últimos 20 años a identificar los determinantes conductuales del envejecimiento saludable (y su contrario, el síndrome de fragilidad, las limitaciones funcionales de las piernas, y la muerte prematura) en personas mayores, e identificar sus mecanismos biológicos (hipertensión arterial, dolor crónico, contaminantes atmosféricos, metales pesados, inflamación crónica, estrés oxidativo, factores proteómicos y metabolómicos, etc.). Y entre los factores conductuales, nos hemos centrado principalmente en la nutrición, la actividad física y el sueño. Creo que hemos liderado en Europa y probablemente también en el mundo la identificación de los factores alimentarios y nutricionales que reducen el riesgo de fragilidad y de deterioro de la función de las piernas, y los nuevos proyectos que estamos consiguiendo nos colocarán en pocos años en una posición similar en el caso de del efecto de la actividad física o de los patrones integrados de distintos estilos

de vida. Es un camino que empezó hace más de 30 años cuando nuestro foco, trabajando mano a mano con José Ramón Banegas, era la enfermedad cardiovascular, que hemos ido reorientando hacia el envejecimiento saludable (la enfermedad cardiovascular es una causa muy importante de envejecimiento no saludable (3,15)) y más recientemente también hacia la malnutrición y la multimorbilidad. La malnutrición es un síndrome geriátrico de primera magnitud en las últimas etapas de la vida, y la multimorbilidad (la coexistencia de varias enfermedades) es la forma habitual de manifestarse la enfermedad en las personas mayores, y sirve también de indicador de envejecimiento acelerado.

Ello ha sido posible gracias a la labor de todos y, sobre todo, porque todos hemos trabajado juntos; cada uno de nosotros mantiene su personalidad científica propia, y lidera sus propios proyectos, pero establece sinergias importantes con el resto del grupo. Nada de lo logrado hubiera sido posible sin el esfuerzo y la enorme calidad del trabajo de José Ramón Banegas, Piar Guallar, Auxiliadora Graciani, Esther López, Luz León, Juan Donado, Arthur Mesas, Esther García Esquinas, Alberto Lana, David Martínez, Mercedes Sotos, Ellen Struijk, Félix Caballero, Rosario Ortolá, Verónica Cabanas, Humberto Yévenes y Adrián Carballo, entre otros muchos que a lo largo de los años han formado el grupo. Pero tampoco lo hemos hecho solos. Siempre hemos buscado colaborar (e incluso algunas veces) competir con los mejores. Estos incluyen grupos de universidades como Harvard, Columbia, Johns Hopkins, University College London-UCL, Oxford o el Instituto Karolinska, pero también grupos españoles líderes en este campo a nivel mundial como el del Dr. Rodríguez Mañas, aquí cerca en el Hospital de Getafe, o los de José Viña y Andrés Moya, en Valencia, el de José Luis Ayuso en la UAM, Antonio Buño en el Hospital La Paz, Marina Pollán y Beatriz Pérez en el Instituto de Salud Carlos III, y varios de los grupos del IMDEA-Alimentación en Madrid.

Para avanzar en el conocimiento en nuestro campo, hemos desarrollado algunas infraestructuras de investigación: nuestras cohortes de base poblacional. Nosotros no podemos mostrar un gran microscopio, una sala llena de secuenciadores genómicos, o un laboratorio de alta seguridad biológica. Nuestras infraestructuras, nuestras cohortes, están formadas por miles de personas que están en sus casas, y que amablemente aceptan participar en nuestra investigación, lo que supone además de proporcionarnos muestras biológicas (sangre, orina, heces, uñas), dedicar de 5 a 7 horas en varios días seguidos a responder muchos cuestionarios y someterse a largos exámenes físicos. Muchos de ellos continúan actualizando esta información a lo largo de un buen número de años.

Es curioso que se pueda nombrar a los héroes fallecidos en diferentes guerras (me vienen a la cabeza los fallecidos en Vietnam en el famoso monumento de Washington, los fallecidos por COVID-19 en la portada del NY Times, o los caídos en las guerras mundiales en muchas iglesias del Reino Unido), pero no sea posible mencionar los nombres ni mostrar imágenes de los que participan en nuestros estudios, por motivos razonables derivados de la protección de datos personales. Ello no impide, sin embargo, hacer público nuestro inmenso agradecimiento por su generosidad.

Hemos logrado establecer tres cohortes de personas mayores en los últimos 20 años: la cohorte UAM (16) y las cohortes Seniors-ENRICA-1 (17,18) y Seniors ENRICA-2 (19), y las dos últimas se mantiene aún en seguimiento. Para testar la consistencia de los resultados, medir efectos progresivamente más pequeños, y evaluarlos en grupos concretos de sujetos (medicina y salud pública de precisión), en algunos casos hemos analizados conjuntamente los datos de nuestras cohortes (20) o los hemos combinados con los de otras, como el estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable (21), las cohortes Edad con Salud y Exernet (22), la cohorte SNAC-K en Estocolmo (23), el estudio de las tres ciudades en Burdeos y el de los Agricultores franceses (24), la cohorte Whitehall-2 en el Reino Unido y la cohorte HAPPIE en la república Checa y Polonia (25, 26), o incluso 16 cohortes más a través de todo el mundo (27). A menudo en nuestro campo, la investigación ha de ser muy colaborativa o no puede ser. Por ello, colaboramos con frecuencia con investigadores experimentales de laboratorio que hacen determinaciones sofisticadas y proponen hipótesis mecanicistas (28,29). Todo ello, nos introdujo hace años en el campo de la epidemiología de sistemas o epidemiología integradora, que proporciona una visión holística de los determinantes del envejecimiento saludable a todos los niveles, desde los sociales, a los psicológicos y los biológicos, y en éstos desde el nivel tisular al molecular. Una vez establecidas nuestras infraestructuras, podemos testar muchas hipótesis en un tiempo razonable sin necesidad de hacer un experimento independiente para cada una de ellas, a diferencia de lo que ocurre en otros campos de la ciencia. De hecho, solo trabajando con nuestras cohortes hemos testado más de 200 hipótesis, cuyos resultados se han publicado en otros tantos artículos científicos, en los últimos 15 años. Ello nos ha permitido obtener una visión global de los determinantes de envejecimiento saludable, que resulta operativo pues se puede traducir tanto a consejos individuales en la clínica como a políticas de salud pública.

Una visión reducida de este marco conceptual se presenta en la figura 1, en la que solo se recogen variables principalmente conductuales, y por ello las más

“accionables”. Además del buen control de las enfermedades crónicas, la actividad física, buenos niveles de los otros factores de riesgo cardiovascular, así como una buena red y apoyo social, la ausencia de soledad y sentimientos positivos (gratitud, afecto a los demás, optimismo) son factores claves para un envejecimiento saludable (30,31). No fumar (y no haber fumado) son un requisito, así como una buena dieta, que facilite el mantenimiento de la masa y fuerza muscular y otros determinantes de la capacidad funcional. Cada día hay más evidencias de que alguna ocupación (no necesariamente laboral), con especial foco en la actividad cognitiva, es importante. Por último, vivir bien cuesta dinero, y desgraciadamente, las personas adultas mayores de menor nivel socioeconómico tienen peor salud y envejecen más rápido (27,32,33). A continuación, resumiremos algunas evidencias clave sobre el papel de la actividad física y la dieta, porque hemos generado más conocimiento sobre ellas, tienen efectos muy sinérgicos, y se puede actuar sobre ellas con relativa facilidad; desgraciadamente las evidencias sobre la efectividad de las intervenciones sobre los determinantes sociales y psicológicos del envejecimiento saludable son menores.

La actividad física y la dieta adecuados para el envejecimiento saludable.

Mantener un buen nivel de actividad física es la medida aislada que probablemente tiene mayor efecto sobre el envejecimiento saludable. Nunca es tarde para reemplazar algo de tiempo en sedentarismo por actividad, y cualquier actividad, por pequeña que sea, cuenta pues produce beneficios de salud. La actividad física reduce el riesgo de fragilidad (34) y de dolor (35), y según ha mostrado ampliamente el grupo dónde trabajo, disminuye el exceso de mortalidad derivado de la morbilidad (36), la discapacidad (37) o la polifarmacia (38). En los adultos mayores, el foco debe ponerse en la cantidad total de actividad física realizada más que en su intensidad (pues a menudo tienen limitaciones físicas relevantes). También el foco debe ponerse en la actividad y no tanto en el sedentarismo, pues se pueden pasar muchas horas sentado o tumbado sin que eso dañe la salud de manera sustancial si se realiza suficiente actividad física (39). La actividad física más segura y cómoda es caminar. En contra de lo publicitado en muchos sitios, no es necesario dar 10.000 pasos cada día para obtener beneficios de salud. La mortalidad se reduce a partir de los 3.000 pasos por día (los que tengan un reloj digital, se darán cuenta de que uno los hace casi sin darse cuenta andando por casa en una vida normal) y los

máximos beneficios se obtienen con 7.000-8.000 pasos. Basta sumar los de casa con los realizados en una hora de paseo a ritmo normal por la calle (aproximadamente 5.000 pasos) para obtener el máximo beneficio sobre la mortalidad (40). Si se camina a paso ligero el beneficio puede ser algo mayor que si se hace despacio (y además se acaba antes de andar), pero es mucho más importante el número total de pasos que la velocidad a la que se dan (40).

No basta, sin embargo, con caminar para lograr el envejecimiento saludable. Se deben también hacer ejercicios que fortalezcan los huesos y músculos, y mejoren el equilibrio, dos o tres veces a la semana. Pero no es imprescindible ir al gimnasio. Hay excelentes materiales (videos, apps...) que explican cómo hacer estos ejercicios en casa, sin riesgo de lesiones, y de forma cómoda. La mayoría de la gente pueden hacer una batería de estos ejercicios en menos de 45 minutos. Probablemente los mejores materiales son los del programa VIVIFRAIL, desarrollados y muy bien evaluados por investigadores españoles, que son de acceso gratuito. VIVIFRAIL incluye ejercicios adaptados a una amplia variedad de capacidades físicas, por lo que todos los adultos mayores pueden encontrar el adecuado para ellos (41).

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) publicó hace dos años las primeras recomendaciones dietéticas saludables y sostenibles para la población española (4), que se basaron en un informe técnico coordinado por Esther López (5), también miembro del grupo en el que trabajo. Todas las recomendaciones, basadas principalmente en el patrón de dieta mediterránea, son aplicables a los adultos mayores, y un papel clave de nuestro grupo ha sido mostrar que este patrón alimentario (así como otros propios de nuestro país, como el Patrón de Dieta Atlántica), son favorables para el envejecimiento saludable (25,26,42,43). Un patrón dietético que promueva el envejecimiento saludable debe ser rico en frutas y verduras, cereales enteros, y legumbres, con un consumo moderado de carnes blancas y pescado, huevos y derivados lácteos, y que utilice como grasa culinaria principalmente el aceite de oliva (en especial el virgen-extra) o en su defecto otros aceites sanos (e.g., colza, girasol alto oleico). Junto a ello, el aspecto clave en las personas mayores es garantizar una ingesta diaria de proteínas (aproximadamente 1,2 g/kg/día) que debe elevarse en fases de enfermedad aguda, fiebre, o cuando se tienen heridas que requieran cicatrización (44,45). Con los años se pierde poco a poco el apetito, por lo que hay que estar atento a ingerir suficientes proteínas. Es útil estudiar la composición de los alimentos para ver si en la dieta habitual se ingieren suficientes y, si no, complementarla con alimentos ricos en ellas (legumbres, derivados lácteos, frutos secos). Hemos observado recientemente que incluso en

las personas mayores con insuficiencia renal leve o moderada una ingesta proteica relativamente alta se asocia a menor mortalidad (23). También hemos liderado la investigación mostrando que las proteínas de origen vegetal (e.g., legumbres, cereales) son más beneficiosas que las de origen animal (46,47) y que las dietas de calidad basadas en vegetales (no necesariamente vegetarianas) promueven el envejecimiento saludable. Por cierto, consumir a menudo legumbres en forma de nuestros platos tradicionales, como el cocido madrileño o la fabada asturiana, que incluyen sus “sacramentos” (pequeñas cantidades de chorizo, morcilla, tocino, morcillo, etc.) no tiene ningún efecto negativo sobre el envejecimiento saludable y contribuye a una buena ingesta de proteínas (48).

También investigadores de nuestro grupo han liderado las primeras investigaciones que mostraron que una mayor ingesta de alimentos ultraprocesados (AUP) (e.g., alimentos envasados con numerosos aditivos, con especial énfasis en los precocinados y listos para comer) aumentan el riesgo de fragilidad y muerte (49,50). Sin embargo, hay que ser prudente en el consejo, pues algunos AUP tienen ventajas prácticas que no se pueden obviar: son muy palatables, se pueden conservar durante semanas, a menudo tienen precios moderados, y evitan tener que cocinar o se preparan rápidamente. Además, son alimentos muy heterogéneos, y estamos aun aprendiendo a conocer cuáles son los mejores y los peores, y qué técnicas de procesamiento industrial pueden ser las más nocivas. De hecho, hay AUP saludables, como el pan integral de molde, los yogures o el café soluble, por citar solo unos ejemplos. Por ello, parece sensato de momento seguir recomendando el consumo de alimentos frescos (cuando sea posible), reducir algo los AUP y, si estos se consumen, elegir los de mejor composición nutricional (que no tengan muchas grasas saturadas, sal o azúcar), pues ello seguro que reduce algo su impacto nocivo sobre la salud.

No hay que tener “miedo a los fritos”. Si el aceite de oliva es saludable, ¿cómo no lo van a ser los alimentos fritos en dicho aceite? De hecho, el sofrito es característico de la dieta mediterránea. Hemos mostrado que un mayor consumo de alimentos fritos en aceite de oliva (versus no fritos) no aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (51) o ictus (52), y además favorece el envejecimiento saludable al reducir la acumulación de daños de salud (53). Sin embargo, es clave una buena técnica de fritura, a alta temperatura durante muy poco tiempo, y escurriendo el aceite sobrante para limitar el riesgo de obesidad.

Es cierto que el consumo de pequeñas cantidades de vino durante las comidas es característico de la dieta mediterránea tradicional. Por otro lado, el efecto de un poco de vino sobre la salud es aún controvertido, pero ya que se trata solo de pequeñas cantidades sus beneficios o perjuicios, de existir, serán pequeños o

irrelevantes en la inmensa mayoría de las personas. No obstante, la gente debe saber que: a) para beneficiarse de una dieta saludable no es necesario consumir alcohol (4); b) que las personas mayores con menor nivel socioeconómico y mayor carga de enfermedad aumentan su mortalidad incluso con cantidades muy bajas de alcohol (54); y c) que existe una relación dosis-respuesta positiva entre el consumo de alcohol y numerosas enfermedades crónicas (en especial el cáncer) y la mortalidad por el conjunto de ellas, que hace que su riesgo empiece a aumentar casi desde la primera gota (55). Por ello, nunca debe promoverse el consumo de alcohol, ni siquiera en pequeñas cantidades.

También hay muchas evidencias de que el café y el té puede formar parte de una dieta saludable en las personas mayores (2, 56). Obviamente las que no lo toleren bien (se les acelere mucho el pulso, se desvelen, les produzca ardor de estómago...) pueden reducir o evitar su consumo.

Por último, una forma práctica de trasladar las recomendaciones alimentarias a nuestra vida diaria es organizar las dos comidas principales de cada día de acuerdo al “plato saludable”, desarrollado en el Departamento de Nutrición de la Universidad de Harvard, y adoptado recientemente por AESAN (2,4). Tanto en la comida del mediodía como en la cena, aproximadamente la mitad de los alimentos consumidos deben ser frutas y verduras, un cuarto de ellos cereales integrales (recordemos de además de aportar fibra son una buena fuente de proteínas), y el otro cuarto fuentes saludables de proteínas, en especial legumbres, pescados (alternar el blanco y el azul) y carnes blancas. Las carnes rojas deben consumirse solo pocas veces al mes. Muchos días en la cafetería de la Facultad de Medicina mi comida la forma una ensalada verde y un plato de legumbres (potaje de garbanzos con bacalao, lentejas con chorizo, judías pintas con arroz y longaniza, ...) que acompaño con una barrita de pan integral. De postre, siempre fruta.

Un aspecto poco explorado hasta ahora ha sido el papel de las diferentes técnicas de cocinado sobre la salud; ya hemos defendido el papel de la fritura, pero en el grupo también hemos evaluado diferentes técnicas culinarias. Desarrollamos y validamos una historia dietética que, a diferencia de la mayoría de los instrumentos usados en otros estudios para valorar el consumo de alimentos, también recoge la técnica de cocción (57). Ello nos ha permitido comprobar que un patrón culinario tradicional con predominio de técnicas como hervir y saltear, poner en salmuera, freír, rebozar y guisar con sofritos se asocia a mejores marcadores de riesgo cardiometabólico (58).

Hace ya muchos años que nos interesa el efecto conjunto de diferentes estilos de vida con la esperanza de obtener efectos sinérgicos entre todos ellos. Al principio, elaboramos escalas de vida saludable donde se iban sumando cada uno de dichos estilos de vida (no fumar, comer sano, hacer actividad física, buena cantidad y calidad del sueño, limitar el sedentarismo), pero más recientemente investigadores en el grupo han desarrollado instrumentos que resumen el estilo de vida mediterráneo, como el MEDLIFE. Nuestra dieta tradicional forma parte de una tradición cultural, que incluye además de los propios alimentos, algunos hábitos alimentarios, cierta actividad física (individual y en grupo), patrones de sueño (incluyendo la siesta) y relaciones sociales. Hemos observado que una mayor adherencia a este estilo de vida, valorado con MEDLIFE, se asocia a menor riesgo cardiometabólico, fragilidad y muerte en España (59,60). Y hemos obtenido resultados en la misma dirección en población británica (61), lo que sugiere que adaptaciones razonables de nuestro estilo de vida a otros contextos climáticos y sociales también puede ser saludables.

A modo de conclusión

En los últimos 25 años la ciencia nos ha hecho abandonar falsas creencias (e.g., el aceite de girasol es mejor que el de oliva), descubrir nuevas cosas (no hace falta machacarse con mucha actividad física de alta intensidad para envejecer bien, pero no basta con el ejercicio aeróbico), y también confirmar algunas ideas casi ancestrales basadas en la experiencia y el buen sentido para promover nuestra salud (62):

Vida honesta, y arreglada,
hacer muy pocos remedios
y poner todos los medios
de no alterarse por nada.
La comida moderada,
ejercicio y diversión,
no tener aprehensión,
salir al campo algún rato,
poco encierro, mucho trato,
y continua ocupación.

La ciencia da razón de nuestras experiencias, y nos orienta sobre cómo transformarlas en nuestro beneficio. Además, también muestra que nuestros predecesores no siempre estaban en lo cierto ni tampoco equivocados; ello es un estímulo para seguir haciendo ciencia porque ésta muestra que, hasta cierto punto, el conocimiento siempre es provisional.

Fernando Rodríguez Artalejo

Catedrático y director del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid

Investigador asociado al CIBER de Epidemiología y Salud Pública y al IMDEA-Alimentación

Referencias

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186: 243-278.
2. Department of Nutrition at the Harvard T.H. Chan School of Public Health. Healthy Living Guide 2023/24. Disponible en: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/wpcontent/uploads/2024/01/HLGuide2023-2024.pdf>
3. Kumar M, Orkaby A, Tighe C, et al. Life's Essential 8: Optimizing Health in Older Adults. *JACC Adv*. 2023;2(7):100560.
4. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS SALUDABLES Y SOSTENIBLES, complementadas con recomendaciones de actividad física para la población española. 2022. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subseccion/recomendaciones_dieteticas.htm
5. López García E (Coordinadora), Bretón Lesmes I, Díaz Perales, et al. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre recomendaciones dietéticas sostenibles y recomendaciones de actividad física para la población española. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_risgos/informes_comite/INFORME_RECOMENDACIONES_DIETETICAS.pdf
6. Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. *Cell Metab*. 2020; 32:15-30.
7. Campbell, J.M., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., Lisy, K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 40: 31-44.
8. Zhang B, Cao Y, Qu Z, Sun Y, Tian X. The impact of metformin on mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Endocrine* 2024. Aug 27. doi: 10.1007/s12020-024-04012-x.
9. The TAME Trial. Disponible en: <https://www.afar.org/tame-trial>.
10. Rodríguez Artalejo A. Pendiendo de un hilo. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2024. En prensa.
11. Rolland Y, Sierra F, Ferrucci L. et al. Challenges in developing Geroscience trials. *Nat Commun*. 2023; 14: 5038.
12. Macip CC, Hasan R, Hoznek V, et al. Gene Therapy-Mediated Partial Reprogramming Extends Lifespan and Reverses Age-Related Changes in Aged Mice. *Cell Reprogram*. 2024; 26: 24-32.
13. Yang JH, Petty CA, Dixon-McDougall T, et al. Chemically induced reprogramming to reverse cellular aging. *Aging* 2023; 15: 5966-5989.
14. Meryl Streep bailaba al son de las gaitas... Accesible en: https://www.google.com/search?q=Merryl+streep+en+san+sebastia%C3%A1n+bailando&rlz=1C1GCEU_esES1025ES1025&oq=Merryl+streep+en+san+sebastia%C3%A1n+bailando&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIICAEQIRgKKGABMgkIAhAhGAoYoAHSAXoxNjczOGowajE1qAIIsAIB&sourceid=chrome&ie=UTF-8#fpstate=ive&vld=cid:61aaa7cf,vid:Ex-lTYQRmCk,st:0
15. Graciani A, García-Esquinas E, López-García E et al. Ideal Cardiovascular Health and Risk of Frailty in Older Adults *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(3):239-45.
16. López-García E, Faubel R, Guallar-Castillón P, et al. Self-reported sleep duration and hypertension in older Spanish adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(4):663-8.
17. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. Rationale and methods of the study on nutrition and cardiovascular risk in Spain (ENRICA). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(10):876-82.

18. Carballo-Casla A, García-Esquinas E, Banegas JR, et al. Fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and risk of pain: the Seniors-ENRICA-1 cohort. *Clin Nutr* 2022;41(11):2587-2595.
19. Sotos-Prieto M, Maroto-Rodríguez J, Ortolá R, et al. Association between a Mediterranean lifestyle and growth differentiation factor 15: The seniors ENRICA-2 cohort. *Free Radic Biol Med*. 2023;195:192-198.
20. Carballo-Casla A, Sotos-Prieto M, García-Esquinas E, et al. Animal and vegetable protein intake and malnutrition in older adults: a multicohort study. *J Nutr Health Aging*. 2024; 28(1): 100002.
21. García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz LM, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(4):847-55.
22. García-Esquinas E, Ortolá R, Gine-Vázquez I, et al. Changes in Health Behaviors, Mental and Physical Health among Older Adults under Severe Lockdown Restrictions during the COVID-19 Pandemic in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13):7067.
23. Carballo-Casla A, Avesani CM, Beridze G, et al. Protein Intake and Mortality in Older Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open (IF: 8.48; Q1)*. 2024 Aug 1;7(8):e2426577.
24. García-Esquinas E, Rahi B, Peres K, et al. Consumption of fruit and vegetables and risk of frailty: a dose-response analysis of 3 prospective cohorts of community-dwelling older adults. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104(1): 132-42.
25. Carballo-Casla A, Stefler D, Ortolá R, et al. The Southern European Atlantic diet and all-cause and cause-specific mortality: a European multicohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2024; 31(3): 358-367.
26. Carballo-Casla A, Stefler D, Ortolá R, et al. The Southern European Atlantic diet and depression risk: a European multicohort study. *Mol Psychiatry*. 2023;28(8):3475-3483.
27. Wu YT, Daskalopoulou C, Muniz Terrera G, et al. ATHLOS consortium. Education and wealth inequalities in healthy ageing in eight harmonised cohorts in the ATHLOS consortium: a population-based study. *Lancet Public Health*. 2020;5(7):e386-e394.
28. Delgado-Velandia M, Gonzalez-Marrachelli V, Domingo-Relloso A, et al. Healthy lifestyle, metabolomics and incident type 2 diabetes in a population-based cohort from Spain. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2022 Jan 27;19(1):8.
29. El Assar M, Angulo J, Carnicero JA. Association between telomere length, frailty and death in older adults. *Geroscience*. 2021;43(2):1015-1027.
30. Caballero FF, Lana A, Struijk EA, Arias-Fernández L, et al. Multimorbidity Patterns in Older Adults: the Role of Social Variables and Lifestyle Behaviors. *Gerontology*. 2023;69(6):716-727.
31. León-González R, Rodríguez-Artalejo F, Ortolá R, et al. Social Network and Risk of Poor Sleep Outcomes in Older Adults: Results from a Spanish Prospective Cohort Study. *Nat Sci Sleep*. 2021 Mar 17;13:399-409.
32. Pérez-Hernández B, García-Esquinas E, Graciani A, et al. Social Inequalities in Cardiovascular Risk Factors Among Older Adults in Spain: The Seniors-ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(3):145-154.
33. García-Esquinas E, Pérez-Hernández B, Guallar-Castillón P, et al. Housing conditions and limitations in physical function among older adults. *J Epidemiol Community Health*. 2016; 70(10): 954-60.
34. Fung TT, Lee IM, Struijk E, et al. Physical Activity and Risk of Frailty in U.S. Women 60 Yr and Older. *Med Sci Sports Exerc*. 2023 Feb 1;55(2):273-280.
35. Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, Graciani A, et al. Pain Characteristics, Cardiovascular Risk Factors, and Cardiovascular Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(1):204-213.

36. Martínez-Gómez D, Guallar-Castillon P, García-Esquinas E, et al. Physical Activity and the Effect of Multimorbidity on All-Cause Mortality in Older Adults. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(3): 376-382.
37. Martínez-Gómez D, Guallar-Castillón P, Higuera-Fresnillo S, et al. Physical Activity Attenuates Total and Cardiovascular Mortality Associated With Physical Disability: A National Cohort of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(2):240-247.
38. Martínez-Gómez D, Guallar-Castillón P, Higuera-Fresnillo S, et al. A healthy lifestyle attenuates the effect of polypharmacy on total and cardiovascular mortality: a national prospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):12615.
39. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet.* 2016;388(10051):1302-10.
40. Stens NA, Bakker EA, Mañas A, et al. Relationship of Daily Step Counts to All-Cause Mortality and Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(15): 1483-1494.
41. Proyecto VIVIFRAIL. Accesible en: <https://vivifrail.com/es/inicio/>
42. Poursalehi D, Lotfi K, Saneei P. Adherence to the Mediterranean diet and risk of frailty and pre-frailty in elderly adults: A systematic review and dose-response meta-analysis with GRADE assessment. *Ageing Res Rev.* 2023;87:101903.
43. Lopez-Garcia E, Hagan KA, Fung TT, et al. Mediterranean diet and risk of frailty syndrome among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(5):763-771.
44. Sandoval-Insausti H, Pérez-Tasigchana RF, López-García E, et al. Protein Intake and Risk of Falls: A Prospective Analysis in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(2):329-335.
45. Carballo-Casla A, Ortolá R, Calderón-Larrañaga A. Protein intake and healthy aging: sooner rather than later? *Am J Clin Nutr.* 2024;119(2):253-254.
46. Struijk EA, Fung TT, Rodríguez-Artalejo F, et al. Protein intake and risk of frailty among older women in the Nurses' Health Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(3):1752-1761.
47. Ortolá R, Struijk EA, García-Esquinas E, et al. Changes in Dietary Intake of Animal and Vegetable Protein and Unhealthy Aging. *Am J Med.* 2020;133(2):231-239.e7.
48. Caballero FF, Ballesteros JM, García-Esquinas E, et al. Are legume-based recipes an appropriate source of nutrients for healthy ageing? A prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2020;124(9):943-951.
49. Sandoval-Insausti H, Blanco-Rojo R, Graciani A, López-García E, et al. Ultra-processed Food Consumption and Incident Frailty: A Prospective Cohort Study of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(6):1126-1133.
50. Blanco-Rojo R, Sandoval-Insausti H, López-García E, et al. Consumption of Ultra-Processed Foods and Mortality: A National Prospective Cohort in Spain. *Mayo Clin Proc.* 2019 Nov;94(11):2178-2188.
51. Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of fried foods and risk of coronary heart disease: Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *BMJ.* 2012 Jan 23;344:e363.
52. Rey-García J, Guallar-Castillón P, Donat-Vargas C, et al. Fried-Food Consumption Does Not Increase the Risk of Stroke in the Spanish Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *J Nutr.* 2020;150(12):3241-3248.
53. Carballo-Casla A, García-Esquinas E, Lopez-Garcia E, et al. Consumption of food fried in olive oil and unhealthy aging in a Mediterranean country. *Clin Nutr.* 2021; 40(1): 277-285.
54. Ortolá R, Sotos-Prieto M, García-Esquinas E, et al. Alcohol Consumption Patterns and Mortality Among Older Adults With Health-Related or Socioeconomic Risk Factors. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(8): e2424495.

55. Ortolá R, García-Esquinas E, López-García E, et al. Alcohol consumption and all-cause mortality in older adults in Spain: an analysis accounting for the main methodological issues. *Addiction*. 2019;114(1):59-68.
56. Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. *J Agric Food Chem*. 2018;66(21):5257-5263.
57. Guallar-Castillón P, Sagardui-Villamor J, Balboa-Castillo T, et al. Validity and reproducibility of a Spanish dietary history. *PLoS One*. 2014;9(1):e86074.
58. Moreno-Franco B, Rodríguez-Ayala M, Donat-Vargas C, et al. Association of Cooking Patterns with Inflammatory and Cardio-Metabolic Risk Biomarkers. *Nutrients*. 2021;13(2):63.
59. Maroto-Rodríguez J, Delgado-Velandia M, Ortolá R, et al. A Mediterranean Lifestyle and Frailty Incidence in Older Adults: The Seniors-ENRICA-1 Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(9):1845-1852.
60. Sotos-Prieto M, Ortolá R, Ruiz-Canela M, et al. Association between the Mediterranean lifestyle, metabolic syndrome and mortality: a whole-country cohort in Spain. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):5.
61. Maroto-Rodríguez J, Delgado-Velandia M, Ortolá R, et al. Association of a Mediterranean Lifestyle With All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Prospective Study from the UK Biobank. *Mayo Clin Proc*. 2024;99(4):551-563.
62. Letamendi J. Consejos para una vida sana (posiblemente tomada de una poesía previa de Francisco Gregorio Salas). Accesible en: <https://medymel.blogspot.com/2009/03/jose-de-letamendi-un-idolo-caido.html>

Anexo

Figura 1. Determinantes conductuales y sociales del envejecimiento saludable. El tamaño de las flechas refleja aproximadamente la importancia de cada uno de sus componentes.



