

MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS AL ENVEJECER

Teresa Requena¹ y Mónica De la Fuente²

¹Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos, Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM), Madrid.

²Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología (Unidad de Fisiología Animal). Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

La microbiota autóctona, y especialmente la intestinal, es fundamental para el desarrollo y el adecuado estado funcional de nuestros sistemas homeostáticos, el nervioso, el endocrino y el inmunitario, con los que establece una comunicación bidireccional. Así, la microbiota intestinal resulta imprescindible para el mantenimiento de la salud de cada individuo a lo largo de la vida, y de forma importante en el proceso de envejecimiento; esto es, desde la edad adulta hasta la muerte. Al envejecer dicha microbiota se modifica, perdiéndose diversidad y predominando microorganismos generadores de inflamación y oxidación (disbiosis), lo que se relaciona con el estrés oxidativo e inflamatorio que subyace a una mayor velocidad de envejecimiento y la consecuente morbilidad y mortalidad. Muchos factores de estilo de vida inciden en la modulación de esa disbiosis, siendo la dieta uno de los más claramente implicados en el desequilibrio microbiano al envejecer. Dada la necesidad de reponer la diversidad y el adecuado equilibrio de la microbiota, los probióticos y los prebióticos resultan fundamentales para conseguir tener una mejor salud en el envejecimiento. Así, aunque todavía queda mucho por investigar, ya hay estudios que demuestran la eficacia de determinados probióticos en el envejecimiento saludable. Pueden intervenir reponiendo desequilibrios de la microbiota, pero además sirven en el control y prevención de una serie de enfermedades, al conseguir un mejor funcionamiento de los sistemas homeostáticos.

INTRODUCCIÓN

La población anciana está aumentando en los países desarrollados, de manera que en ellos la pirámide demográfica es ya de tipo “regresivo”, esto es, con más adultos y mayores que niños y adolescentes. Dado que al envejecer tiene lugar un deterioro de las funciones fisiológicas, especialmente las que llevan a cabo los sistemas reguladores (el nervioso, endocrino e inmunitario), el mantenimiento de la homeostasis y consecuentemente de la salud resulta más difícil, lo que supone un mayor riesgo de morbilidad para esta extensa población de mayores. Centrándonos en el trato digestivo, al envejecer aparecen mayores dificultades en las capacidades de motilidad, secreción, digestión y absorción, lo que conlleva un peor estado nutricional. Además, otros factores tanto fisiológicos como socioeconómicos hacen que en ese grupo poblacional haya muchas limitaciones dietéticas con reducción en la cantidad y, sobre todo, variedad de alimentos, especialmente los que contienen fibra. Todo ello puede contribuir a los cambios en la microbiota intestinal que se asocian al envejecimiento, ya que el estilo de vida y, particularmente, la dieta son los factores que más influyen en el perfil microbiano intestinal (1-5).

Puesto que el mantenimiento de la salud viene condicionado por el adecuado estado funcional de los sistemas homeostáticos y de su comunicación, y la microbiota intestinal interacciona con cada uno de esos sistemas, el papel de la microbiota autóctona para conseguir un estado saludable, es evidente (6). Esa interacción de la microbiota con el sistema inmunitario y con el nervioso se establece desde el principio de nuestra vida, y permite que tales sistemas tengan un desarrollo y funcionamiento adecuados (7-11). En el marco de ese dialogo, el sistema inmunitario también aprende a defendernos de los microorganismos potencialmente patógenos y a tolerar los que componen la microbiota autóctona; todo ello en un contexto de control de la inflamación y la modulación de las respuestas inmunitarias reguladoras (11,12). Al envejecer se modifica la composición, diversidad y funcionalidad microbiana (1,3,5,13,14), como también lo hace la de las células inmunitarias, proceso denominado inmunosenescencia (15,16). Conjuntamente se van dando toda una serie de cambios en el sistema endocrino y en el nervioso, y en todos ellos subyace un estrés oxidativo e inflamatorio que aumenta con el envejecimiento (17). Las interacciones de la microbiota con el sistema nervioso, endocrino e inmunitario son bidireccionales, por lo que las modificaciones que experimentan al envejecer tanto

estos sistemas homeostáticos como los componentes de la microbiota, repercuten en el resto del organismo. Esto explica la mayor morbilidad de la vejez, pero hace difícil saber qué alteraciones son las principalmente responsables de la misma y donde se inician.

Dada la heterogeneidad del proceso de envejecimiento, en los cambios fisiológicos de cada individuo interviene más que la edad cronológica, su edad biológica, esto es, la velocidad a la que se lleva a cabo el proceso de envejecimiento (16). Así, la edad biológica, al igual que el estado de fragilidad, van a condicionar la diversidad de microbiota intestinal, en una correlación negativa (18). Actualmente, se sugiere que la microbiota intestinal podría ser una herramienta de diagnóstico que caracterice el estado de salud en el envejecimiento y, más importante, podría ser una diana de intervención para promocionar un envejecimiento saludable mediante modulación de su composición y de sus funciones. En este marco se puede considerar el papel de los probióticos y los prebióticos. No obstante, todavía faltan muchos estudios para poder dilucidar completamente el papel de la microbiota en el proceso de envejecimiento y detectar qué probióticos podrían ser claramente útiles para ralentizar el proceso de envejecimiento y conseguir una mayor longevidad saludable.

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL ENVEJECIMIENTO

La microbiota intestinal se integra en nuestro cuerpo como un complejo ecosistema compuesto por una amplia y diversa cantidad de microorganismos, que incluye bacterias, arqueas, virus y eucariotas, siendo la ubicación que contiene más del noventa por ciento de los componentes de la microbiota autóctona. La importancia de esta microbiota no solo está en función del número, sino también en la gran diversidad de actividades que ejerce y de su importante impacto para todo el funcionamiento del organismo (19).

La gran variedad de especies microbianas alojadas en el intestino, resultan imprescindibles para la digestión de alimentos, la inhibición de patógenos, para preservar la integridad de la barrera intestinal, y participar en el metabolismo corporal. Además, desde el momento del nacimiento, dependemos de la microbiota intestinal para alcanzar la adecuada maduración de los sistemas homeostáticos (nervioso, endocrino e inmunitario) que permiten el mantenimiento del estado de

salud a lo largo de nuestra vida, y esto queda de manifiesto de forma muy especial en el periodo de envejecimiento (1, 18)

La colonización de microbiota intestinal en el recién nacido se ha demostrado que tiene una gran relevancia, ya que constituye una ventana importante en el desarrollo, y determina en cierta manera la predisposición a presentar enfermedades tanto al inicio de la vida como mucho más adelante. Tras el nacimiento, predominan bacterias anaerobias facultativas que facilitan mediante su metabolismo las condiciones ambientales para la colonización definitiva de bacterias anaerobias estrictas que resultarán beneficiosas a lo largo de la vida, como algunas especies de *Bacteroides*, y los géneros *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*. Es una etapa en la que la microbiota intestinal no es apenas diversa ni tampoco compleja, se encuentra gobernada por la lactancia, y en la que los sistemas reguladores, como el sistema inmunitario, se están desarrollando. La microbiota intestinal parece alcanzar una cierta estabilidad coincidiendo con el final de la lactancia y la incorporación de alimentación completa, lo que ocurre entre los dos y tres años de edad, y continúa así en las etapas juveniles y durante la edad adulta, aunque sometida a oscilaciones asociadas a procesos patológicos, tratamientos con fármacos (especialmente con los antibióticos) o cambios importantes de alimentación y estilo de vida (19). La aparición de diversas enfermedades introduce cambios importantes en las proporciones de las bacterias intestinales, que se identifica como disbiosis. Aquellas patologías que afectan a procesos digestivos (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, cáncer de colon, etc.), son las que más se asocian con cambios de microbiota intestinal. No obstante, muchas otras enfermedades no digestivas de naturaleza inflamatoria también se encuentran muy relacionadas con patrones anormales de microbiota, con disbiosis, o con una reducción de diversidad microbiana intestinal. De hecho, se han relacionado con la disbiosis y la inflamación asociada, más de cien patologías (20). Unas enfermedades se relacionan más claramente con un sistema inmunitario deteriorado (alergias, obesidad, diabetes, diversos tipos de cáncer, etc.) y otras con el sistema nervioso afectado (ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, enfermedad de Parkinson y de Alzheimer, etc.) (21-23).

Al envejecer, como se ha indicado, resulta frecuente una situación de inestabilidad microbiana intestinal. Es muy importante resaltar que las personas de edad

avanzada con buena salud, dieta equilibrada y un estilo de vida saludable pueden mantener poblaciones microbianas intestinales con una composición que no difiere de manera significativa de la de adultos sanos más jóvenes. Sin embargo, el proceso de envejecimiento es muy heterogéneo, siendo la edad cronológica menos relevante que la edad biológica que tenga cada persona, esto es, la velocidad a la que está llevando a cabo los cambios fisiológicos que conlleva el envejecimiento (1,16,17). En aquellos individuos con una edad biológica avanzada y en los que se presentan características de fragilidad, el perfil microbiológico intestinal se hace inestable y disminuye en diversidad, teniendo lugar a su vez un aumento de bacterias anaeróbicas facultativas y de proteobacterias y el descenso de grupos microbianos relacionados con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), sobre todo ácido butírico (1,5). Esta disbiosis asociada al avance de la edad explica el mayor riesgo de morbilidad que acontece al envejecer. En general, la microbiota intestinal en la vejez presenta una relación Firmicutes/Bacteroidetes mayor respecto a la observada en adultos sanos, por la reducción de Firmicutes y aumento de Bacteroidetes (2). De hecho, se ha comprobado que la menor diversidad microbiana se asocia con la fragilidad de las personas y, especialmente, se relaciona con disminuciones significativas de lactobacilos, bifidobacterias, *Bacteroides/Prevotella* y *Faecalibacterium prausnitzii* al tiempo que aumenta la cantidad de enterobacterias, como *Enterobacter* y *Escherichia* potencialmente patógenas (5). Como se ha indicado, entre los géneros bacterianos que disminuyen al envejecer se encuentran *Prevotella* y *Faecalibacterium* y géneros relacionados, viéndose mucho más disminuidos cuando los individuos son ingresados en residencias de ancianos. Esto demuestra que los factores de estilo de vida, muy influyentes en la velocidad de envejecimiento de cada persona (24), son relevantes a la hora de condicionar la diversidad microbiana.

La inestabilidad de la microbiota intestinal y la pérdida de diversidad microbiana se observa también y de forma generalizada en individuos centenarios, en los que tiene lugar un aumento específico de grupos de clostridiales no productores de ácidos grasos beneficiosos, como *Clostridium difficile* y otros grupos relacionados que se asocian a tratamientos con antibióticos. También predominan los microorganismos anaerobios facultativos junto con proteobacterias, que contribuyen a estados inflamatorios crónicos. Además, en los individuos centenarios también se observa un descenso marcado de *F. prausnitzii* y otras especies bacterianas de carácter antiinflamatorio, así como descenso de especies relacionadas con *Eubacterium*

limosum, que es una especie acetogénica anaeróbica que produce acético y usa monóxido de carbono como fuente de energía (13,14,25). Los estudios de microbiota y envejecimiento en individuos centenarios que disfrutaban de buena salud han mostrado una mayor abundancia de grupos bacterianos asociados a estados saludables como *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y clostridiales productores de AGCC beneficiosos para la homeostasis intestinal. Estos grupos bacterianos estarían favoreciendo procesos de protección frente a la inflamación que ayudarían a explicar la gran longevidad saludable de estos individuos. También se ha asociado la longevidad con la presencia de bacterias de la familia Christensenellaceae y grupos bacterianos más propios del entorno periodontal, como Mogibacteriaceae y Synergistaceae (25). Así, en la microbiota de los centenarios sanos sucede como en su sistema inmunitario, que aunque han experimentado los efectos del envejecimiento, han sabido establecer mecanismos de compensación que les hace mostrar una inmunidad semejante a la de los adultos (16).

Los cambios en la microbiota intestinal al envejecer se relacionan con el estrés oxidativo e inflamatorio que tiene lugar al avanzar la edad (“oxi-inflamm-aging”). Estos dos procesos, la oxidación y la inflamación, estrechamente relacionados subyacen a todos los cambios propios del envejecimiento y son la causa del mismo (17). Se ha comprobado que la inflamación sistémica característica de la vejez (“inflamm-aging”) se manifiesta también en la mucosa intestinal y se asocia al deterioro de su permeabilidad, lo que permite el avance de microorganismos intestinales o de sus productos a través de dicha mucosa, lo que favorece, a su vez, el desencadenamiento de respuestas inflamatorias sistémicas. Se han realizado estudios que describen que la colonización de ratones axénicos con microbiota de animales envejecidos da lugar a un aumento de la permeabilidad intestinal y del estrés inflamatorio del organismo (26). El aumento de marcadores pro-inflamatorios se da en paralelo con la mencionada disbiosis intestinal y la mayor presencia de enterobacterias que tienen carácter pro-inflamatorio. Por ello, es posible que en este escenario se produzca un efecto de retroalimentación en el cual la inflamación favorece la selección de enterobacterias y clostridios que producen endotoxinas que a su vez agudizan la inflamación. Hay que tener presente también, que el aumento del estrés oxidativo se asocia con la presencia de bacterias anaerobias facultativas, como enterobacterias, y la activación de respuestas pro-inflamatorias en el hospedador.

En este contexto de la oxidación-inflamación propia de la vejez hay que considerar el papel que juega en la misma el sistema inmunitario. Como ya se ha comentado en el capítulo correspondiente, el deterioro que experimenta este sistema homeostático al envejecer, denominado inmunosenescencia, va asociado tanto a una menor capacidad en muchas de las funciones defensivas, como también a una mayor producción de compuestos oxidantes e inflamatorios, lo que promueve el aumento del estrés oxidativo e inflamatorio general del organismo (17). La inmunosenescencia se asocia con la pérdida de tolerancia inmune hacia las bacterias comensales y consecuentemente a la mayor generación de compuestos oxidantes e inflamatorios para enfrentarse a ellas. Por tanto, se establece un círculo vicioso de inmunosenescencia->oxidación-inflamación->alteración de microbiota (disbiosis)->oxidación-inflamación-> inmunosenescencia. En este círculo no se tiene claro si el deterioro se inicia en la microbiota y el mismo incide en la inmunosenescencia o sucede al revés.

Las personas mayores con buena salud y vida social de calidad, las cuales presentan una menor edad biológica y unos sistemas homeostáticos más jóvenes (24) mantienen una microbiota intestinal adecuada y constituyen un modelo para el envejecimiento saludable, ya que han sabido ralentizar su velocidad de envejecimiento. Los estudios recientes revelan que la diversidad microbiana puede utilizarse como un marcador que se correlaciona positivamente con el estado de salud y negativamente con la mayor edad biológica y fragilidad en los ancianos.

IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA EN LA COMUNICACIÓN NEUROINMUNOENDOCRINA. EL EJE INTESTINO-CEREBRO AL ENVEJECER

En el marco de la conexión bidireccional que establecen los sistemas homeostáticos (el nervioso, el endocrino y el inmunitario), lo que constituye la comunicación neuroinmunoendocrina que ya se ha descrito en el capítulo correspondiente del presente libro, es evidente que hay que incorporar un nuevo componente: el papel de la microbiota intestinal. Si, como ya se ha comentado, el sistema neuroinmunoendocrino permite el mantenimiento de la homeostasis y, consecuentemente, la salud del organismo (6,17,24), la microbiota, dada su interacción con dichos sistemas

reguladores, va a condicionar ese estado de salud, y lo hace no sólo a nivel intestinal, sino también a nivel sistémico (Figura 1).

Desde hace tiempo se sabe que existe una comunicación directa entre el intestino y el cerebro. Este eje es bidireccional, lo que explica que si bien todo lo que sucede en el intestino repercute a nivel cerebral (la señal ascendente intestino→ cerebro), también las modificaciones cerebrales (estrés, ansiedad, emociones, etc.) afectan las funciones intestinales (las señales descendentes eje cerebro→ intestino). La microbiota intestinal interactúa con el sistema nervioso entérico (tan potente que se ha denominado el “segundo cerebro”) y el inmunitario de las mucosas (la ubicación más relevante para este sistema). Todos los mediadores de cada uno de esos componentes y los derivados de su comunicación van a poder llegar al cerebro, utilizando diversas vías, tanto nerviosas, la principal el nervio vago, como neuroendocrinas, en particular mediante sistemas de microvesículas (27-29). Esta idea de que la microbiota intestinal pueda trascender sus funciones digestiva e inmunológicas, ha tenido que superar el escepticismo inicial de algunos especialistas. Actualmente, las evidencias científicas de que existen rutas de señalización entre la microbiota intestinal y el cerebro son incontestables (30,31).

Los ensayos con ratones han sido fundamentales en este campo, observándose que la manipulación de la microbiota da lugar a cambios en la regulación de la ansiedad, estado de ánimo, cognición, dolor y actividad motora (30). Parece ser que uno de los posibles mecanismos de la influencia de la microbiota en los estados de ánimo es por sus efectos en el metabolismo del triptófano y de la serotonina (32). Además, si se trasplanta microbiota de humanos con depresión a ratas, se observan cambios en el comportamiento y patrones fisiológicos similares a la depresión, como anhedonia y patrones de ansiedad, así como alteraciones del metabolismo del triptófano. Por otra parte, la composición de la microbiota en ratón afecta a la mielinización y actividad neural asociada a la glía en el córtex prefrontal, que es una región clave implicada en diferentes desórdenes neuropsiquiátricos, como depresión, esquizofrenia y autismo (33). En este contexto, el papel de los AGCC producidos por determinadas bacterias intestinales, se está comprobando de gran relevancia, no solo para la integridad y funcionalidad de las células de la barrera epitelial y del sistema inmunitario asociado a las mucosas, sino también en el mantenimiento de la función cerebral, siendo una importante vía de actuación a este nivel por la microbiota. De hecho, en ratones, la eliminación de las bacterias intestinales reduce la activación de la microglía (34). Los

pacientes con desorden depresivo en fase activa poseen perfiles bacterianos diferentes, con aumento de enterobacterias y déficit de *Faecalibacterium*, un género bacteriano especializado en la producción de AGCC (35). Por otra parte, la microbiota intestinal también se ha asociado con la síntesis de diferentes moléculas neuroactivas, como serotonina, melatonina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), catecolamina, histamina y acetilcolina (36). En este contexto, tanto esas moléculas como los neurotransmisores que generan las células enteroendocrinas a través de la activación por los AGCC, parecen estar implicados en procesos de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer. También se ha descrito que algunas especies bacterianas como *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* pueden producir un péptido amiloide implicado en la formación de las placas cerebrales características en esta enfermedad que interfieren con procesos de aprendizaje y memoria (37). De hecho, los pacientes con amiloidosis presentan mayores proporciones de géneros proinflamatorios como *Escherichia* y *Shigella* y descenso de *Eubacterium rectale*. Es conocida la relación de altas cantidades de marcadores inflamatorios periféricos con el riesgo de demencia (38) y, como se ha comentado, la inflamación se asocia a inmunosenescencia y alteración en la microbiota intestinal (con aumento de enterobacterias y menores producciones de AGCC), lo que se relaciona con déficit cognitivo, estrés y depresión (36). Al envejecer, el acúmulo, por el mayor tiempo de vida, de exposición a múltiples agentes infecciosos y a la reparación de daños en el organismo, favorece el aumento de oxidación-inflamación generado por las células inmunitarias, lo que supone una mayor afectación de las funciones cerebrales y la aparición de enfermedades neurodegenerativas (15, 39).

Es evidente que la microbiota puede modificar el funcionamiento del cerebro en muchos aspectos, algunos poco imaginables que afectan a nuestra conducta, como el hecho de condicionar las relaciones sociales y concretamente la elección de pareja (6).

FACTORES DE ESTILO DE VIDA REGULADORES DE LA MICROBIOTA EN EL ENVEJECIMIENTO: LA ALIMENTACIÓN

Se sabe que la capacidad de mantener la salud que tiene cada individuo en cualquier momento de su vida, pero en especial en el largo periodo del envejecimiento, se debe a los genes que tenga, pero fundamentalmente al ambiente y al estilo de vida. En este sentido, se han estudiado toda una serie de factores relativos al estilo de vida que pueden acelerar el envejecimiento y otros que permiten

enlentecerlo (24). En estos últimos, entre los que se encuentra la actividad física y mental, el control del estrés y el bienestar psicológico, y las relaciones sociales positivas, destaca la alimentación. La dieta condiciona el funcionamiento de los sistemas homeostáticos, como se trata ampliamente en el presente libro para el sistema inmunitario, pero también sucede igualmente con el sistema nervioso. Dietas con restricción calórica (lo que disminuye los niveles de oxidación), concretamente de restricción de ciertos tipos de proteínas, así como la ingestión de alimentos con cantidades apropiadas de antioxidantes (que consigan controlar el estrés oxidativo e inflamatorio), permiten una mejor salud al envejecer y una longevidad saludable. Así, la dieta puede incidir en la velocidad de envejecimiento, particularmente en la edad biológica (24) y también en el riesgo de fragilidad, y de forma importante, la dieta va a condicionar la microbiota intestinal, como ya se ha comentado (2-5).

Los cambios en las pautas alimentarias que suceden al envejecer, generalmente con una derivación hacia dietas menos saludable, con menor aporte de fibra y aumento de alimentos densos energéticamente y muy procesados, que incluyen una malnutrición, podrían explicar la menor diversidad microbiana y las modificaciones en las poblaciones microbianas dominantes. Así, hay un descenso general del potencial sacarolítico de la microbiota y un aumento de funciones proteolíticas, asociado con la mayor presencia de proteobacterias, que incluyen anaerobios facultativos como *Campylobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Yersinia*, entre otros. En este contexto, como ya se ha comentado, se observa un menor contenido de metabolitos fermentativos, particularmente de AGCC como el ácido butírico, debido al menor contenido de géneros bacterianos como *Butyrivibrio*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Bifidobacterium* (5). Todo ello favorece la presencia de compuestos pro-inflamatorios a la vez que disminuyen los compuestos que proporcionan energía y modulan la inmunidad y la oxidación-inflamación. Curiosamente, se ha comprobado que las personas mayores que viven en comunidad no tienen un patrón inflamatorio tan acusado como las que viven en residencias. El ingreso en estas instituciones está relacionado con un cambio rápido hacia una dieta más rica en grasas y con menos fibra, que conduce progresivamente a la reducción de diversidad en la microbiota intestinal y al aumento de indicadores de fragilidad e inflamación (2). En otros estudios se comprobó que en ancianos que vivían en sus domicilios, pero con una inadecuada nutrición, también aparecía una pérdida de diversidad microbiana (3).

Entre los componentes de podemos tener en cuenta para incorporar en nuestra alimentación con un papel relevante para modificar la microbiota están los probióticos y los prebióticos que se trataran en el siguiente apartado.

PROBIOTICOS Y PREBIOTICOS PARA UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE.

Las investigaciones existentes sobre el papel de los probióticos y los prebióticos en la salud han aumentado considerablemente en los últimos años. Aunque bastante escasa todavía, especialmente en lo referente al envejecimiento, los datos existentes parecen sugerir su gran utilidad para conseguir una longevidad saludable.

Los probióticos en el envejecimiento

Según la definición de probiótico, para ser calificados como tales estos microorganismos vivos deben tener un efecto beneficioso para la salud. Recordando otros puntos también recogidos en el decálogo establecido por la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPPY) y publicado en 2010 (40), un probiótico tiene que haber demostrado científicamente los efectos beneficiosos para la salud del que lo toma, lo cual no sólo debe hacerse en animales de experimentación, también en el ser humano. En otros puntos de este decálogo se indica que los efectos comprobados para una cepa no pueden ser atribuidos a otras de la misma especie, y que las propiedades demostradas por una cepa de probióticos para una indicación (por ejemplo, prevención de diarrea) no son necesariamente válidas en otra (como puede ser la alergia). En la última indicación de este decálogo se especifica que las evidencias científicas observadas para una cepa de probióticos sobre un tipo de población no son extrapolables a otra población que varíe en edad o en estado fisiológico. Por ello, lo especificado sobre probióticos en la infancia no puede asumirse para la vejez. Con todo lo indicado se entienden las limitaciones y lagunas existentes en este aspecto científico, y lo mucho que queda por hacer en el campo de los probióticos.

Los estudios, todavía muy escasos, al respecto de los posibles papeles de los probióticos en la vejez se concretan en tres aspectos (41):

1. Los efectos sobre la microbiota al envejecer.
2. Los efectos en la sintomatología de varias enfermedades.
3. Los efectos mejorando la salud y la longevidad.

1. Efectos de los probióticos sobre la microbiota al envejecer.

Ya se ha comentado la menor diversidad microbiana y el desbalance en la microbiota al envejecer, por ello, la administración de probióticos, especialmente de cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* parece una herramienta prometedora para conseguir un balance microbiológico más saludable, aunque los estudios llevados a cabo al respecto son todavía escasos. La incorporación de estos probióticos en voluntarios de edad avanzada ha demostrado su capacidad para aumentar estas poblaciones de bifidobacterias y lactobacilos más beneficiosas y disminuir las de patógenos y oportunistas asociados al avance de la edad, como clostridiales del grupo XI (*C. difficile*, *C. perfringens*) y otros enteropatógenos como *Enterococcus* y *Campylobacter*. En la Tabla 1 se muestran algunos estudios que han evaluado el efecto de algunos probióticos en la composición de la microbiota intestinal de ancianos.

2. Los efectos en la sintomatología de varias enfermedades.

En conexión con el apartado anterior, dado que los probióticos pueden mejorar la permeabilidad de la barrera epitelial, controlando así la disbiosis, y dada la relación que existe entre la microbiota y el desarrollo de muchas enfermedades, los probióticos pueden ser una ayuda importante en toda una serie de patologías (5,42,43). En muchas enfermedades, unas más directamente relacionadas con un sistema inmunológico poco adecuado, otras más asociadas con un sistema nervioso alterado, se ha comprobado el efecto positivo de los probióticos. Así, en infecciones, enfermedades cardiovasculares, en las inflamatorias (especialmente del tracto digestivo), en el síndrome del intestino irritable, en diarreas (como la asociada al uso de antibióticos o la del viajero, entre otras), en el estreñimiento, en la enfermedad celiaca, en la intolerancia a la lactosa, en enfermedades hepáticas, en la obesidad y el síndrome metabólico, y en el dolor y malestar gastrointestinal, en general, además de en alergias, enfermedades autoinmunes, y en cánceres, los probióticos han demostrado su utilidad. También, lo han hecho en muchas enfermedades neurológicas, desde ansiedad y depresión hasta la enfermedad de Parkinson o de Alzheimer. Dado que muchas de estas afecciones son más frecuentes al avanzar la edad, la utilización de probióticos en adultos y mayores parece prometedora tanto para retrasar la aparición de las patologías como para disminuir y aliviar sus síntomas (44,45).

3. Los efectos mejorando la salud.

Es un aspecto muy relevante que se está teniendo en cuenta al asumir los efectos positivos que parecen tener los probióticos en el sistema nervioso e inmunitario, encargados del mantenimiento de la homeostasis y por tanto de la salud. Así, los probióticos pueden considerarse útiles no sólo como ayuda en enfermedades, también en la prevención de las mismas.

Los probióticos en el sistema nervioso

Los probióticos, al igual que ya se comentó para la microbiota, interactúan con el sistema nervioso, no sólo con el sistema nervioso entérico (SNE) denominado “el segundo cerebro”, sino también con el sistema nervioso central (SNC). Las vías que utilizan los probióticos para comunicarse con el sistema nervioso, a través de los productos que secretan, son variadas: A) la producción de neurotransmisores por los probióticos (serotonina, norepinefrina, acetilcolina, GABA, etc.). B) Formación de metabolitos como AGCC. C) La emisión de microvesículas. Todos esos mediadores pueden llegar directa o indirectamente al cerebro, tras interactuar con las células epiteliales, las inmunitarias y las neuronas intestinales, todas ellas a su vez, productoras de mediadores que alcanzan el SNC y actúan sobre el mismo (46). El nervio vago tiene, al igual que se comentó en la microbiota, un importante papel para transmitir al cerebro los cambios que establecen los probióticos en la microbiota intestinal, como se demostró al administrar probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*) a ratones, viendo que mejoraban los síntomas de ansiedad causada por colitis, y desapareciendo tales efectos al seccionar quirúrgicamente el nervio vago (47).

Los estudios sobre los efectos de los probióticos en el sistema nervioso se han centrado en su papel controlando y disminuyendo los efectos negativos del estrés psicológico de diferentes orígenes, como ansiolíticos y antidepresivos y para disminuir la percepción del dolor (6, 48). En individuos mayores las investigaciones son escasas, pero apuntan al positivo papel de los probióticos mejorando el sueño, neutralizando problemas de pérdida de memoria y en general en la salud neurocognitiva y en el estado de ánimo (48). Así, se ha comprobado que determinados probióticos mejoran el estado de ánimo en personas mayores con ansiedad o depresión. Siendo las situaciones de estrés emocional, y los estados de depresión y ansiedad muy frecuentes en las personas mayores, los probióticos podrían ser utilizados al envejecer como posibles controladores de esas situaciones. De hecho, se ha comprobado que determinados probióticos pueden

ser muy útiles como antidepresivos y ansiolíticos, algo ya demostrado en animales de experimentación (49).

Entre algunos de los hechos observados que producen los probióticos en el SNC, se pueden mencionar algunos cambios metabólicos en la corteza frontal, como el aumento de mio-inositol, detectado tras la ingestión de cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* por ratones envejecidos. Este metabolito es frecuentemente asociado a cambios en el envejecimiento al regular los procesos de plasticidad sináptica y también implicado en el control de la depresión. Otro mecanismo observado con el consumo de probióticos es el aumento de ácido láctico en la corteza frontal y el hipocampo, constituyendo una fuente importante de energía y señalización cerebral que promueve procesos de plasticidad neuronal y sináptica con efectos beneficiosos en la memoria (50). En animales de experimentación viejos o con envejecimiento prematuro se ha comprobado el efecto positivo de varios probióticos sobre el funcionamiento cerebral al observar la mejoría que experimentan en toda una batería de pruebas conductuales (51).

Dada la relación que se está estableciendo entre la microbiota y diversas enfermedades del SNC (esquizofrenia, autismo, Alzheimer y Parkinson, depresión y ansiedad,...) los probióticos suponen una prometedora ayuda para las mismas (45). De hecho, recientemente se ha establecido el término “psicobiótico” para especificar el efecto positivo que ciertos probióticos pueden tener en la capacidad funcional del sistema nervioso, sirviendo como agentes beneficiosos en pacientes con enfermedades neurológicas (45). En todo este contexto, hay que tener presente que dada la bidireccionalidad de las comunicaciones intestino-cerebro, el estado de nuestro SNC que afecta también la microbiota y sus acciones efectoras, puede repercutir en los probióticos administrados. De aquí que situaciones de estrés, u otras alteraciones en el SNC que tenga una persona, puedan incidir en los efectos de los psicobióticos (6).

Los probióticos en el sistema inmunitario

El estado funcional del sistema inmunitario se ha propuesto como el mejor marcador de salud. Así un adecuado estado de este sistema homeostático se acompaña de mejor salud y su alteración está en la base de muchas enfermedades. El papel de los probióticos, especialmente de los lactobacilos, pero también de las bifidobacterias, en el sistema inmunitario está relativamente bien estudiado. En general, los efectos son muy positivos, mejorando la respuesta inmunitaria en aspectos como la actividad NK frente a tumores, la de las células dendríticas, la de las T reguladoras (Treg), aumentando Th1 y

disminuyendo Th2, estimulando la capacidad proliferativa de los linfocitos, la secreción de IgA, la regulación de citocinas, etc. Estos efectos beneficiosos tras la ingestión de probióticos se han comprobado tanto a nivel del sistema inmunitario de las mucosas como del sistémico con el que se encuentra conectado (51).

Cuando consideramos cómo los probióticos inciden en el sistema inmunitario de individuos de edad avanzada, aunque es un aspecto muy poco estudiado, los resultados existentes en estudios clínicos y con animales de experimentación, demuestran que los probióticos pueden modular adecuadamente la respuesta inmunitaria, haciéndola más efectiva y disminuyendo la inflamación, pudiendo controlar la inmunosenescencia. Así, algunos estudios con bifidobacterias y lactobacilos realizados en residencias de ancianos han demostrado también efectos positivos en la prevención de infecciones gripales o mejoras en la respuesta a la vacuna de la gripe (52). Lo mismo se ha comprobado en animales de experimentación viejos en los que aquellas funciones del sistema inmunológico que se encuentran deterioradas por el envejecimiento mejoran significativamente tras la ingestión de probióticos, llegando las mismas a presentar los valores de la edad adulta (51).

Incidencia de los probióticos en la longevidad

Dado el papel positivo comprobado con algunos probióticos sobre los sistemas homeostáticos y la salud, resulta evidente su posible incidencia en la longevidad. Más aun, la capacidad de muchos probióticos para aumentar las defensas antioxidantes y antiinflamatorias (53,54), permite sugerir su utilidad para enlentecer el envejecimiento, proceso que tiene como base el estrés oxidativo e inflamatorio (17). Consecuentemente, la propuesta hecha hace muchos años por Elie Metchnikoff del papel de los probióticos en la longevidad (55) y posteriormente sugerida por otros investigadores se ha podido comprobar en animales de experimentación. Así en nematodos como *Caenorhabditis elegans*, pero también en ratones, los probióticos han aumentado la esperanza de vida (56,57). De hecho, su papel controlando el estrés oxidativo ha sido el mecanismo sugerido para explicar el aumento de longevidad que los probióticos ejerce en animales de experimentación (57).

Un hecho asociado al aumento en la esperanza de vida que ha experimentado el ser humano en las últimas décadas, es que la misma se acompaña de un alto riesgo de discapacidad y, consecuentemente, ausencia de autonomía, independencia y bienestar.

Esta discapacidad que normalmente es precedida por una peor respuesta a las situaciones de estrés, ha sido denominada “fragilidad”, y es un término que se asocia en cierto sentido con el de edad biológica. En este sentido, el reto de mejorar la esperanza de vida saludable pasa, además de por disminuir la edad biológica, por prevenir o retrasar el comienzo de la fragilidad. La fragilidad tiene la peculiaridad que, al igual que se ha indicado para la edad biológica, es reversible. Aunque hemos comprobado recientemente que la edad biológica es más determinante que la fragilidad para la esperanza de vida de un individuo (58), la fragilidad también debe ser considerada, y los probióticos podrían incidir retrasándola o disminuyéndola.

Los prebióticos en el envejecimiento

Los prebióticos, definidos como los compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, resultando en un beneficio para la salud (59). Han sido muy poco estudiados todavía en el contexto del envejecimiento, a pesar de las grandes ventajas descritas para estos ingredientes en los adultos sanos, tal y como se detalla en el capítulo correspondiente de este libro. Actualmente pueden considerarse otra buena estrategia nutricional para alcanzar un envejecimiento saludable, máxime dadas las deficiencias nutricionales y las necesidades de aumentar el contenido de fibra en la dieta de las personas mayores, para que actúe en la modulación de la microbiota intestinal, y pueda reforzar los sistemas homeostáticos (6). Ya se ha comentado que al envejecer, los cambios dietéticos más frecuentes suponen un menor consumo de fibra, sobre todo de frutas y verduras, lo que se relaciona con la disminución de grupos bacterianos formadores de AGCC, favoreciéndose un perfil pro-inflamatorio que acelera la velocidad de envejecimiento y la consecuente aparición de patologías asociadas (4). Los adultos mayores tienen también una ingesta inadecuada de hierro, B6, vitamina B12, ácido fólico y vitamina D (6). Ya se ha mencionado que en la población de edad avanzada se observa una pérdida de funcionalidad de la microbiota intestinal, con un descenso general del potencial sacarolítico y del metabolismo de almidón y sacarosa, así como de procesos de glicolisis y gluconeogénesis. Esta pérdida de microbiota intestinal con capacidad para transformar y metabolizar polisacáridos complejos de plantas supone una reducción importante de AGCC que aportan energía y modulan la inmunidad y la inflamación (60). A esto se une, por el aumento de proteobacterias y clostridios, de

mayores funciones proteolíticas y una mayor excreción de metabolitos de proteólisis y de compuestos derivados del catabolismo de aminoácidos, potencialmente perjudiciales, como amoníaco, fenoles, p-cresol, aminas, como fenilacetilglutamina, y sulfuro de hidrógeno, que se han asociado a alteraciones inflamatorias intestinales e incluso cáncer de colon. Estos, además, se asocian, de manera negativa, con bacterias productoras de ácido butírico como *Butyrivibrio*, *Eubacterium*, *F. prausnitzii* y *Roseburia intestinalis*. También hay menores capacidades de biosíntesis de aminoácidos como lisina, valina, leucina e isoleucina, con lo que se podrían generar deficiencias de estos aminoácidos esenciales y la promoción de sarcopenia (61).

Por lo indicado, la incorporación en la dieta de carbohidratos complejos resulta fundamental al envejecer para poder potenciar funciones intestinales fermentativas, que son muy saludables, y disminuir el metabolismo intestinal proteolítico con su formación de compuestos potencialmente perjudiciales que se han asociado a alteraciones inflamatorias intestinales e incluso cáncer. De hecho, una dieta saludable rica en fibra, como la dieta mediterránea, está asociada a una alta diversidad de la microbiota intestinal en personas de edad avanzada. Los individuos con menor diversidad de microbiota intestinal son propensos a adquirir más fácilmente bacterias del entorno como las asociadas a hospitales o al ingreso prolongado en residencias (25).

La mayoría de las investigaciones realizadas con prebióticos en personas mayores han empleado polisacáridos de fructosa (inulina y fructo-oligosacáridos) y oligosacáridos de galactosa (Tabla 1). Se ha observado la estimulación del crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en el colon, lo que da lugar al suministro de los ácidos acético y láctico para aumentar la producción de ácido butírico y la disminución de enterobacterias potencialmente patógenas y del metabolismo proteolítico intestinal. En este caso, es relevante volver a destacar que los prebióticos pueden potenciar a bacterias intestinales beneficiosas y a los probióticos con los que se administren conjuntamente, teniendo, en este caso, la administración de un simbiótico (mezcla de uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos).

Algunos prebióticos han demostrado la capacidad para mejorar el estado inmunológico de ancianos (60). También los simbióticos, puede reforzar el efecto beneficioso de sus componentes en la modulación de las funciones microbiológicas intestinales en general y de los probióticos en particular. Algunos estudios han

demostrados que las combinaciones simbióticas pueden también ejercer efectos antiinflamatorios (62).

TRASPLANTES FECALES

La mayor parte de los estudios clínicos asociados a problemas intestinales típicos del envejecimiento se han centrado en el estreñimiento y la infección por *Clostridium difficile*. El reciente aumento de la incidencia de colitis pseudomembranosa causada por *C. difficile*, la aparición de cepas más resistentes a los tratamientos con antibióticos y la adquisición de la enfermedad en comunidad y no solo en ámbitos hospitalarios, han respaldado el uso de trasplantes fecales como terapia en la infección recurrente causada por *C. difficile*. La eficacia de este tratamiento ha sido reconocida por las guías prácticas de diferentes sociedades de gastroenterología. Las tasas de curación se han demostrado superiores que cualquier tratamiento con los antimicrobianos disponibles actualmente, con eficacias próximas al 90% para curar la enfermedad, independientemente del protocolo empleado para preparar el material o la vía de administración (63). También se ha constatado la importancia de caracterizar la microbiota de los donantes, entre los que se han identificado “superdonantes”, caracterizados por mayores proporciones de bacterias productoras de ácido butírico (64).

La variabilidad de protocolos sobre el trasplante fecal y la escasa caracterización del material biológico favorecen que las combinaciones múltiples de especies bacterianas bien definidas de procedencia fecal sean una alternativa terapéutica a emplear para asegurar el restablecimiento de la diversidad microbiológica intestinal en ancianos. El suministro de una mezcla de múltiples especies bacterianas procedentes de heces previamente cultivadas y cuya composición está bien definida (“ecobioterapia”), también ha demostrado eficacia en el tratamiento de la infección causada por *C. difficile* (65). También se han obtenido resultados positivos en el suministro de cepas de bifidobacterias y lactobacilos al causar una reducción de patógenos y oportunistas asociados al avance de la edad, como clostridiales del grupo XI (*C. difficile*, *C. perfringens*) y otros enteropatógenos oportunistas como *Enterococcus* y *Campylobacter* (66).

CONCLUSIONES

Con el envejecimiento se ha observado una tendencia a la pérdida de diversidad bacteriana en la microbiota intestinal que se caracteriza por el predominio de algunas bacterias intestinales que pueden intervenir en un incremento de la fragilidad y la inmunosenescencia y una reducción de capacidades cognitivas. Por lo tanto, la composición de las poblaciones microbianas puede utilizarse como un marcador de riesgo de mayor velocidad de envejecimiento con la morbilidad asociada. La dieta, sobre todo la ingestión de fibra alimentaria y hábitos de vida sana pueden ayudar a mantener la composición adecuada de la microbiota. La modulación de la microbiota intestinal en ancianos, en donde se puede incluir la utilización de probióticos y prebióticos, puede aportar mejoras en la homeostasis intestinal y en la general del organismo, favoreciendo una longevidad saludable. Todo esto supone un campo científico y de aplicación clínica de enorme futuro para la medicina geriátrica que debe ser, fundamentalmente, individualizada y preventiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Fuente M, Requena T, Perez G (2016) Envejecimiento y microbiota. En: Alvarez G, Marcos A, Margolles A (eds). Probióticos, Prebióticos y Salud. Evidencia Científica. Madrid: Ergon; p. 183-190.
2. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488,178-84.
3. Candela M, Biagi E, Brigidi P, O'Toole PW, De Vos WM (2014) Maintenance of a healthy trajectory of the intestinal microbiome during aging: A dietary approach. *Mech Ageing Dev* 136–137,70-5.
4. Clements SJ, Carding SR (2018) Diet, the intestinal microbiota and immune health in ageing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 58,651-61.
5. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG (2017) Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* 8, 82-97.
6. Pacheco G, De la Fuente M (2016) Psiconeuroinmunología. En: Alvarez G, Marcos A, Margolles A (eds). Probióticos, Prebióticos y Salud. Evidencia Científica. Madrid: Ergon. p. 173-181.
7. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108,3047-52.
8. Buchanan KL, Bohorquez DV (2018) Your are what you (firts) eat. *Front Hum Neurosci* 12, 323.

9. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, Dinan TG (2018) Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry* pii: S0006-3223(18)31605-6.
10. Dzidic M, Boix-Amoros A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC (2018) Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate. *Med Sci* 6 (3), pii:E56.
11. Amenyogbe N, Kollmann TR, Ben-Othman R (2017) Early-life host-microbiome interphase: the key frontier for immune development. *Frontiers in Pediatrics*. 5: 1-12.
12. Belkaid Y., Hand T (2014) Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157,121-41.
13. O'Toole PW, Jeffery IB (2015) Gut microbiota and aging. *Science* 350,1214-5.
14. Bischoff SC (2016) Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 19,26-30.
15. Bauer M, De la Fuente M (2016) The role of oxidative and inflammatory stress and persistent viral infections in immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 158, 27-37.
16. Martinez de Toda I, Mate I, Vida C, Cruces J, De la Fuente M (2016) Immune function parameters as markers of biological age and predictors of longevity. *Aging* 8, 3110-9.
17. De la Fuente M (2018) Oxidation and inflammation in the immune and nervous systems, a link between aging and anxiety. En: *Handbook of Immunosenescence*. Fulop T, Franceschi C, Hirokawa K, Pawelec G. (eds.). Springer Nature. Cham.
18. Kim S, Jazwinski SM (2018) The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology* 19,1-8.
19. Sanchez-Garcia B, Salazar N, Margolles A (2016) La microbiota gastrointestinal. En: Alvarez G, Marcos A, Margolles A (eds). *Probióticos, Prebióticos y Salud. Evidencia Científica*. Madrid: Ergon; p.19-23.
20. Rojo D, Méndez-García C, Raczowska BA, Bargiela R, Moya A, Ferrer M, Barbas C (2017) Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev* 41,453-78.
21. Lazar V, Dity LM, Pircalabioru GG, Gheorhe I, Curutiu C, Holban AM, Picu A, Petcu L, Chifiriuc MC (2018) Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol* 9, 1830.
22. Kho ZY, Lal SK (2018) The human gut microbiome-A potential controller of wellness and disease. *Front Microbiol* 9, 1835.
23. JRDe Paula V, Forlenza AS, Forlenza OV (2018) Relevance of gut microbiota in cognition, behavior and Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 136, 29-34.
24. De la Fuente M (2018) Bio-psycho-social bridge: the psychoneuroimmune system in successful aging En: *Cambridge Handbook of Successful Aging*. Fernández-Ballesteros R, Benetos A, Robine JM (Eds.). New York. Cambridge University Press. Pp: 265-80.
25. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turrioni S (2016) Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol* 26,1480-5.
26. Thevaranjan, N., Puchta, A., Schulz, C., Naidoo, A., Szamosi, J.C., Verschoor, C.P., Loukov, D., Schenck, L.P., Jury, J., Foley, K.P., Schertzer JD, Larché MJ, Davidson DJ, Verdú EF, Surette MG, Bowdish DME (2017). Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe* 21, 455-66.
27. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K (2012) Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303,G1288-G95.

28. Strandwitz P (2018) Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res* 1693, 128-33.
29. Stentz R, Carvalho AL, Jones EJ, Carding SR (2018) Fantastic voyage: the journey of intestinal microbiota-derived microvesicles through the body. *Biochem Soc Trans* pii:BST20180114
30. Cryan JF, Dinan TG (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13,701-12.
31. Cusotto S, Shandu KV, Dinan TG, Cryan JF (2018) The neuroendocrinology of the microbiota-gut-brain axis: a behavioural perspective. *Front Neuroendocrinol* pii:S0091-3222(18)30039-6.
32. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 18,666-73.
33. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ (2016) Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry* 6,e774.
34. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE (2016) Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 167,1469-80.
35. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y (2015) Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* 48,186-94.
36. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2017) Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res* 179,223-244.
37. Mancuso C, Santangelo R (2018) Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res* 129,329-336
38. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K (2013) The Role of Peripheral Inflammatory Markers in Dementia and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68,433-40.
39. Vida C, Martinez de Toda I, Garrido A, Carro E, Molina JA, De la Fuente M (2018) Impairment of several immune functions and redox state in blood cells of Alzheimer's patients. Relevant role of neutrophils in the oxidative stress. *Front Immunol* 8,1974.
40. Guarner F, Requena T, Marcos A (2010) Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp* 25, 700-4.
41. Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM (2015) Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases* 3(2), 156-62.
42. Vemuri RC, Gundamaraju R, Shinde T, Eri R (2017) Therapeutic interventions for gut dysbiosis and related disorders in the elderly: antibiotics, probiotics or faecal microbiota transplantation?. *Benef Microbes* 8(2),179-92.
43. Bron PA, Kleerebezem M, Brummer RJ, Cani PD, Mercenier A, MacDonald TT, Garcia-Ródenas CL, Wells JM (2017) Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr* 117(1), 93-107.
44. Yaqoop P (2014) Ageing, immunity and influenza: a role for probiotics? *Proc Nutr Soc* 73(2), 309-17.
45. Eales J, Gibson P, Whorwell P, Kellow J, Yellowlees A, Perry RH, Edwards M, King S, Wood H, Glanville J (2016) Systematic review and meta-analysis: the effects of fermented milk with *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria on

- gastrointestinal discomfort in the general adult population. *Therap Adv Gastroenterol* 10(1),74-88.
46. Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS (2017) Role of Neurochemicals in the Interaction between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism. *Probiotics Antimicrob Proteins* 9,215-34.
 47. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, *et al.* (2011) The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 23,1132-9.
 48. Wallance CJK, Milev R (2017) The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 16,14.
 49. Camfield DA, Owen L, Scholey AB, Pipingas A, Stough C (2011) Dairy constituents and neurocognitive health in ageing. *Br J Nutr* 106,159-74.
 50. O’Hgan *Neurobiology* 2017
 51. Hunsche C, Cruces J, Garrido A, Herández O, De la Fuente M (2018) Dietary supplementation with fermented milk containin probioticas improves behavior and immune response of aged mice. *J Probiotics & Health* 6, 1-10.
 52. Zimmermann P, Curtis N (2018) The influence of probiotics on vaccine responses – a systematic review. *Vaccine* 36,207–13.
 53. Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Prajapati J (2015) Probiotics as potential antioxidants: a systematic review. *J Agric Food Chem* 63,3615-26.
 54. Lee J, Yang W, Hostetler A, Schultz N, Suckow MA, Stewart KL, Kim DD, Kim HS (2016) Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol* 16, 69.
 55. Gordon S (2016) Elie Metchnikoff, the Man and the Myth. *J Innate Immun* 8,223-7.
 56. Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, Ashida H, Benno Y (2011) Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *Plos One* 6,e23652.
 57. Nakagawa H, Shiozaki T, Kobatake E, Hosoya T, Moriya T, Sakai F, Taru H, Miyazaki T (2016) Effects and mechanisms of prolongevity induced by *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell* 15(2),227-36.
 58. Martinez de Toda I, Garrido A, Vida C, Gomez-Cabrera MC, Viña J, De la Fuente M (2018) Frailty quantified by the "Valencia Score" as a potential predictor of lifespan in mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, doi: 10.1093/gerona/gly064
 59. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. (2017) The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14,491-502.
 60. Shokryazdan P, Faseleh Jahromi M, Navidshad B, Liang JB (2017) Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. *Med Microbiol Immunol* 206,1-9.
 61. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, Maggio M, Ventura M, Meschi T (2017) Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: Is there a gut-muscle axis? *Nutrients* 9, pii: E1303.
 62. Costabile A, Bergillos-Meca T, Rasinkangas P, Korpela K, de Vos WM, Gibson GR (2017) Effects of soluble corn fiber alone or in synbiotic combination with *Lactobacillus rhamnosus* GG and the pilus-deficient derivative GG-PB12 on fecal microbiota, metabolism, and markers of immune function: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy elderly (Saimes Study). *Front Immunol* 8,1443.

63. Girotra M, Garg S, Anand R, Song Y, Dutta SK (2016) Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in the elderly: Long-term outcomes and microbiota changes. *Dig Dis Sci* 61,3007-15.
64. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F (2017) Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev* 35,36-45.
65. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercoe E (2013) Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 1,3.
66. Pérez Martínez G, Bäuerl C, Collado MC. (2014) Understanding gut microbiota in elderly's health will enable intervention through probiotics. *Benef Microbes* 5,235-46.
67. Tiihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N (2010) Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev* 9,107-16.
68. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, Franceschi C, Lehtinen MJ, Recker T, Salvioli S, Visioli F (2017) Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev* 40,95-119.

Tabla 1. Estudios de intervención con probióticos y prebióticos en el envejecimiento.

Población	Intervención	Efecto
PROBIÓTICOS		
Sanos (71-92 años)	<i>B. longum, B. lactis</i>	Incremento de bifidobacterias y descenso de clostridiales, <i>Campylobacter</i> y enterococos
Sanos (>60 años)	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium, L. helveticus, L. acidophilus</i>	Incremento de bifidobacterias y lactobacilos y descenso de clostridiales,
Atención en residencia (media 76 años)	<i>B. bifidum, L. acidophilus</i>	No efecto en TNF α plasmático
PREBIÓTICOS		
Sanos (67-92 años)	Galactooligosacáridos	Aumento de bifidobacterias y bacterias lácticas. Mayor frecuencia de deposiciones.
Sanos (67-90 años)	Inulina, oligofruktosa	Aumento de bifidobacterias y lactobacilos y descenso de enterobacterias. Mayor frecuencia de deposiciones. Reducción de marcadores de inflamación. No efecto en vacunación.
Sanos (media 70 años)	Lactitol	Aumento de bifidobacterias y mejora de marcadores inmunes intestinales.
Atención comunitaria y/o con cuidados en casa. Riesgo de malnutrición (70-99 años)	Oligofruktosa	Reducción de marcadores inflamatorios

Adaptado de De la Fuente et al. (1), Salazar et al. (5), Tiihonen et al. (67) y Calder et al. (68).