



REVISIÓN

Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención?



José Manuel Ribera Casado

Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2015

Aceptado el 11 de diciembre de 2015

On-line el 3 de marzo de 2016

Palabras clave:

Microbiota

Envejecimiento

Dieta

Probióticos

RESUMEN

La microbiota intestinal (MI) está siendo objeto de todo tipo de estudios y publicaciones en los últimos años. Se conocen mejor sus diferentes componentes y funciones. También los cambios experimentados a lo largo del ciclo vital y los diferentes factores que influyen en su aparición de estos cambios. Esta revisión pretende poner al día cuáles son estos cambios, así como las posibilidades de interferir en ellos a través de la dieta. El énfasis se pone en 4 apartados: a) fundamentos generales del proceso de envejecer centrados en el envejecimiento intestinal; b) recordar los conceptos básicos sobre microbiota y términos asociados; c) comentar los hallazgos más actuales en torno a las modificaciones de la MI que acaecen en el proceso de envejecer, bien sean derivadas de la fisiología, bien de situaciones de enfermedad, o de otros factores como la dieta, y d) comentar algunas posibilidades de intervención de las que hoy disponemos, centradas fundamentalmente en intervenciones dietéticas.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Intestinal microbiota and ageing: A new intervention route?

ABSTRACT

Intestinal microbiota (IM) has continued to be the subject in all types of studies and publications. More is known on its different components and functions, as well as the changes that take place in IM through the life cycle, and the role of the factors involved in these changes. The aim of this review is to update the relationship between IM and aging. The presentation in 4 sections: (i) main factors of the human ageing process, underlining those related with gut changes; (ii) conceptual meaning of words like microbiota and other related terms; (iii) to comment on the most current findings as regards the changes in IM that occur in the ageing process, whether arising from the physiology or from disease situations, or other factors (environment, diet, drugs, etc.), and the health-consequences of these changes, and (iv) possibilities of different active positive interventions, with emphasis on diet measures.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años se ha producido una eclosión de publicaciones originales sobre el tema de la microbiota intestinal (MI) a partir de la identificación de sus diferentes componentes y del conocimiento de su papel biológico. En ese contexto el estudio de los cambios en la composición de la MI a lo largo del ciclo vital constituye una de las parcelas menos atendidas y conocidas, a pesar de tratarse de una cuestión que abre puertas importantes en orden a

mejorar determinados aspectos relacionados con la salud del adulto mayor.

El profesional de la salud de este colectivo debe interesarse y actualizar sus conocimientos en este terreno. Ese y no otro es el objetivo de esta revisión. La iniciaré con un mínimo recordatorio sobre el proceso de envejecer, centrado sobre todo en el envejecimiento intestinal. Recordaré después algunos conceptos elementales acerca de lo que conocemos como microbiota y términos afines. Me detendré como punto central en las modificaciones de la MI que acaecen en el proceso de envejecer. Para terminar, comentaré algunas de las posibilidades de intervención en este terreno.

Correo electrónico: jribera.hcsc@salud.madrid.org<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.012>

0211-139X/© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Envejecimiento intestinal

En el proceso de envejecer intervienen 2 grandes tipos de causas, que suelen agruparse bajo los epígrafes de envejecimiento primario (intrínseco o fisiológico) y secundario (extrínseco o epigenético). Al primero se atribuye el 25% de la responsabilidad en los cambios operados a lo largo de la vida. El envejecimiento secundario tiene que ver con las modificaciones que imponen las enfermedades acumuladas y con los factores ambientales vinculados al tipo de vida previa. Se le atribuyen el 75% de estos cambios.

Una y otra vía, actuando de manera superpuesta, determinan en una proporción de individuos especialmente castigados por estos cambios la posibilidad de alcanzar lo que se denominan situaciones de fragilidad¹. El concepto de «anciano frágil» viene ligado por ello a la edad, y desde el punto de vista técnico define a los sujetos especialmente predispuestos al fracaso orgánico sobre los que la necesidad de aplicar determinadas medidas preventivas o correctoras está claramente establecida en la literatura geriátrica.

Un elemento de gran relieve asociado al envejecimiento es la inflamación. Ello ha dado lugar a que la literatura de habla inglesa haya acuñado el término «*inflamm-aging*». Se trata de una situación que se viene a definir como un estado inflamatorio crónico, de bajo grado de actividad, común en la vejez, con un papel crítico en la aparición de la fragilidad, así como en la de numerosas enfermedades frecuentes en el anciano. Sería un proceso sistémico, de naturaleza multifactorial, caracterizado por complejas interacciones a nivel molecular. Se considera un factor biológico común a las situaciones que favorecen el declinar asociado al envejecimiento. Su reconocimiento tiene interés clínico en la medida en la que ofrece posibilidades positivas de actuación sobre la salud, contribuyendo así no solo a aumentar la esperanza de vida, sino también a mejorar su calidad². Todo lo anterior es aplicable al envejecimiento intestinal. El intestino es un sistema complejo, con diferentes compartimentos y funciones. Está constituido por diversas partes o regiones anatómicas, cada una de ellas con sus propios componentes celulares, con unas funciones específicas, en gran parte distintas entre sí. El estudio de sus modificaciones morfológicas y funcionales producidas en el curso del envejecimiento difícilmente puede ser llevado a cabo de una manera unitaria. A dificultar este tipo de estudios contribuyen las interrelaciones del intestino con otros componentes del aparato digestivo, como su tracto superior, el páncreas, el hígado o las vías biliares. También sus nexos con otros aparatos y sistemas, como el endocrino, el sistema nervioso central y periférico o el inmunitario. Todo ello hace difícil diferenciar los cambios intestinales primarios propiamente dichos de aquellos otros condicionados por factores extrínsecos³.

Las principales características que identifican el tubo intestinal son: a) constituir un espacio de tránsito y metabolización del alimento; b) funcionar como barrera protectora contra las agresiones externas para frenar la introducción de sustancias tóxicas o dañinas en el organismo (ácidos, enzimas digestivas, algunos fármacos como los antiinflamatorios, determinadas macromoléculas o microorganismos ajenos, etc.); c) ser el lugar donde se absorben y segregan numerosas sustancias necesarias para el metabolismo; d) disponer de actividad endocrina autóctona orientada tanto al propio tubo gastrointestinal como a otros componentes orgánicos; e) asumir un papel primordial en el conjunto del sistema inmune, ya que no en vano constituye el órgano con mayor población de células implicadas en este sistema, y f) disponer del mayor número de neuronas, tras el sistema nervioso central. A todo ello se añaden en los últimos años los conocimientos acerca de las múltiples funciones metabólicas derivadas de su abundante componente microbótico⁴. En la práctica, todas y cada una de estas funciones se van deteriorando en mayor o menor medida a lo largo de la vida, lo que hace del sujeto envejecido un candidato a presentar diferentes tipos de alteraciones a nivel intestinal.

Tabla 1

Principales cambios morfológicos del intestino asociados al proceso de envejecer

- Reducción progresiva del peso del intestino
- Reducción de la superficie mucosa
- Acortamiento y ensanchamiento de los villi, con presencia progresiva de deformidades y atrofia
- Sustitución progresiva del parénquima noble por tejido conectivo
- Pérdida de elasticidad
- Modificaciones en la forma, tamaño y distribución de los folículos intestinales
- Cambios degenerativos de las neuronas y células gliales del sistema entérico
- Aumento de la mutaciones mitocondriales en las células epiteliales

Los principales cambios morfológicos vinculados al proceso de envejecer se conocen desde hace bastantes años. A ello han contribuido en un inicio los estudios de carácter transversal procedentes de análisis necrópsicos. También las modernas técnicas de imagen, y junto a ello, los avances en el laboratorio y en las aplicaciones de la medicina nuclear. Un resumen de estos cambios morfológicos y funcionales en el sujeto que envejece sin patología significativa añadida se puede ver en las [tablas 1 y 2](#).

Los factores determinantes de los cambios funcionales del intestino que tienen lugar en relación con el envejecimiento son solo parcialmente conocidos. Entre ellos se suelen citar la degeneración neuronal, los daños en el ADN de la mayor parte de los componentes celulares favorecidos por un aumento en la cuantía de radicales libres de oxígeno, así como en la carga de mediadores inflamatorios. Junto a ello, y en parte vinculados a estos mismos fenómenos, los cambios degenerativos en el tejido conectivo y la desdiferenciación y atrofia de las células de la mucosa epitelial. Otro factor con incidencia negativa es la peor vascularización de todo el intestino, progresiva a lo largo de la vida, con el daño derivado de una reducción de nutrientes para sus componentes celulares. También las modificaciones en la MI y las pérdidas en la función inmune. Además, existen condicionantes externos al tubo digestivo que facilitan estas pérdidas; entre ellos, la presencia progresiva de comorbilidad asociada a la edad con incidencia directa sobre el tubo intestinal y los cambios que tienen lugar en todo lo referido a hábitos de vida, alimentación y comportamientos del individuo.

Al envejecer se producen también cambios en la concentración de hormonas intestinales, así como en la respuesta a ellas⁵⁻⁶. La colecistocinina aumenta sus niveles séricos basales, lo que facilita la sensación de saciedad y la tendencia a reducir la ingesta. A que se eleven esos niveles contribuyen tanto una mayor respuesta a la ingesta grasa como una aclaración renal más pobre. Se trata de un efecto similar al producido por la leptina, hormona antagónica a la testosterona, con lo que ello representa de potenciación del catabolismo orgánico. Sus niveles también aumentan, más en el hombre, en paralelo al descenso de la testosterona. Todo ello ha ayudado a acuñar la expresión de «anorexia del envejecimiento»⁷. Por el contrario, la grelina tiene un efecto opuesto, lo que determina

Tabla 2

Principales cambios funcionales del intestino asociados al proceso de envejecer

- Enlentecimiento del tránsito intestinal con tendencia al estreñimiento
- Mayor dificultad para la absorción de hidratos de carbono
- No se modifica la absorción de grasas ni su cuantía en heces
- Cambios en la composición de la microbiota intestinal
- Mayor liberación de endotoxinas que favorecen sarcopenia y anorexia
- Aumento de la capacidad de absorción de las vitaminas liposolubles (A, C) y del colesterol
- Dificultad progresiva para la absorción y el transporte de las vitaminas del grupo D, del calcio y de los hidratos de carbono
- No se modifica la capacidad de absorción de las vitaminas hidrosolubles (B y K)
- Deterioro progresivo del componente digestivo del sistema inmunitario
- Modificaciones funcionales de las hormonas gastrointestinales
- Mayor facilidad para las infecciones locales

que sus concentraciones se reduzcan en paralelo al aumento de las hormonas anteriores.

Respecto a la inmunosenescencia, insistir en que el tubo gastrointestinal constituye el principal órgano inmunológico, ya que incorpora cerca del 70% del total de linfocitos del organismo, especialmente en las *placas de Peyer*. Mantiene la máxima carga antigénica a lo largo de toda la vida. El epitelio intestinal separa la mucosa donde reside la microbiota de la submucosa donde lo hacen mayoritariamente los linfocitos, pero permite un diálogo dinámico entre ambos lados. El llamado *mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT] está cubierto por un epitelio linfoide rico en células M (*antigen sampling microfold cells*) con gran actividad inmune. La renovación constante del epitelio a lo largo de la vida determina dificultad para la maduración de estas células, limita sus competencias y facilita el deterioro de la función inmunológica. Una revisión detallada sobre este tema puede encontrarse en otro lugar⁸. La inmunosenescencia vinculada a estos cambios de la mucosa limita la capacidad para inducir la secreción de anticuerpos protectores específicos contra la enfermedad infecciosa y da lugar a una reducción en el número de células M. A que esto sea así, además de las alteraciones en la mucosa, contribuyen igualmente las modificaciones de la vecina MI⁹.

Desde una perspectiva clínica, las consecuencias más importantes del envejecimiento intestinal son: a) un aumento de todo tipo de alteraciones relacionadas con la absorción; b) un aumento de la patología vascular; c) una tendencia mayor al estreñimiento de carácter multifactorial pero condicionada, sobre todo, por las pérdidas en la función motora y por la menor hidratación del individuo: es de destacar que más del 50% de la población que ha superado los 65 años toma laxantes; d) la aparición progresiva tanto de divertículos como de áreas de isquemia, especialmente en el intestino grueso, con un aumento importante de las complicaciones vinculadas a estas patologías (infecciones y perforaciones); e) la posibilidad de desarrollar incontinencia fecal, patología tanto más frecuente cuanto mayor es la edad: se calcula que la padecen el 5% de los mayores de 65 años, y f) mayores posibilidades de que surjan cuadros obstructivos, especialmente en los sujetos que han sido sometidos a cualquier forma de cirugía abdominal.

Los cambios operados en el tubo intestinal directamente vinculados a la edad, si no hay patología añadida, suelen ser discretos y de evolución lenta, tardan en manifestarse y, cuando lo hacen, suelen producirse a partir de lo que cabría calificar como situaciones de «estrés intestinal» avanzado. Por otra parte, como ocurre en el resto del organismo, las manifestaciones pueden ser atípicas (ausencia o presencia muy discreta de dolor o falta de fiebre en procesos que habitualmente cursan con estas manifestaciones, menor contracción defensiva de la pared en los cuadros agudos, etc.).

Microbiota. Conceptos y generalidades

Resulta obligada una referencia a Elie Metchnikoff (1845-1916), quien recibió el premio Nobel en 1908 y fue el primero en establecer una relación entre MI (él hablaba de flora) y envejecimiento. Lo hizo a partir de la observación, que hoy calificaríamos como epidemiológica, de la gran longevidad de los campesinos búlgaros, grandes consumidores de yogur. A partir de ello enfatizó las propiedades de este alimento.

Ha pasado también a la historia por haber sido el creador de la palabra «gerontología», un concepto que engloba «cualquier tipo de estudio relacionado con el proceso de envejecer, bien lo sea desde el punto de vista biológico, clínico o relativo a las ciencias sociales y del comportamiento» (1901: *La naturaleza del hombre: estudios de una filosofía optimista*). En su 5.ª edición, este libro (1915) introducía ideas tan sugerentes como las siguientes: «La digestión de derivados lácteos como el yogur introduce microflora

con efectos positivos en el intestino», «Muchas enfermedades y el propio envejecimiento son debidas a bacterias que generan putrefacción en el intestino», o «Tomar lactobacterias combate y elimina esta “autointoxicación”»¹⁰.

Con el término «microbiota» englobamos a la población microbiana que habita en una región corporal. La MI no es sino la que corresponde a esa localización. La palabra «microbioma» alude al conjunto de genes codificados de estos microorganismos (genoma bacteriano). Con «probiótico» —un concepto propuesto en los años sesenta tomando como referencia las observaciones de Metchnikoff y recogiendo una sugerencia terminológica empleada por él mismo— nos referimos al germen vivo que, añadido a un alimento en la proporción adecuada, permanece vivo en el intestino con efectos beneficiosos para la salud, mientras que el «prebiótico» lo que hace es favorecer la proliferación o la actividad de bacterias intestinales beneficiosas¹¹.

Comunidades bacterianas (microbiota) pueden encontrarse en la mayor parte de nuestro organismo. Las que se localizan en una zona específica del mismo (p. ej., en el intestino) tienen más similitudes entre sí y con las halladas en esa misma localización en otros individuos, que con las distribuidas por otras zonas del organismo (boca, piel, vagina), incluso cuando se trata de un mismo sujeto¹².

Al hablar de la microbiota, y específicamente de la MI, se han utilizado expresiones que ayudan a comprender lo que representa su papel en el organismo. Se la ha calificado como «nuestro órgano olvidado»¹³. Se ha destacado su compromiso en funciones metabólicas como la fermentación y la absorción de hidratos de carbono no digeridos y su contribución al almacenamiento de energía¹⁴, y se ha hecho hincapié en su capacidad para producir señales que facilitan la maduración de las células y de las funciones inmunitarias¹⁵. Una microbiota «sana» potencia la actividad metabólica merced a sus numerosas enzimas degradantes¹⁶; favorece la resistencia a la infección, a la inflamación, a las enfermedades autoinmunes y tumorales; mejora la transmisión de las señales endocrinas y, a través del eje cerebro-intestino, mejora igualmente la función neurológica. Todo ello mediante la secreción de factores que modulan la permeabilidad intestinal, la función de las células epiteliales, la inmunidad innata y adaptativa, la movilidad intestinal y la neurotransmisión¹⁷.

El «microbioma» constituye el código genético de los gérmenes que forman la microbiota, tiene una importancia decisiva en los procesos salud/enfermedad del ser humano y condiciona en buena parte los cambios de la microbiota en el curso del envejecimiento¹⁸. En ciertas publicaciones el término microbioma se utiliza de manera inadecuada como sinónimo de microbiota.

El peso global de la MI en el adulto se estima en torno a 1 kg, y el número de gérmenes que incluye se expresa en trillones. Desde el punto de vista biológico la evidencia actual permite establecer su carácter esencialmente simbiótico generador de beneficios para el organismo. En todo caso, la MI resulta esencial al menos para las siguientes funciones: mantener la homeostasis intestinal en condiciones apropiadas, proporcionar energía en forma de ácidos grasos de cadena corta, proporcionar nutrientes al organismo, proteger contra la colonización frente a potenciales bacterias patógenas y para producir péptidos antimicrobianos¹⁹.

Envejecimiento y cambio en la microbiota intestinal

El sujeto que envejece básicamente sano mantiene bastante estable la composición de su MI entre las tercera y la séptima décadas de la vida, aunque la capacidad funcional de la misma pueda ir perdiendo puntos. Sin embargo, muchos factores pueden contribuir a que experimente modificaciones. Entre ellos, el tipo de dieta y su variabilidad, determinadas enfermedades, algunos fármacos como los antibióticos, etc. En sentido inverso, las modificaciones

que experimenta la MI también influyen sobre diversos parámetros relacionados con la salud. En edades más avanzadas, la variabilidad en la composición y las pérdidas en su actividad se van acentuando. Esta extraordinaria variabilidad en la composición de la microbiota humana no solo se deriva de factores directamente biológicos sino que también se ve condicionada por otros muy diversos, como la geografía y el entorno físico del individuo²⁰.

Los primeros estudios modernos que investigan los cambios en la MI ligados al envejecimiento datan de los años noventa²¹. Se señalaba ya entonces que la MI afectaba y podía ser afectada por muchos factores, algunos de ellos vinculados a los cambios fisiológicos que ocurren con la edad, pero en mayor medida debidos a algunas enfermedades, al empleo de determinados fármacos, a las modificaciones en el tipo y la composición de la dieta, al estrés, etc. Eran cambios con efectos metabólicos en algunos casos poco conocidos y apenas estudiados hasta entonces. Inflúan en la absorción mejor o peor de determinadas sustancias, en la acción de los fármacos, en la respuesta inmune ante la infección y quizás también en la carcinogénesis²².

Hemos aprendido que mientras nuestro genoma es esencialmente estático, nuestra microbiota, sobre todo la MI, es tremendamente dinámica. Las colonias de gérmenes (la microbiota) cambian constantemente debido a múltiples factores, la mayor parte de ellos relacionados con los aspectos señalados en el párrafo anterior. Además, condicionan nuestro estado físico e influyen en la salud y en la enfermedad. Los procedimientos utilizados para constatar esta realidad han sido y son muy variados. Uno muy importante ha sido la puesta en marcha de métodos de secuenciación masiva, y la aplicación de modelos matemáticos para interpretarlos²³.

Con el envejecimiento se va limitando la diversidad de gérmenes presentes en la MI. Aunque no hay unanimidad al respecto, parece que disminuyen los Firmicutes, Bifidobacteria (bacteroides), Fecalibacterium, Prausnitzii, Blautia, mientras aumentan las enterobacterias, los bacteroidetes, los anaerobios en general y, dentro de ellos, *Clostridium*. La variabilidad interindividual se va haciendo mucho mayor según envejecemos y, además de los factores clásicos mencionados —estado de salud, estado nutricional, dieta, fármacos (antibióticos, antiinflamatorios), etc.—, se ha comprobado que, en combinación de todo lo anterior, existen diferencias importantes entre los sujetos sanos que viven en sus domicilios y los institucionalizados en hospitales y residencias, así como diferencias vinculadas al tipo de vida previo de cada persona²³. Se modifican la composición, la función y la estabilidad de la microbiota, y existe una gran correlación entre estos cambios y los marcadores de fragilidad y de inflamación²⁴⁻²⁷.

Los cambios asociados al envejecimiento pueden estar influenciados en gran parte por los factores asociados ya mencionados²⁸. En todo caso, en la vejez aumenta la actividad proteolítica, mientras que se reduce la capacidad para la biosíntesis de la vitamina B₁₂ y la biosíntesis y la actividad de las reductasas bacterianas. Se acentúa la posibilidad de daño al ADN. Se deteriora la respuesta al estrés y se reduce, igualmente, la capacidad de respuesta del sistema inmune²⁹.

El *Eldermet Consortium*, un estudio de intervención sobre la MI al que me referiré más adelante, confirma una composición característica diferente de la del adulto joven. También una mayor variabilidad entre individuos en el tipo de gérmenes encontrados. Los autores lo interpretan como consecuencia de las enfermedades y de los tratamientos con fármacos en este grupo de edad³⁰.

En la edad avanzada existe evidencia de que la microbiota contribuye a regular el peso del individuo³¹, de que está implicada en la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en la aparición de determinados cánceres (colon, estómago, próstata) e incluso en la de algunas enfermedades metabólicas³² y, más positivo, que una microbiota estable contribuye a mantener un buen estado de

Tabla 3

Principales cambios asociados con el proceso de envejecer de la microbiota intestinal

- Aumenta la variabilidad interindividual
- Disminuye la diversidad entre los gérmenes que componen la microbiota
- Disminuyen en número y en variedad de especies los bacteroides y las bifidobacterias
- Disminuye la capacidad amilolítica
- Aumenta el número de anaerobios, *Clostridium*, fusobacterias y eubacterias
- Aumenta la actividad proteolítica
- Dieta, fármacos, enfermedades y estilos de vida son los principales responsables de estos cambios

salud³³. En definitiva, se correlaciona bien con la dieta, la residencia, el nivel de inflamación y la fragilidad, así como con diversas enfermedades, y la literatura nos confirma que admite posibilidades de intervención³⁴.

Entre las enfermedades que afectan al tubo intestinal que pueden dar lugar a cambios en la composición de la microbiota cabe citar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Entre las metabólicas, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad. También las infecciones localizadas en cualquier parte de nuestro organismo a través, sobre todo, de la acción directa de los antibióticos utilizados³⁵.

La dieta juega un papel preponderante en el tipo de colonización del intestino. Lo es desde el inicio de la vida. El intestino del niño intraútero es estéril, pero desde que cruza el canal del parto adquiere gérmenes que van a constituir su propia microbiota. Desde ese momento inicia una diversificación que va a depender, sobre todo, de factores vinculados al tipo de la leche con que se nutre (materna o no) y de su alimentación posterior. Esta microbiota instalada en la infancia determina la estabilidad en la composición de la microbiota del adulto, y sus cambios condicionan en parte los que aparecerán con la vejez³⁶. Tras la infancia, durante la vida adulta, la MI tiende a mantenerse estable para, como queda dicho, generar una inestabilidad progresivamente más acentuada durante la vejez, vinculada igualmente, sobre todo, a los cambios en los hábitos dietéticos que tienen lugar en esta etapa de la vida³⁷.

La dieta (cualquier dieta) facilita nutrientes tanto al huésped como a las bacterias. La microbiota dispone de una enorme cantidad de enzimas degradantes y de un margen amplísimo de capacidad metabólica (más que el huésped). En ese sentido, numerosos hidratos de carbono y proteínas de difícil digestión llegan hasta el colon y son metabolizadas por su microbiota³⁸.

El impacto de la dieta puede producirse por exceso o por defecto de nutrientes. Esta «disbiosis» está demostrada tanto en roedores como en humanos, de manera que dieta y microbiota interactúan entre sí, bien sea de forma directa, bien alterando la fisiología normal del organismo. Se trata de un fenómeno especialmente acusado, como se ha señalado, en la infancia y la vejez, y que viene modulado por muchos factores, entre ellos, los condicionantes ambientales por los que transcurre la vida del individuo³⁹.

Nuestra microbiota modula el proceso de envejecer («*You are what you host*»). Habrá que dar respuesta a aspectos más básicos, como conocer cuál es el papel que juegan la mitocondria o los radicales libres a lo largo del proceso. En todo caso, muchas respuestas no siempre están claras y suponen puertas abiertas a otras posibles interpretaciones^{17,40,41}. En la **tabla 3** se resumen los principales cambios que experimenta la MI en el curso del envejecimiento.

Terminaré este apartado recomendando una revisión reciente y bastante completa sobre el tema llevada a cabo por Bischoff⁴², donde se comentan en detalle muchos de los temas expuestos.

¿Se puede intervenir?

Importa saber si actuando sobre la MI podemos extender la longevidad y/o mejorar la calidad de vida de la persona mayor

Los estudios que analizan la influencia sobre la salud y el envejecimiento de determinados factores que modifican la microbiota se orientan, sobre todo, hacia procedimientos relacionados con la dieta⁴³. Comentaré tres de los proyectos más ambiciosos abiertos en estos momentos.

En el Proyecto NU-AGE⁴⁴⁻⁴⁵ la idea es administrar una dieta mediterránea completa durante un año a una muestra de personas mayores básicamente sanas que vivan en la comunidad, para evaluar posibles mejoras físicas, funcionales y mentales. Se trata de un estudio multiprofesional, poblacional, europeo, que recoge individuos entre los 65 y los 79 años. El objetivo es analizar y comparar, antes de iniciar el estudio y después del año de intervención, distintos parámetros clínicos y biológicos, incluidos los llamados «omics» (epigenéticos, metabolómicos, metagenómicos, transcriptómicos)⁴⁵.

El *Eldermet Consortium*^{25,31,46} se encuentra todavía en fase de desarrollo. Iniciado en 2007, determina la MI en 500 ancianos sanos en 3 niveles asistenciales: comunidad, hospital de día y residencias, con dietas conocidas, controladas y diferentes. Confirma las diferencias en la composición de la microbiota según el tipo de dieta, así como la capacidad de modificar dicha microbiota de acuerdo con la propia dieta. Muestra mejoras a largo plazo en parámetros que miden la relación salud/fragilidad, el grado de comorbilidad y los marcadores de inflamación.

En el proyecto RISTOMED se administra una dieta ajustada a las recomendaciones de la OMS en cuanto a las cantidades y proporciones de los macro y micronutrientes incluidos en la dieta. Se lleva a cabo sobre 62 personas sanas con edades entre los 65 y los 85 años durante 8 semanas. A un grupo se le suplementa con un determinado prebiótico rico en bacterias (VSL#3) y al otro, no. Al cabo de las 8 semanas el grupo que ha recibido el suplemento muestra que se han reducido los niveles séricos de los marcadores inflamatorios estudiados así como los de homocisteína, mientras que se ha producido un aumento en los de folatos y en los de la vitamina B₁₂. Aunque no llegó a alcanzar significación estadística, quizás por lo limitado de la muestra, sí se observó un aumento de bifidobacterias en el grupo de intervención⁴⁷.

Como conclusión general de estos y otros estudios de intervención cabe destacar 2 aspectos. Parece evidente que es posible modificar la microbiota en sentido positivo actuando directamente a través de la dieta. Las posibilidades de intervención han mostrado ser múltiples y muy variadas, lo que hace que la forma eventualmente más adecuada para actuar en cada caso esté por determinar y que, con toda seguridad, pueda ser diferente de unos a otros individuos de acuerdo con sus características individuales.

Respecto a los llamados alimentos funcionales, las posibilidades de intervención se agrupan básicamente en 3 categorías. Los probióticos (bifidobacterias, lactobacilos), que benefician al huésped a través de una mejora en el balance intestinal. Los prebióticos, sustancias no digeribles (fibras, oligosacáridos), cuyo beneficio se logra estimulando el crecimiento o la actividad de las bacterias que podríamos considerar positivas a lo que, evidentemente, en lo que toca a combatir el estreñimiento, se une la propia naturaleza no digerible de estas sustancias. Y las llamadas sustancias biogénicas, que son péptidos biológicamente activos que entrarían en la categoría de inmunopotenciadores⁴⁸.

Los probióticos, administrados en proporciones adecuadas, se suponen beneficiosos para la salud del huésped. Pueden contener una cepa única —o varias— de bacterias y/o de hongos. Los más estudiados, sobre todo en el anciano, son los lactobacilos y las bifidobacterias. Se utilizan tanto con finalidad preventiva como terapéutica³⁸. Actúan modulando la MI. Su capacidad moduladora depende de la cepa y está influenciada por diversos factores, pero de manera especial por la edad. Pueden modular, igualmente, la respuesta inmunológica a las infecciones y a las vacunas. Entre sus efectos positivos, algunos estudios muestran que pueden

reducir tanto la incidencia como la severidad de las infecciones respiratorias⁴⁹.

Así pues, este tipo de intervenciones parece generar en el anciano efectos positivos. Además, y este es un aspecto importante, no originan efectos secundarios perniciosos. Entre los efectos positivos se incluirían la reducción en el número de episodios de diarrea asociada al uso de antibióticos y conseguir que estos episodios agudos sean mejor tolerados y cursen con síntomas menos severos. También reducir la tendencia al estreñimiento asociada a la edad²³. Otra revisión apunta en el mismo sentido y deja entrever que, aun sin una evidencia clínica totalmente establecida, la manipulación directa de la microbiota podría mejorar la respuesta adaptativa del sistema inmune y reducir las secreciones inflamatorias. Por ese mecanismo compensaría algunos de los efectos de la llamada inmunosenescencia⁵⁰.

El efecto de los prebióticos se consigue estimulando el crecimiento y la actividad de algunos gérmenes como las bifidobacterias⁵¹. En algunos casos muestran, también, que son capaces de reducir los marcadores de inflamación, y algunos de ellos, dado su carácter de fibra no absorbible, de aumentar el número y la cuantía de las deposiciones, combatiendo de ese modo la tendencia al estreñimiento⁵². La variabilidad interindividual en las respuestas obtenidas es muy alta y relativamente poco uniforme. Esta variabilidad es también apreciable en relación con la diversidad del tipo de prebióticos utilizados⁵³.

Aunque es un tema abierto, numerosas publicaciones en los últimos años parecen demostrar que las leches fermentadas, y a su cabeza el yogur, ejercen una influencia positiva en la calidad de vida en las personas de edad avanzada. Análisis derivados del estudio Predimed muestran que el mayor consumo de yogures se asoció a un menor desarrollo de síndrome metabólico en sujetos de alto riesgo cardiovascular⁵⁴. También que el alto consumo de productos lácteos (sobre todo yogures) puede proteger contra la diabetes mellitus tipo 2 a ancianos con riesgo cardiovascular elevado⁵⁵.

Estudios observacionales de carácter prospectivo muestran que su uso regular en cualquiera de sus formas ayuda a mantener el peso adecuado⁵⁶. También que puede contribuir a mantener un buen estado nutricional⁵⁷. Existe una revisión extensa sobre el tema, elaborada por expertos, representantes de sociedades científicas de nutrición y de universidades españolas⁵⁸, cuya principal recomendación es la de consumir 2-4 raciones de productos lácteos al día, incluyendo algún yogur.

Los puntos fuertes de la excelente revisión de Biagi et al.⁵⁹ se centran en analizar la modificación en la MI asociada a la edad y su relación con la inmunosenescencia, con la posibilidad de actuar en este terreno en pro de mejorar la salud del anciano y en el papel que pueden jugar los probióticos en la promoción de la longevidad. Como mensaje final positivo los autores destacan que «el ecosistema que representa la MI del anciano constituye una diana prometedora para múltiples estrategias conducentes a mejorar la salud y a prolongar la vida en las personas mayores».

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS. Frailty in older people. *Eur Geriatr Med*. 2012;2:344-55.
2. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16:14-20.
3. Moley JE. The aging gut: Physiology. *Clin Geriatr Med*. 2007;23:757-67.
4. Saffrey MJ. Aging and the mammalian gastrointestinal tract: A complex organ system. *Age (Dordr)*. 2014;36:1019-32.
5. Atalayer D, Astburs NM. Anorexia of aging and gut hormones. *Aging Dis*. 2013;4:264-78.
6. Morley JE. Hormones in the aging process. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:S333-7.

7. Morley JE. Anorexia of aging: A true geriatric syndrome. *J Nutr Health Ageing*. 2012;16:422–5.
8. Man AL, Gicheva N, Nicoletti C. The impact of ageing on the intestinal epithelial barrier and immune system. *Cell Immunol*. 2014;289:112–8.
9. Sato S, Kimono H, Fujihashi K. Mucosal immunosenescence in the gastrointestinal tract: A mini-review. *Gerontology*. 2015;61:336–42.
10. Metchnikoff I. *The Prolongation of Life Optimistic Studies*. New York, NY: Springer Publishing Company; 2004.
11. Diccionario de términos médicos. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina (RANM); 2011.
12. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*. 2012;148:1258–70.
13. O'Hara AM, Sanan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7:688–93.
14. Gill SR, Pop M, Deboy R, Eckburg PB. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312:1355–9.
15. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host-bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010;107:243–74.
16. Flint HJ, Scott KP, Duncan SH, Louis P, Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3:298–306.
17. Heinz C, Mair W. You are what you host: Microbiome modulation of the aging process. *Cell*. 2014;156:408–11.
18. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242–9.
19. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effect on human health. *Gastroenterology*. 2013;146:1449–58.
20. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vázquez-Baeza Y, et al. Meta-analyses of studies of the human microbiome. *Genoma Res*. 2013;23:1704–14.
21. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50:438–46.
22. Mitsuoka T. Significance of dietary modulation of intestinal flora and intestinal environment. *Bioscience Microflora*. 2000;19:15–25.
23. Gerber GK. The dynamic microbiome. *FEBS Lett*. 2014;17:4131–9.
24. Rondanelli M, Giucosa A, Falliva MA, Perna S, Allieri F, Castellaci AM, et al. Review on microbiota and effectiveness of probiotic use in older. *World J Clin Cases*. 2015;3:156–62.
25. Cleasson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488:178–84.
26. Tihonen K, Ouwehand AC, Rautonen N. Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Res Rev*. 2010;9:107–16.
27. Lynch DB, Jeffery IB, Cusack S, O'Connor EM, O'Toole PW. Diet-microbiota-health interactions in older subjects: Implications for healthy ageing. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:141–54.
28. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing and beyond: Gut microbiota and inflammatory states in seniors and centenarians. *PLoS One*. 2010;5:610–67.
29. Lan Y, Kriete A, Rosen G. Selecting age-related functional characteristics in the human gut microbiome. *Microbiome*. 2013;1:2.
30. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4586–91.
31. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*. 2011;121:2126–32.
32. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finley BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:859–904.
33. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4578–95.
34. Zapata HJ, Quagliarello VJ. The microbiota and microbiome in aging: Potential implications in health and age related diseases. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:776–81.
35. Saraswati S, Sitaraman R. Ageing and the human gut microbiota — from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:1–4.
36. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;22:494.
37. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7.
38. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr*. 2014;111:387–402.
39. Devkota S, Chang EB. Nutrition, microbiomes, and intestinal inflammation. *Curr Opin*. 2013;29:603–7.
40. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: An integrated view, key aspect, and confounding concepts. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:1420–45.
41. Zorov DB, Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Zorov SD, et al. Microbiota and mitobiota. Putting an equal sign between mitochondria and bacteria. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79:1017–31.
42. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:26–30.
43. Brüssow H. Microbiota and healthy aging: Observational and nutritional intervention studies. *Microb Biotechnol*. 2013;6:326–34.
44. Candela M, Biagi E, Brigidi P, O'Toole PW, de Vos WM. Maintenance of a healthy trajectory of the intestinal microbiome during aging: A dietary approach. *Mech Ageing Dev*. 2014;136–137:70–5.
45. Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A, et al. Combating inflammation through a Mediterranean whole diet approach: The NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev*. 2014;136–137:3–13.
46. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME J*. 2016;10:170–82.
47. Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turroni S, et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota. The RISTOMED Project: Randomized controlled trial in healthy elderly people. *Clin Nutr*. 2015;34:593–602.
48. Mitsuoka T. Development of functional foods. *Biosci Microbiota Food Health*. 2014;33:117–28.
49. Yagroob P. Ageing, immunity and influenza: A role for probiotics? *Proc Nutr Soc*. 2014;73:309–17.
50. Pérez Martínez G, Bäueri C, Collado MC. Understanding gut microbiota in elderly's health will enable intervention through probiotics. *Benef Microbes*. 2014;5:235–46.
51. Bouhnik Y, Raskine L, Sionneau G, Vicaute E, Neut C, Flourie B, et al. The capacity of nondigestible carbohydrates to stimulate fecal bifidobacteria in healthy humans: A double-blind randomized placebo-controlled, parallel-group, dose-responses relation study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1658–64.
52. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, Brown C, Hager C, Van't Hof MA, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: The effect of oral nutritional supplementations with probiotics. *J Nutr Health Aging*. 2007;11:475–9.
53. Duncan SH, Flint HJ. Probiotics and prebiotics and health in aging populations. *Maturitas*. 2013;75:44–50.
54. Babio M, Becerra Tomás N, Martínez González MA, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Consumption of yogurt, low fat milk, and other low fat dairy products is associated with lower risk of Metabolic Syndrome incidence in an elderly Mediterranean population. *J Nutr*. 2015;145:2308–16.
55. Diaz-López A, Bullo M, Martínez González MA, Corella D, Estruch R, Fitó M, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr*. 2016;55:349–60.
56. Jacques PF, Wang H. Yogurt and weight management. *Am J Clin Nutr*. 2014;99 Suppl 5:1229s–34s.
57. El-Abbadi NH, Dao MC, Meydani SN. Yogurt role in healthy and active aging. *Am J Clin Nutr*. 2014;99 Suppl 5:1263–70.
58. Moreno Aznar LA, Cervera Ral P, Ortega Anta RM, Díaz Martín JJ, Baladia E, Basulto J, et al. Evidencia científica sobre el papel del yogur y otras leches fermentadas en la alimentación saludable de la población española. *Nutr Hospital*. 2013;28:2039–89.
59. Biagi E, Candela M, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Aging and gut microbes: Perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacol Res*. 2013;69:13–20.