

La microbiota intestinal y los probióticos al envejecer

Mónica de la Fuente

Departamento de Genética, Fisiología
y Microbiología de la Universidad
Complutense de Madrid

¿Sabes que ahora estás envejeciendo? La microbiota y los probióticos al envejecer

Este ha sido el título de la ponencia presentada en el XII Workshop SEMIPyP (Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos) patrocinada por Chiesi e impartida por Mónica de la Fuente, doctora en Biología y Medicina y catedrática de Fisiología en la Universidad Complutense de Madrid.

¿Por qué interesa conocer la microbiota y el uso de probióticos en el envejecimiento?

Este tema es de enorme interés en nuestra sociedad por las características de este proceso biológico que es el envejecimiento, que se inicia cuando hemos completado el desarrollo de nuestro organismo, esto es, en la edad adulta, y termina con la muerte del individuo. Si tenemos en cuenta que la longevidad media de la población española está en unos 84 años, estamos hablando del periodo más largo de la vida. El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva y generalizada de nuestras funciones y por un estado de menor adaptación a los cambios internos y externos a los que nos enfrentamos constantemente, con una menor capacidad de mantener ese equilibrio que denominamos «homeostasis» y que es la base de la salud.

¿Se puede detener el envejecimiento? ¿De qué depende «cómo» hagamos el envejecimiento?

El envejecimiento es un proceso inevitable. Lo único que podemos hacer es intentar llevarlo lo mejor posible, y para ello hay que lograr mantener una buena salud, lo que se consigue teniendo una buena homeostasis, que va a depender de los sistemas fisiológicos denominados homeostáticos: el sistema ner-

«La microbiota intestinal tiene un papel relevante en ese diálogo entre el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario que permite la homeostasis y, consecuentemente, el mantenimiento de una buena salud»

vioso, el endocrino y el inmunitario. Estos sistemas no solo deben funcionar adecuadamente; también tienen que comunicarse de forma apropiada. Conseguir esos buenos sistemas homeostáticos en cada uno de nosotros va a depender de los genes que se tengan, pero también dependerá, y de forma mucho más relevante, del entorno que hayamos tenido en todo nuestro desarrollo (desde la vida fetal) y del estilo de vida que llevemos^{1,2}.

¿Todos envejecemos igual?

Cada individuo envejece a una velocidad propia. Este hecho hizo surgir el concepto de «edad biológica», que es la que refleja esa velocidad de envejecimiento y que, por tanto, resulta mejor que la «edad cronológica» (el dato

objetivo de la edad de una persona) para indicar «cómo» se está envejeciendo y la esperanza de vida que se tiene. El problema de esa edad biológica es lo difícil que resulta determinarla. No obstante, nuestro grupo de investigación ha conseguido hacerlo utilizando como base el demostrado carácter de «marcador de salud» que tiene la función de las células inmunitarias, mediante lo que hemos denominado el «Immunity Clock»³.

¿Cuál es el papel de la microbiota en la salud?

En la actualidad, está científicamente demostrado que la microbiota intestinal tiene un papel relevante en ese diálogo entre el sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario que permite la homeostasis y, consecuentemente,

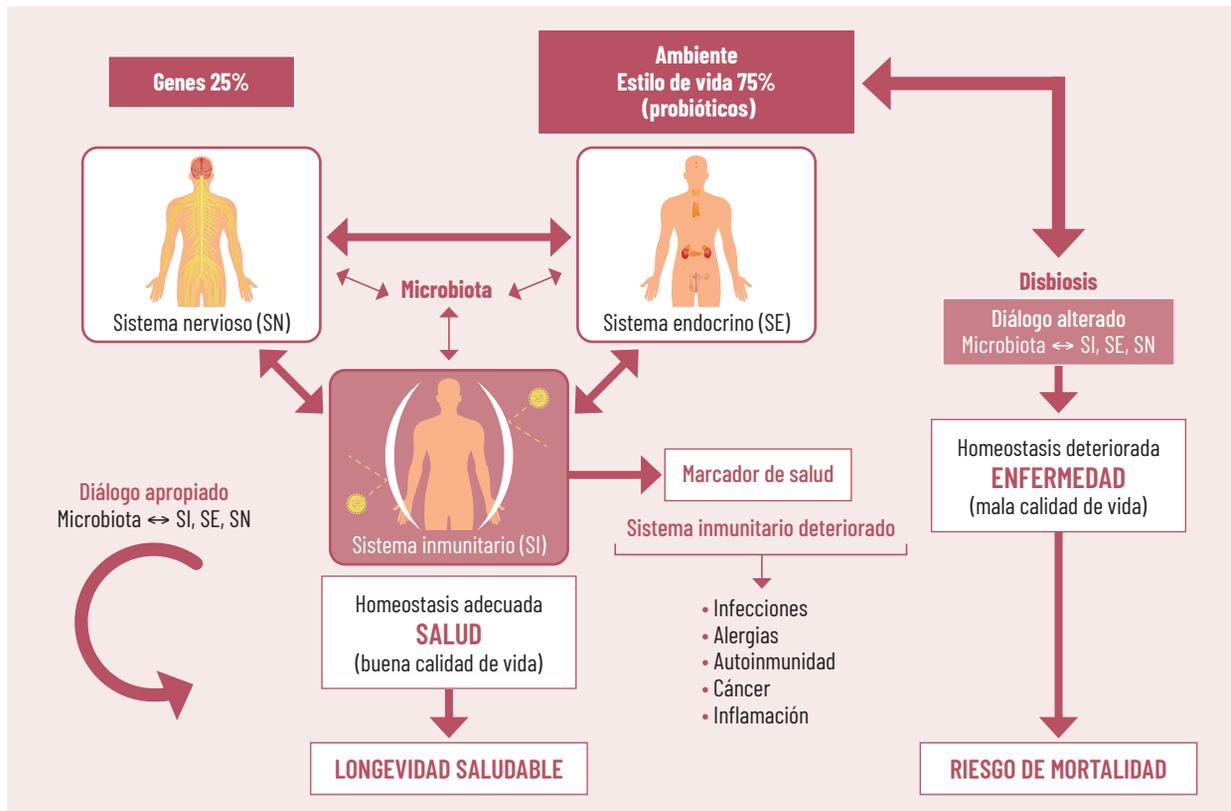


Figura 1. Comunicación de la microbiota intestinal y de los sistemas homeostáticos: nervioso, endocrino e inmunitario. Si es apropiada, tendremos salud, pero si no lo es aparecerá la enfermedad. El estilo de vida, en el que se puede incluir la ingestión de probióticos, incide en la microbiota, en esa comunicación y en el funcionamiento del sistema inmunitario y, por tanto, en la salud

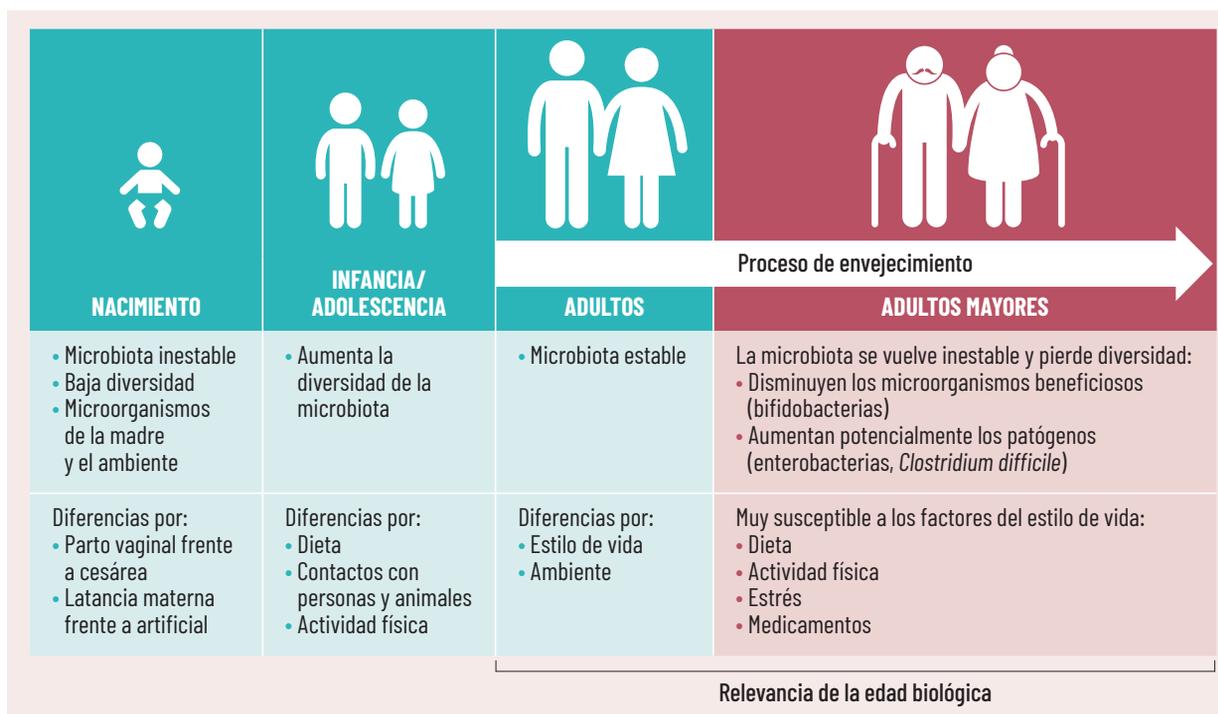


Figura 2. Cambios en la microbiota intestinal a lo largo de la vida

mente, el mantenimiento de una buena salud. Muchas publicaciones científicas demuestran cómo esa microbiota intestinal se comunica con tales sistemas desde nuestro nacimiento, y cómo ese diálogo va a permitir el correcto desarrollo y funcionamiento de los mismos, no solo a nivel intestinal sino también a nivel general del organismo. Esta conexión, que constituye el conocido eje «microbiota-intestino-cerebro», va a ser la responsable del correcto desarrollo y funcionamiento cerebral y, en consecuencia, va a participar en nuestra respuesta conductual. Dada la bidireccionalidad del eje, es fácil entender cómo nuestras emociones van a poder modificar la función intestinal y la microbiota. Por tanto, la microbiota intestinal va a condicionar nuestra salud y, consiguientemente, cómo vamos a llevar nuestro proceso de envejecimiento y si conseguiremos, o no, una longevidad saludable⁴⁻⁷ (figura 1).

Muchos factores pueden alterar nuestra microbiota intestinal: desde la manera en que nacemos (parto o cesárea) hasta la lactancia (materna o artificial), la dieta que mantenemos, la actividad física, la medicación que recibimos (los antibióticos, pero también una larga lista de medicamentos) y el estrés, entre otros. Esa pérdida del equilibrio microbiano en nuestro intestino, lo que se denomina «disbiosis», va a alterar el diálogo entre la microbiota y los sistemas homeostáticos, y puede estar en la base de muchas enfermedades⁴⁻⁶. Aunque todavía se desconoce qué es causa y consecuencia, esto es, si la

disbiosis lleva a la enfermedad o es esta la que se manifiesta con disbiosis, hay muchos ejemplos que destacan el papel de la microbiota en muchas patologías^{4,5}.

¿Cuál es el papel de la microbiota en el envejecimiento?

En el momento del nacimiento adquirimos nuestra primera colonización con los microorganismos de la madre y del entorno. Esa microbiota neonatal tiene una baja diversidad, está dominada por las bifidobacterias y es inestable, pero se va desarrollando en cantidad y diversidad y, al final del primer año, ya se tiene un perfil individualmente distinto que va a converger en las peculiares características de un adulto en los años siguientes de vida. Aunque al llegar a la edad adulta nuestra microbiota es relativamente estable, se encuentra muy condicionada por el ambiente y el estilo de vida, y esto se acentúa al envejecer. A pesar de los resultados contradictorios que se tienen (por considerar, por ejemplo, únicamente la «edad cronológica» y no la «edad biológica»), se puede asegurar que al envejecer se pierde diversidad microbiana: disminuyen los microorganismos beneficiosos (como las bifidobacterias) y aumentan los potencialmente patógenos (como las enterobacterias)^{6,7} (figura 2).

Teniendo en cuenta que la base del envejecimiento es el estrés oxidativo crónico asociado al estrés inflamatorio que afecta de forma relevante a los sistemas ho-

La microbiota intestinal y los probióticos al envejecer

meostáticos^{1,8}, la «disbiosis» asociada al envejecimiento puede tener un papel muy relevante en la velocidad a la que envejecemos. No olvidemos que en esa disbiosis se producen un aumento de los microorganismos que favorecen la oxidación y la inflamación, y una disminución de los que presentan capacidad antioxidante y antiinflamatoria⁴⁻⁷.

¿Pueden los probióticos influir en el envejecimiento y la longevidad?

Es evidente que es necesario encontrar estrategias de estilo de vida que nos permitan una longevidad saludable. La dieta, la actividad física o el control del estrés lo han conseguido⁸. Todas ellas, así como la medicación, pueden afectar a la microbiota. Por ejemplo, se ha visto que medicamentos de uso habitual, como los inhibidores de la bomba de protones, los antiinflamatorios no esteroideos y los antihipertensivos, entre otros, pueden hacerlo⁴.

En este contexto, aparece el creciente interés por los beneficios del uso de probióticos para mantener la salud y mejorar la calidad de vida de la población a medida que envejece. Se ha comprobado que los probióticos pueden restituir la microbiota intestinal en cualquier momento de la vida, y que sus efectos son más significativos durante el envejecimiento^{6,9}.

Asimismo, muchos probióticos se han demostrado eficaces en el control de la sintomatología de muchas enfermedades (especialmente las relacionadas con el tracto digestivo, pero también en otras aparentemente alejadas del mismo) y en el control de los efectos secundarios de los medicamentos^{4,6,7,10,11}. Varios estudios proponen la utilización de probióticos para el mantenimiento de la salud gracias a su papel, ya que mejoran el sistema inmunitario y el nervioso^{5-7,12,13}.

Recientemente se ha propuesto el término *gerobiótico* para referirse a las cepas bacterianas que pueden incidir en los mecanismos del envejecimiento, reducir sus efectos fisiológicos y, por lo tanto, aumentar la longevidad saludable¹⁴. Aunque no se conocen totalmente los mecanismos que utilizan los gerobióticos para llevar a cabo esta función, sí se ha comprobado que actúan manifestando propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que podría explicar sus efectos en la disminución de la velocidad de envejecimiento y en el aumento de la longevidad saludable^{5-7,13,14}.

Resulta evidente que estamos ante una estrategia muy atractiva para una longevidad saludable, sobre todo teniendo en cuenta la alta seguridad de los probióticos, su facilidad de administración y la elevada aceptación de los consumidores. No obstante, la comunidad científica coincide en lo mucho que queda por investigar¹⁵, y tanto los investigadores como los profesionales sanitarios y las empresas debemos aunar esfuerzos pa-

ra conseguir una utilización adecuada de los probióticos, sobre todo en una población tan numerosa y que tanto necesita mantener una buena salud como la que se encuentra envejeciendo. ●

Bibliografía

1. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging. The involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current Pharm Des.* 2009; 15(26): 3.003-3.026.
2. De la Fuente M. Bio-psycho-social bridge: the psychoneuroimmune system in successful aging. En: *Cambridge Handbook of Successful Aging.* Fernández-Ballesteros R, Benetos A, Robine JM, Eds. Nueva York: Cambridge University Press; 2018. pp. 265-280.
3. Martínez de Toda I, Vida C, Díaz-Del Cerro E, De la Fuente M. The immunity clock. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021; 76(11): 1.939-1.945.
4. De la Fuente M, González-Pinto A, Pérez-Miralles FC (coordinadores). Documento de Consenso sobre Microbiota y el uso de Probióticos/Prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Neuraxpharm.* 2021. Disponible en: <https://sepb.es/documento-de-consenso-sobre-la-microbiota-y-el-uso-de-probioticos-en-patologias-neurológicas-y-psiquiátricas>
5. De la Fuente M. The role of the microbiota-gut-brain axis in the health and illness condition: a focus on Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2021; 81(4): 1.345-1.360.
6. De la Fuente M. Microbiota intestinal y envejecimiento. En: *Tratado de Medicina Geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores.* Abizanda P, Rodríguez Mañas L, Eds. Elsevier España, 2.ª edición, 2020; capítulo 35; pp: 301-309.
7. De la Fuente M, Díaz Del Cerro E, Salazar N, Gueimonde M. Microbiota and probiotics in aging. *Approaches to Aging Control.* 2020; 24: 127-142.
8. Martínez de Toda I, Ceprián N, Díaz del Cerro E, De la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflammaging. *Cells.* 2021; 10(11): 2.974.
9. Gao R, Zhang X, Huang L, Shen R, Qin H. Gut microbiota alteration after long-term consumption of probiotics in the elderly. *Probiotica Antimicrob Proteins.* 2019; 11(2): 655-666.
10. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2014; 38(7): 1.345-1.350.
11. Song SC, An YM, Shin JH, Chung MJ, Seo JG, Kim E. Beneficial effects of a probiotic blend on gastrointestinal side effects induced by leflunomide and amlodipine in a rat model. *Beneficial Microbes.* 2017. Disponible en: <https://yonsei.pure.elsevier.com/en/publications/beneficial-effects-of-a-probiotic-blend-on-gastrointestinal-side-effects>
12. Hunsche C, Cruces J, De la Fuente M. Improvement of redox state and functions of immune cells as well as of behavior response in aged mice after two weeks supplementation of fermented milk with probiotics. *Current Microbiol.* 2019; 76: 1.278-1.289.
13. Díaz Del Cerro E, Lambea M, Félix J, Salazar N, Gueimonde M, De la Fuente M. Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice. *Biogerontology.* 2021. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/34729669>
14. Tsai YCh, Cheng LH, Liu YW, Jeng OJ, Lee YK. Gerobiotics: probiotics targeting fundamental aging processes. *Bioscience Microbiota Food Health.* 2021; 40(1): 1-11.
15. Hutchinson AN, Berg C, Kruger K, Susserová M, Allen J, Améén S, et al. The effect of probiotics on health outcomes in the elderly: a systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Microorganisms.* 2021; 9(6): 1.344.