



ENVEJECIMIENTO Y MICROBIOTA

María Zamora Úbeda
Grado en Nutrición Humana y Dietética
Trabajo Fin de Grado
2020/2021

Trabajo Fin de Grado.

Grado en Nutrición Humana y Dietética.

Facultad de Ciencias Sociosanitarias de Lorca.

Universidad de Murcia.

ENVEJECIMIENTO Y MICROBIOTA

María Zamora Úbeda.

Directores: M^a del Carmen Frontela Saseta y Rubén López Nicolás.

Curso académico 2020/2021

Convocatoria de junio.

Resumen.

La microbiota intestinal humana es un ecosistema complejo y dinámico con un papel protagonista en el funcionamiento metabólico e inmunológico del huésped. Se sabe que ésta sufre un proceso de cambios durante todas las etapas de la vida que, inevitablemente, están relacionados con la edad. Estos cambios, además, se han visto relacionados con una desregulación del sistema inmunológico y con ello, una mayor susceptibilidad a sufrir ciertas enfermedades. Debido a que el envejecimiento se asocia a una baja biodiversidad de la microbiota y a una representación abundante de bacterias perjudiciales, estos cambios se prevén más dañinos en la población anciana. En relación a esto, bibliografía reciente sugiere que, factores externos como el estilo de vida saludable, la dieta y la actividad física son claves en el control del envejecimiento, actuando de forma directa e indirecta en la composición de la microbiota intestinal. A continuación, se presenta una revisión bibliográfica que tiene como objetivos principales evaluar el efecto del envejecimiento en la microbiota intestinal de los adultos mayores y evaluar los cambios que se puedan producir en la microbiota. Dichos cambios se pueden conseguir tanto mediante intervenciones basadas en un estilo de vida saludable como intervenciones a partir del consumo de una Dieta Mediterránea y la ingesta de suplementos prebióticos y probióticos, además de intervenciones a partir de la realización de actividad física. Se identificaron 17 estudios en humanos que resumen el papel y los cambios en la composición de la microbiota intestinal en el envejecimiento y su posible modulación a través de intervenciones nutricionales y actividad física como estrategia para conseguir una buena calidad de vida en la, cada vez más extensa, longevidad de los adultos mayores.

Palabras clave: envejecimiento, microbiota intestinal, estilo de vida, dieta, prebióticos, probióticos, actividad física.

Abstract.

The human intestinal microbiota is a complex and dynamic ecosystem with a leading role in the metabolic and immune function of the host. It is known that microbiota changes during all stages of life. These changes have also been related to a dysregulation of the immune system and with it a greater susceptibility to certain diseases. Because aging is associated with a low biodiversity of the microbiota and an abundant representation of harmful bacteria, these changes are expected to be more harmful in the elderly population. In relation to this, recent bibliography suggests that external factors such as a healthy lifestyle, diet and physical activity are key factor in controlling aging, acting directly and indirectly on the composition of the intestinal microbiota. This work presents, a bibliographic review whose main objectives are to evaluate the effect of aging on the intestinal microbiota of older adults and evaluate changes that may occur in the microbiota. This modifications could be obtained through interventions based on a healthy lifestyle such as interventions based on the consumption of a Mediterranean Diet and from the intake of prebiotic and probiotic supplements, as well as, interventions from physical activity. 17 human studies were identified that summarize the role and changes in the composition of the gut microbiota in aging and its possible modulation through nutritional interventions and physical activity as a strategy to achieve a good quality of life in the increasingly long longevity of older adults.

Keywords: aging, gut microbiota, lifestyle, diet, prebiotics, probiotics, physical activity

ÍNDICE

1.	Introducción.	1
1.1.	Envejecimiento y población.	1
1.2.	Microbiota	3
1.3.	Estilo de vida y relaciones con la microbiota.	6
1.3.1	Dieta.	7
1.3.2	Dieta Mediterránea.	8
1.3.3	Prebióticos y probióticos.	9
1.3.4	Actividad física.	11
2	Objetivos.	13
3	Material y métodos.	14
4	Resultados.	16
5	Discusión.	26
	5.1 Intervenciones para determinar la modificación de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento.	26
	5.2 Intervenciones a partir de la ingesta de una Dieta Mediterránea y de suplementos probióticos y prebióticos.	29
	5.3 Intervenciones a partir de la realización de actividad física.	33
6	Otras intervenciones prometedoras.	36
7	Conclusiones.	38
8	Referencias bibliográficas.	40
9	Agradecimientos.	48

1. Introducción.

1.1. Envejecimiento y población.

El envejecimiento demográfico es uno de los mayores desafíos a los que actualmente se está enfrentando nuestra sociedad. La población de la Unión Europea, en enero de 2019 se estimó en 446,8 millones de personas. Los jóvenes de 0-14 años formaban el 15,2% mientras que los mayores de 65 años formaban el 20,3%, 2,9 puntos más que 10 años atrás. En España el porcentaje de jóvenes entre 0-14 años se mantuvo estable entre 2009 y 2019 mientras que el porcentaje de adultos mayores de más de 65 años pasó de 16,6% en 2009 a 19,4% en 2019 constituyendo esto un aumento de 2,8% en 10 años. Las tasas de natalidad bajas y el aumento de la esperanza de vida son los responsables de estos datos, lo que está provocando la inversión estructural de la pirámide poblacional (1).

Entre los años 2015 y 2050 la población de adultos mayores con más de 60 años se duplicará (2), esto en parte se debe al aumento de los avances en la medicina moderna, en la tecnología y en definitiva en la ciencia. Además, la mejora exponencial de las condiciones de vida repercute de forma directa en la longevidad de las personas. Por esto, es común, sobre todo, en países de altos ingresos que las personas mayores dediquen su vejez a realizar tareas que durante su vida profesional no pudieron ejercer y para ello es importante llegar a esta etapa con la salud y autarquía suficiente como para desempeñarlas de forma satisfactoria (3). Sin embargo, este incremento de la longevidad trae consigo un aumento paralelo de enfermedades ligadas a ella. Por lo que, existe la gran necesidad de establecer estrategias de prevención para frenar dicho aumento (4).

Aunque es cierto que existe una ligera disminución de adultos dependientes en países de altos ingresos económicos, con respecto a países más desfavorecidos, la prevalencia de adultos con limitaciones básicas es similar. Por otro lado, se observa que, con independencia del lugar donde se viva las causas de muerte por enfermedades no transmisibles son las más prevalentes en adultos mayores (2), las enfermedades cardiovasculares a la cabeza, seguidas de afecciones respiratorias son las más frecuentes actualmente (5). La principal consecuencia del desarrollo de estas enfermedades se encuentra ligada al entorno socio-económico y a los hábitos de salud. Dichos factores influyen en las personas desde el mismo momento del nacimiento pudiendo llegar a ser claves en el envejecimiento (2).

El proceso de envejecimiento en sí, acompañado de ambos factores superpuestos contribuyen a un deterioro más acusado de las funciones corporales y predisponen a procesos de inflamación severos que se relacionan con fragilidad (6). La fragilidad es una situación caracterizada por una mayor predisposición al fallo en la homeostasis después de un evento de estrés, lo que aumenta el riesgo de sufrir caídas y/o discapacidad. Las características clínicas de la fragilidad cursan con anorexia, sarcopenia, disminución de la función cognitiva, reducción de la movilidad y falta de independencia (7). Con el fin de diagnosticar de forma objetiva esta situación se desarrollan diferentes escalas de medición de diversos ítems característicos, un ejemplo de estas escalas es el criterio de fragilidad de Fried, el cual considera cinco apartados que determinan el nivel de fragilidad: la pérdida de peso, el agotamiento, la baja actividad física, debilidad y lentitud (3). Cabe destacar en este momento que la fragilidad no es, necesariamente, una condición ligada a la edad cronológica de los individuos. Las personas con una determinada edad no tienen más o menos predisposición a sufrir situaciones adversas, es la edad biológica la que se considera como un síndrome clínico que puede tratarse con el fin de conseguir un envejecimiento saludable en personas con riesgo de sufrir un deterioro de su calidad de vida (7).

Un anciano frágil se define como un sujeto con predisposición al fracaso orgánico y sobre el que es necesario aplicar medidas preventivas (8). Lo que para una persona de mediana edad no significaría mayor complicación, como puede ser una pequeña infección, en un anciano frágil puede causar un empeoramiento importante en su estado de salud, lo que repercutiría en su autosuficiencia y se relacionaría con un aumento de la discapacidad. Se sabe que en las personas mayores de 85 años entre un 25 y un 50% presentan algún grado de fragilidad.

Basándose en esto, en los últimos años han comenzado a surgir investigaciones y estudios en los que se da luz a como poder prevenir esta situación. Algunos de ellos se centran, por ejemplo, en investigar la relación entre la dieta, la microbiota intestinal y el envejecimiento saludable. Se conoce que un estilo de vida saludable y una dieta equilibrada en la mediana edad está relacionado con un menor riesgo de enfermedades crónicas graves, de deterioro cognitivo y de alteraciones físicas asociadas a la vejez. Consecuencia de esto es la mejora de la eficiencia del sistema inmunológico que entre otras funciones ayuda en la reducción del estrés oxidativo (3).

Pero, ¿Hasta qué punto nuestra microbiota está implicada en este proceso? En la presente revisión se intentará dar respuesta a esta cuestión relacionándola con aspectos como la dieta y la actividad física.

1.2. Microbiota.

La microbiota intestinal es una comunidad de bacterias formada por más de 1011 organismos vivos por gramo de peso fecal y más de 1000 especies, la mayoría anaeróbicas obligadas (9). De todas estas un 98% se corresponden con cuatro filos bacterianos predominantes *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. Entre todas ellas, los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* constituyen el 90% (10).

Entre las actividades de las que se encarga la microbiota intestinal en el organismo, su papel en la absorción de nutrientes, producción de micronutrientes como vitaminas y cofactores, la regulación del sistema inmunológico y la desintoxicación de productos de desecho, además de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son las más importantes (11).

La composición de la microbiota intestinal cambia durante los 3 primeros años de vida. Las *bifidobacterias* son el género predominante durante esta etapa, su desarrollo y variación dependerá de factores como el modo de parto, la dieta, el consumo de fármacos, el área geográfica y factores ambientales. La abundancia de este género en la microbiota de lactantes, que produce metabolitos tales como el lactato o los AGCC a partir de los oligosacáridos de la leche, disminuye con la edad (10).

Durante la edad adulta, en general, hasta los 65 años, la diversidad alcanza un máximo, a partir del cual se observa un estancamiento asociado al proceso de envejecimiento en sí, que en ocasiones desemboca en una disminución de la diversidad en los adultos mayores, esto se ve representado en el gráfico de la figura 1, lo cual se relaciona con un estilo de vida precario.

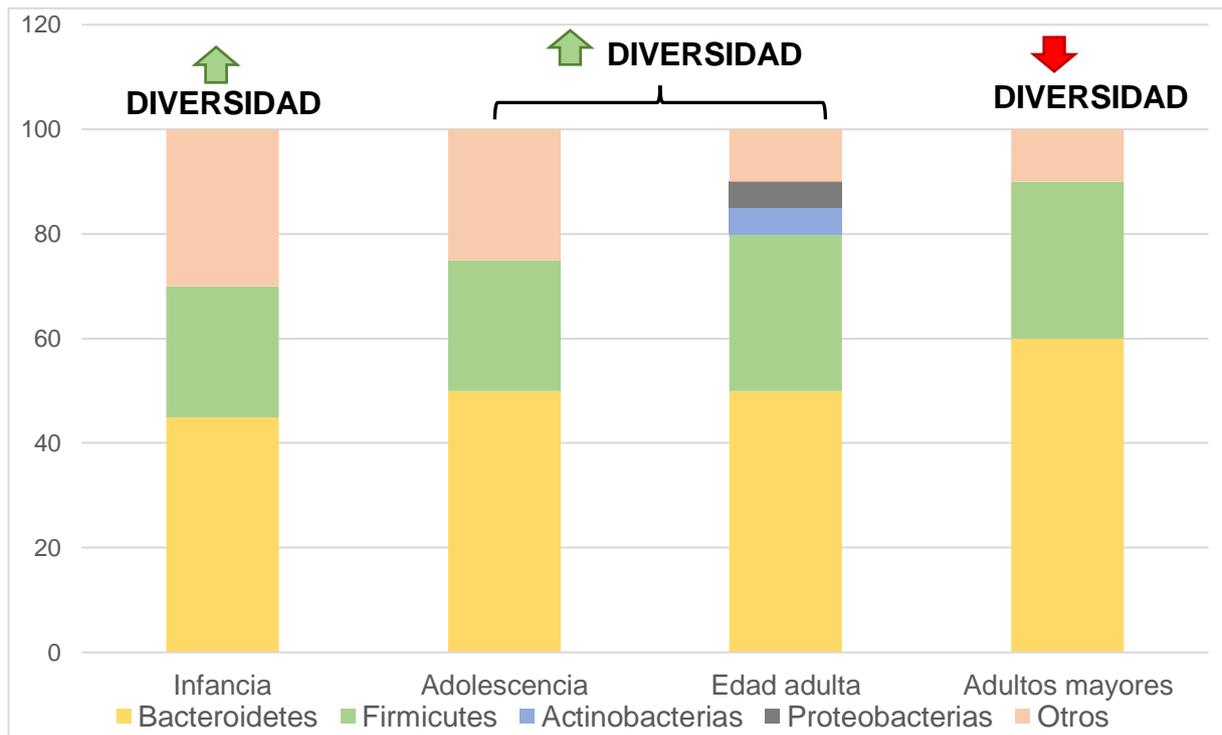


Figura 1. Cambios en la variabilidad de la microbiota intestinal a lo largo de las diferentes etapas de la vida.

Mantener la diversidad de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento parece ser la clave para alcanzar la salud geriátrica (12). Entre los cambios más característicos asociados a la edad en la población bacteriana se han observado disminución de la abundancia de productores de butirato y lactato y una reducción de la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, rasgo característico asociado a la edad (11). Existe una relación inversamente proporcional entre la abundancia de Bifidobacterias y Firmicutes y la aparición de procesos inflamatorios en los adultos mayores. El género *Bifidobacterium* es un productor de lactato, un metabolito que afecta a la acidez del ambiente y produce genes de respuesta al estrés inhibiendo la acción de sustancias proinflamatorias y suprimiendo la senescencia del intestino mediante la producción de moco (10). La relación entre la microbiota intestinal y la edad del huésped está influenciada por la superposición de factores externos, como el estilo de vida, la dieta, alteraciones físicas o fármacos e internos que se llevan a cabo en nuestro organismo a consecuencia de múltiples causas, por ejemplo la inflamación (13).

En la población joven el intestino está colonizado por una amplia población de bacterias que mantienen una relación simbiótica con el huésped (10). Diferentes

estudios han referido que la diversidad de la flora bacteriana de individuos sanos está compuesta principalmente con taxones microbianos como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eggerthella*, *Anaerotruncus*, *Bilophila*, *Akkermansia* y *Butyricimona*, los cuales, llevan a cabo procesos beneficiosos para el huésped como la producción de AGCC, que a su vez están relacionados con la regulación de la sensibilidad a la insulina o la modulación de la inflamación (14). Sin embargo, en los adultos mayores, la composición de la microbiota cambia, reduciéndose tal diversidad bacteriana. Aparece un aumento de comensales proinflamatorios (proteobacterias) y anaerobios facultativos y se reducen los comensales beneficiosos como los *Firmicutes*, esta disminución se conoce como disbiosis y es la principal causa de inflamación. Dicho proceso provoca un deterioro de la integridad del epitelio intestinal aumentando la filtración de bacterias oportunistas que son las encargadas del desarrollo de los procesos inflamatorios y la desregulación de la homeostasis intestinal, lo que lleva consigo un aumento del riesgo de padecer enfermedades asociadas al envejecimiento (10).

Por otro lado, también se han descrito diferencias importantes en la variabilidad de la flora intestinal entre sujetos institucionalizados y sujetos que viven en sus domicilios existiendo gran correlación entre marcadores proinflamatorios y los primeros, estas diferencias en parte se debían a diferencias en sus patrones dietéticos (8). Lo cual relaciona la dieta con la diversidad bacteriana del intestino.

Esta disminución de la diversidad trae consigo la disminución de especies microbianas encargadas de la producción de AGCC, los principales son el butirato, el acetato y el propionato, que son los encargados de modular el proceso de inflamación, actuar sobre la sensibilidad a la insulina e intervenir sobre gran cantidad de procesos anabólicos del huésped inversamente relacionados con la fragilidad (15). Existe evidencia de que la disminución de la concentración de butirato está relacionada con la disminución de la concentración de *Faecalibacterium (F.) prausnitzii*, *Eubacterium hallii* y *Eubacterium rectal*. Esta disminución a su vez está asociada a la secreción de mucinas por parte del epitelio intestinal que predisponen a la entrada de microorganismos patógenos gran-negativos capaces de producir lipopolisacáridos y endotoxinas que empeoran el proceso inflamatorio (16). Así mismo, el estado de fragilidad y envejecimiento está relacionado con un aumento del filo *Bacteroidetes* y *Oscillibacter*, los géneros *Alistipes* y la familia *Eubacteriaceae* y una reducción de

Faecalibacterium, *Lactobacillus*, *Roseburia* y *Romococcus* (10). Por otro lado, el aumento de la concentración de AGCC se asocia con la absorción de minerales como el calcio, aumentando su solubilidad y la expresión de proteínas transportadoras de este. Además, los AGCC también pueden actuar sobre la regulación del apetito debido a que son captados por receptores encargados de regular las hormonas que lo controlan, actuando así de forma indirecta en la ingesta del individuo (15). Por esto, alteraciones en los metabolitos microbianos, como pueden ser los AGCC, pueden provocar modulaciones endocrinas en el apetito. Estudios recientes han confirmado que existe correlación entre taxones bacterianos proinflamatorios como E.Coli y la secreción de hormonas de la saciedad, provocando el desarrollo de la “anorexia del envejecimiento”, situación que acabaría influyendo en la aparición de sarcopenia y fragilidad física secundarias a la desnutrición provocada por esta (17).

1.3. Estilo de vida y relaciones con la microbiota.

La importancia de un estilo de vida activo en la microbiota intestinal acrecenta la importancia del papel terapéutico de la nutrición y la actividad física. Evidencias disponibles recientes sobre la asociación entre la microbiota, la nutrición y la inflamación hablan de que es posible modular la composición y la diversidad bacteriana de la microbiota mediante intervenciones dietéticas y de promoción de la actividad física, lo que a su vez ayudaría a promover un envejecimiento saludable (18).

Del mismo modo, otros estudios recientes sugieren que la industrialización ha generado cambios importantes en la dieta y condiciones de vida de la sociedad. Con el aumento de la producción de alimentos procesados, antibióticos, etc., se ha alterado indirectamente la composición de la microbiota intestinal, relacionándose con una menor diversidad y un aumento en la decadencia de sus funciones lo que, inevitablemente, tiene implicaciones en la prevalencia actual de enfermedades crónicas en la población occidental (19).

1.3.1 Dieta.

El papel beneficioso de los alimentos en la salud de las personas es un hecho reconocido desde el comienzo de la medicina. Se sabe que la mayoría de cambios en la diversidad bacteriana del intestino que se dan durante el envejecimiento tienen relación con la composición de la dieta (11).

Una dieta saludable se basa en un equilibrio adecuado de energía, macro y micronutrientes. Su seguimiento es importante en todas las etapas de la vida, pero aún más si cabe en los adultos mayores, quienes se sabe, son más vulnerables a la desnutrición. Aunque es cierto que no existe un consenso definido en cuanto a la prevalencia de desnutrición en la edad anciana, se sabe que la proporción de ancianos desnutridos es diferente entre países, pero en general, se acepta que dicha proporción es mayor en ancianos hospitalizados o institucionalizados (20). Esto en parte es debido a factores ambientales y conductuales en los que se incluye la pérdida de sensibilidad, disminución del sentido del gusto, pérdida de piezas dentarias, dificultades para la masticación, disminución del apetito y también su ubicación geográfica o estado de estrés al que estén expuestos en cada momento (11).

A pesar de ello, sus necesidades no son ni más, ni menos amplias que las de un adulto de mediana edad, pero debido al deterioro que pueda haber, además, en las funciones de absorción de diferentes nutrientes debido, entre otros motivos, a la reducción de la motilidad intestinal, es más importante hacer incapié en la consecución del equilibrio del que se habla.

La tercera encuesta nacional de EEUU sobre salud y nutrición (NHANES III) reveló que el 30% de las personas mayores de 50 años no cumplen con las ingestas diarias recomendadas (RDA) de proteínas, principal macronutriente encargado de la síntesis muscular en ancianos y de fibra dietética, nutriente clave en el mantenimiento de la salud intestinal y en la prevención de enfermedades cardiovasculares tampoco cumplía con las RDA. Además, el hierro, la vitamina B12, el ácido fólico y la vitamina D, son otros nutrientes que presentan un déficit característico en esta población. Por un lado, el déficit de hierro se asocia a una inadecuada ingesta de hierro hemo, presente en productos de origen animal, relacionándose esto con la falta de ingesta de proteínas animales y al aumento del consumo de productos ricos en fitatos y oxalatos que son componentes que dificultan la absorción de dichos micronutrientes

y que se encuentran sobre todo en alimentos de origen vegetal. Por otro lado, el déficit de vitamina D, por falta, principalmente, de exposición solar se asocia a un aumento del riesgo de fracturas y osteoporosis. Por último, se puede añadir que el déficit de vitaminas del grupo B como la vitamina B12 y el ácido fólico está asociado a trastornos neurológicos (20). La desnutrición proteico-calórica es una de las principales causas de déficit inmunológico en los ancianos. Una ingesta adecuada de proteínas, además de los otros nutrientes mencionados se relacionan con una mayor respuesta inmunitaria y con ello con una mayor calidad de vida, debido a la menor prevalencia de infecciones y enfermedades.

Un buen estado nutricional es clave para el funcionamiento del sistema inmunológico, sobre todo en los adultos mayores por la mayor susceptibilidad que tienen a sufrir enfermedades y en definitiva para la prevención de la fragilidad. Por ello es tan importante el desarrollo de estrategias nutricionales que ayuden a conseguir dicho estado nutricional. El diseño de dietas adaptadas y el uso de prebióticos, probióticos y simbióticos específicos pueden considerarse estrategias nutricionales importantes para la regulación de la homeostasis intestinal (20).

1.3.2 Dieta Mediterránea.

Este patrón dietético está basado en un mayor consumo de verduras, hortalizas, frutas, legumbres, frutos secos, aceite de oliva y pescado en detrimento de un menor consumo de carnes rojas y grasas saturadas. Es notable el beneficio de la Dieta Mediterránea en la mejora del perfil lipídico y la función endotelial disminuyendo la inflamación, mejorando la resistencia a la insulina y en definitiva contribuyendo a una menor prevalencia de fragilidad y reduciendo la mortalidad (6). Sin embargo, actualmente predomina el patrón dietético, llamado occidental, basado en grasas saturadas, bajas cantidades de fibra, altas de sal y azúcares simples y que se relaciona con el aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, lo que trae consigo que el progresivo envejecimiento esté marcado por una disminución de la calidad de vida debida a estas enfermedades. Dicha prevalencia se torna extraña al encontrarse de forma elevada en países cuya alimentación se ha creído basar en la conocida Dieta Mediterránea.

Por otro lado, al predominio de la dieta occidental, poco saludable, se le suman las carencias fisiológicas y físicas de la población envejecida lo que,

desgraciadamente acaba desembocando en una dieta restringida asociada a desnutrición, disminución de la diversidad intestinal y en definitiva en una mayor predisposición a situaciones de fragilidad. Esto hace pensar en el desarrollo de estrategias nutricionales que ayuden a paliar esta situación.

1.3.3 Prebióticos y probióticos.

Como se ha comentado anteriormente tanto la cantidad de ingesta dietética como su composición tienen un papel determinante en la disbiosis intestinal. Por ello existe la necesidad de estudiar estrategias con las que a través de la dieta pueda tratarse dicha alteración. Estudios recientes proponen que se pueden tratar afecciones gastrointestinales y respiratorias asociadas con la microbiota mediante la suplementación con prebióticos y probióticos (11).

Un prebiótico se define como un ingrediente fermentado no digerible asociado a cambios específicos en la composición y actividad de la microbiota intestinal y que con ellos aporta salud y bienestar al huésped (11). Estos son componentes de la fruta, que en el colon producen metabolitos, entre ellos AGCC. Por ejemplo, la oligofructosa, la inulina y los fructooligosacáridos aumentan las bifidobacterias fecales, además estos dos últimos se sabe que mejoran el estreñimiento, la absorción de minerales y controlan el metabolismo de los lípidos y la glucosa.

Por otro lado, los probióticos se definen como microorganismos vivos que administrados en cantidades suficientes pueden mostrar beneficios en la salud de los individuos. Estos se encargan, principalmente, de mejorar la función intestinal, como se observa en la figura 2 resumidamente, inhibiendo sustancias patógenas, modulando el sistema inmunológico, ayudando en la producción de neurotransmisores, así como, controlando las células que forman parte del eje intestino-cerebro.

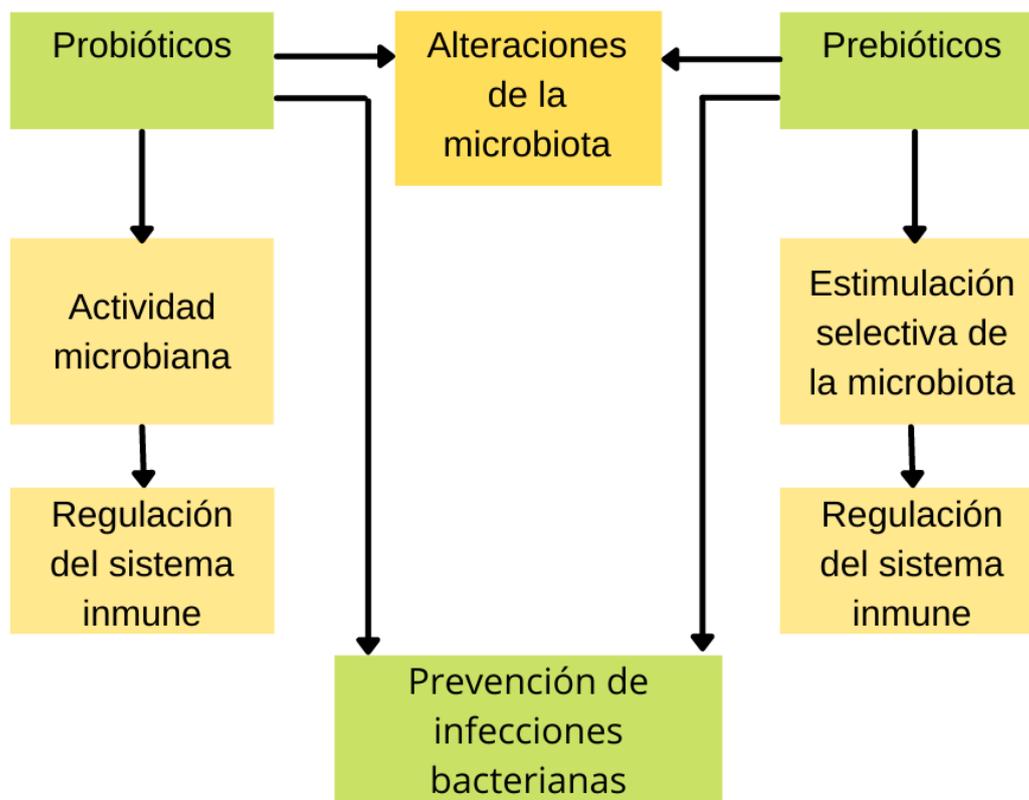


Figura 2. Funciones principales de los prebióticos y probióticos

De forma particular, el objetivo principal de los probióticos y lo prebióticos se podría decir que es similar. Ambos se encargan de restaurar y/o conservar la homeostasis de la microbiota intestinal, proceso clave en la vejez. Debido a que los prebióticos se “alimentan” de probióticos, se podrían convenir en que su administración conjunta podría poseer efectos terapéuticos y preventivos en la salud intestinal de los adultos mayores (18). Normalmente se suelen añadir a alimentos, las especies más comunes son las especies de lactobacilos y bifidobacterias (11), (20). Una dieta rica en probióticos, como los fitoestrógenos, puede ser interesante en la terapia contra el envejecimiento debido a sus efectos estrogénicos y antioxidantes. Los fitoestrógenos son polifenoles que se encuentran en plantas y alimentos como la soja, los cereales, las frutas, el chocolate y el té y que su consumo ayuda a la protección contra enfermedades cardiovasculares, síntomas de la menopausia y a la función cognitiva debido a la producción, en el intestino, de metabolitos bioactivos por parte de las bacterias intestinales, que los utilizan como alimento. Estudios recientes

en humanos confirman que los sujetos tienen mayor capacidad de hacer frente a infecciones tras la ingesta de suplementos probióticos (21).

1.3.4 Actividad física.

Dentro del concepto de estilo de vida saludable se encuentra la realización de actividad física, este junto con la dieta es uno de los principales encargados de promover la salud en todas las etapas de la vida. Entre sus beneficios más característicos se encuentran la reducción del peso, el control de la presión arterial, la dislipidemia y la resistencia a la insulina y con ello la reducción de eventos cardiovasculares y enfermedades metabólicas asociadas. Además, tiene un efecto positivo sobre la salud mental y las funciones cognitivas (22).

Estudios recientes han demostrado una asociación positiva entre ejercicios de resistencia y la diversidad de la flora intestinal en personas de edad avanzada (23). Así mismo, el ejercicio físico en personas sedentarias produce cambios en la composición bacteriana de la microbiota y mejora la síntesis de AGCC (24), como se observa en la figura 3.

La falta de actividad física junto con el progresivo paso de los años y el inevitable proceso de envejecimiento puede desembocar en sarcopenia, esta se define como un trastorno del músculo esquelético generalizado que se caracteriza por la pérdida de masa muscular y con ello la pérdida de su funcionalidad aumentando el riesgo de caídas, discapacidad y mortalidad. Este trastorno desemboca en un aumento de la fragilidad asociado a su vez a una disminución de la calidad de vida (17).

Otra de las características importantes ligadas a la sarcopenia y la fragilidad es la disminución de la fuerza muscular y que se estudia en pro de conocer el grado de disminución del rendimiento físico asociado a la edad. La fuerza muscular, se evalúa normalmente mediante la medición de la fuerza de agarre del lado dominante con un dinamómetro. Este parámetro, inevitablemente, disminuye con la edad, pero dicha disminución es más pronunciada en sujetos con características relacionadas con la sarcopenia y la fragilidad.

Estudios recientes reconocen que la inadecuada nutrición y una falta de actividad física son los factores predisponentes de sarcopenia-fisiopatológica en personas mayores. Como se ha mencionado anteriormente la microbiota está

regulada en gran medida por estos dos factores, la nutrición y la actividad física y viceversa, también puede regular la fisiopatología del huésped al actuar sobre los procesos de inflamación, sensibilidad a la insulina y producción de energía (25)

Por lo que, con todo ello, se puede lanzar la hipótesis de, si son viables los cambios en la microbiota mediados por el ejercicio físico y la dieta y si esto mejoraría la calidad de vida de los adultos mayores durante el proceso de envejecimiento.

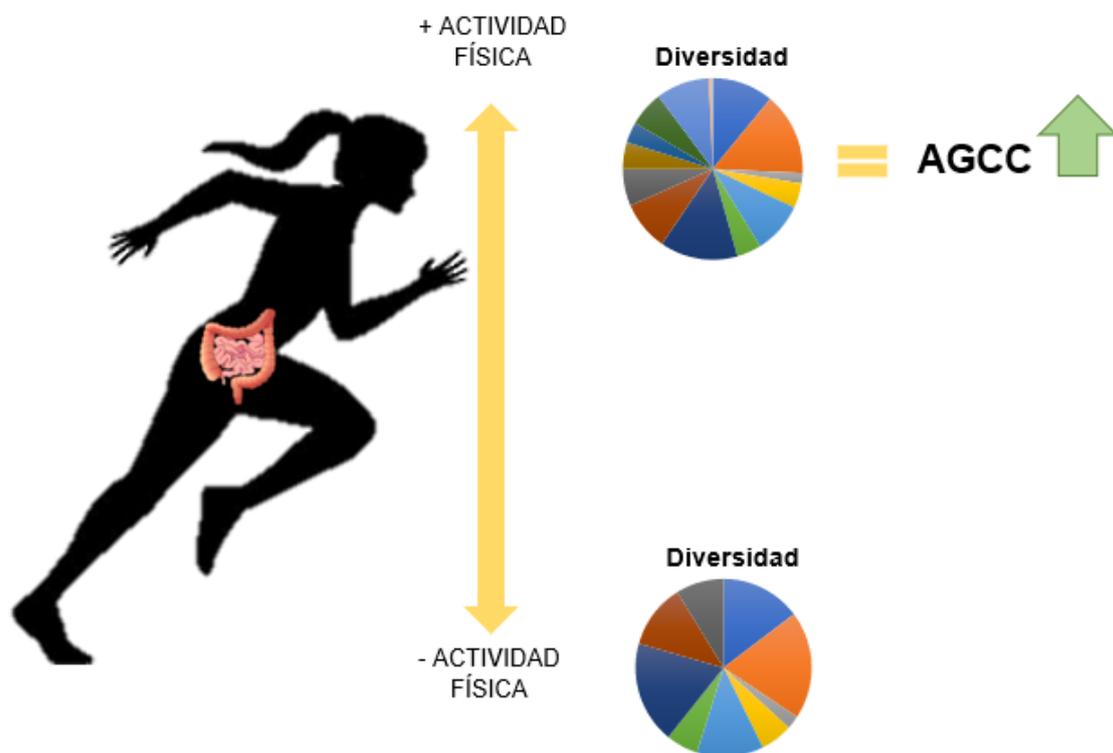


Figura 3. El ejercicio físico en sí mismo tiene la capacidad de regular los procesos relacionados con la diversidad intestinal, aumentado con ello la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

2 Objetivos.

- Evaluar el efecto del envejecimiento en la microbiota intestinal.
- Evaluar los cambios en la microbiota a través de un estilo de vida saludable.
 - Determinar la necesidad de actuar sobre la dieta a partir de la Dieta Mediterránea, prebióticos y probióticos con el fin de modular la microbiota intestinal hacia una más saludable que ayude en la mejora de la calidad de vida en el envejecimiento.
 - Determinar la necesidad de actuar sobre el ejercicio físico con el fin de modular la microbiota para mejorar la calidad de vida en el proceso de envejecimiento.

3 Material y métodos.

La bibliografía recogida en este trabajo ha sido recabada a través de búsquedas en bases de datos públicas (PubMed y Google Académico). Dicha búsqueda se realizó entre los meses Marzo y Abril de 2021. Los términos de búsqueda claves fueron “Microbiota” y “Envejecimiento”, “Envejecimiento”, “Microbiota” y “Dieta”, “Envejecimiento”, “Microbiota” y “Actividad física”, “Microbiota” y “Ancianos” y “Probióticos” y “Prebióticos”. Además, una parte de la bibliografía considerada se obtuvo de las referencias bibliográficas de las publicaciones más recientes.

En primer lugar, se identificaron 686 resultados, de los cuales 158 fueron seleccionados a partir de una serie de criterios de inclusión y exclusión. Como criterios de inclusión se consideró, primeramente, el diseño de las publicaciones, en este caso se filtró por ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados. Por otro lado, con el fin de obtener los resultados más actualizados, se acotó la búsqueda a artículos comprendidos entre los años 2010-2021. Además, solo se incluyeron publicaciones en inglés y español.

En cuanto a los criterios de exclusión, fueron que no cumpliesen con los criterios de inclusión, que la publicación no contara con el texto completo para su lectura, que los estudios hubiesen sido realizados en animales, que la muestra principal del estudio fuese muy pequeña, que las intervenciones dietéticas no se realizasen a partir de los criterios marcados en los objetivos del trabajo, que las intervenciones se realizasen en población con enfermedades específicas y que la edad de los sujetos a estudiar en los distintos ensayos fuese menor de 60 años.

Finalmente, en base a los criterios mencionados anteriormente, se seleccionaron 17 artículos científicos para la realización de este trabajo.

En la figura 3 se puede observar un diagrama de flujo que representa el proceso de selección de los diferentes estudios a analizar.

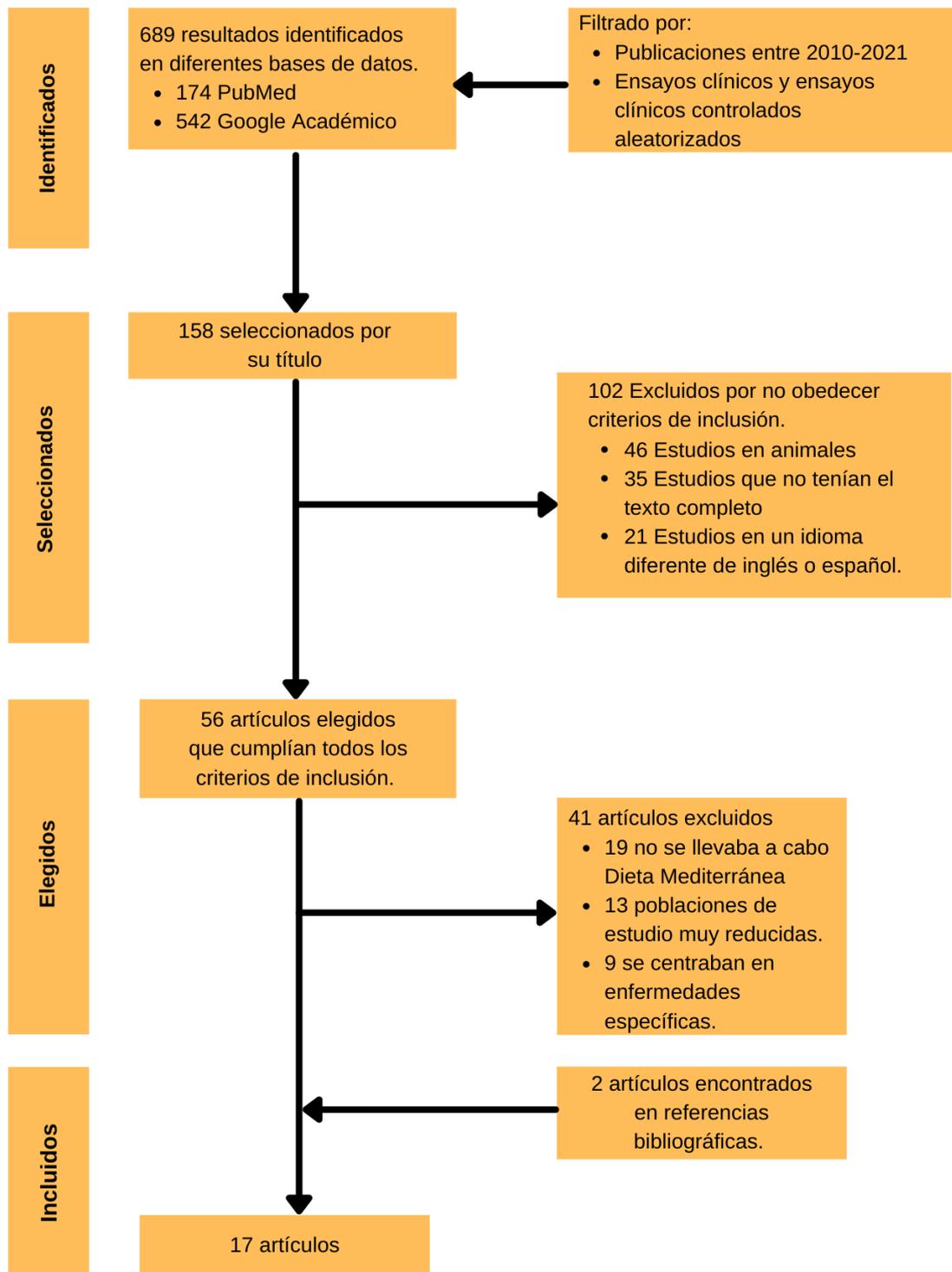


Figura 3. Diagrama de flujo de selección de artículos.

4 Resultados.

A continuación, se muestran cuatro tablas en las que se plasman los resultados de varios estudios relacionados con los objetivos de este trabajo.

La primera tabla, está compuesta de seis estudios, en ella se representan los resultados de dichos estudios, todos ellos relacionados con la variación en la composición de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento. La segunda tabla, formada por tres estudios, expresa los resultados de estos, relacionados con los cambios que se pueden producir en la microbiota intestinal de adultos mayores con la ingesta de una dieta tipo Mediterránea. En la tercera tabla, integrada por cinco estudios, se muestran los resultados relacionados con modificación que se produce en la microbiota intestinal a partir de la ingesta de probióticos. Finalmente, la última tabla, conformada por cuatro estudios, representa los resultados relacionados, al igual que los anteriores, con la modificación que se puede producir en la microbiota intestinal a partir de la realización de actividad física.

Tabla 2. Resumen de los principales estudios en humanos que han investigado sobre la modificación de la composición de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento

Ref.	Diseño del estudio	Participantes (n), edad.	Objetivos del estudio	Año	Tipo de evaluación	Resultados principales
(26)	Casos y controles	(n=170) Casos (n=161), >65 Controles (n=9), 28-46	Establecer la composición de la microbiota de referencia en varios sujetos de edad avanzada	2010	Extracción de ADN de muestras fecales. Amplificación, secuenciación y análisis de la región V4 del gen de ARNr 16S.	- Existe una relación entre la dieta, la microbiota y el estado de salud. - La proporción de Bacteroides fue mayor en ancianos mientras que la de Firmicutes fue mayor en los sujetos más jóvenes. - En tres sujetos tratados antibióticos se produjo una disminución en la riqueza taxonómica, la diversidad y la uniformidad de la comunidad. - Se observó un cambio evidente hacia una microbiota central dominada por el clúster IV de <i>Clostridium</i>
(27)	Ensayo clínico transversal	(n= 54), Semi-supercentenarios (n= 24), 105-109 Adultos jóvenes (n= 15), 22-48 Centenarios (n= 15) 99-104	Conocer la relación entre la microbiota intestinal y los adultos mayores.	2016	Extracción de ADN de microbiota fecal. Secuenciación Illumina de la región V3-V4 del gen de ARNr 16S,	-La abundancia de la microbiota disminuye con el envejecimiento. -La "adaptación a la longevidad" en centenarios parece correlacionarse con el enriquecimiento de bacterias intestinales asociadas a la salud.
(28)	Estudio observacional	(n= 56) -Centenarios (n=30), 95-108 -Ancianos (n=17), 67-79 -Adultos (n=9), 26-43	Proporcionar información completa de la microbiota intestinal de los centenarios en aldeas longevas y ayudar a caracterizar el papel de la microbiota intestinal en el envejecimiento saludable.	2019	Extracción de ADN de muestras fecales. Amplificación de regiones V1 – V3 del gen de ARNr 16S.	-La abundancia relativa de <i>Bacteroidetes</i> era considerablemente más alta en sujetos de aldeas longevas que en los de pueblos urbanizados, mientras que <i>Firmicutes</i> era menor. -La microbiota intestinal de los centenarios en un hospital de rehabilitación también fue diferente a la de los residentes en casa.

(29)	Estudio observacional	(n=371), 78	Mostrar asociaciones detalladas entre la dieta, la microbiota y la salud dentro de los estratos residenciales independientemente del lugar donde vive la gente.		Extracción de ADN de muestras fecales. Amplificación, secuenciación y análisis de la región V4 del gen de ARNr 16S.	<p>-Se observó inestabilidad temporal de la microbiota tanto en los sujetos que viven en la comunidad como en los sujetos de cuidados a largo plazo, particularmente en aquellos con una baja diversidad de microbiota inicial.</p> <p>-Los sujetos de estadía prolongada muestran un cambio gradual lejos de su microbiota inicial. Los cambios se asociaron a pérdida de componentes beneficiosos asociados a salud y juventud.</p> <p>-La microbiota asociada a la comunidad mostró más pérdida pero también más recuperación después del tratamiento con antibiótico.</p>
(30)	Casos y controles	(n=198) -Casos: (n=52), 90-99 (n=40), +100 -Controles: (n=106), 65-70	Caracterizar especies microbianas específicas que se asocien con la edad y el estilo de vida entre ancianos y conocer la relación entre la abundancia de determinadas especies y la longevidad.	2019	Extracción de ADN genómico de muestras fecales. Se amplificaron las regiones V3, V4 y V5 del gen de ARNr 16S.	<p>-Las personas de diferentes edades diferían en muchos aspectos de la microbiota intestinal, como la diversidad general, la estructura de la microbiota y la abundancia relativa de taxones clave.</p> <p>-El grupo de casos, el más longevo, posee algunos taxones clave que pueden contribuir a su longevidad, como <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Parabacteroides merdae</i>, <i>Ruminococcus gnavus</i> y <i>Clostridium perfringens</i>.</p> <p>- Diversidad alfa, diversidad local, de los casos fue significativamente más alta en comparación con el grupo control.</p>

Tabla 3. Resumen de los principales estudios en humanos que han investigado sobre la modificación de la composición de la microbiota intestinal en adultos mayores a partir de la Dieta Mediterránea.

Ref.	Diseño del estudio	Participantes (n), edad	Objetivos del estudio	Año	Método de evaluación	Resultados principales
(31)	Estudio observacional	(n=191) Adultos mayores (n= 178), 64-103. -n=83 comunidad -n=20 hospital de día -n=15 ingresados <6 semanas. -n=60 ingresados >6 semanas. Adultos jóvenes (n=13), 28-46.	Determinar la relación entre la variabilidad de la microbiota de ancianos asociada a la salud y su dieta.	2012	Extracción de ADN de muestras fecales. Análisis y secuenciación de genes de ARNr 16S	-Las personas más sanas viven en un entorno comunitario, comen de forma variada y tienen una microbiota distinta de las que reciben cuidados residenciales a largo plazo. -En las personas con una dieta baja en grasa y alta en fibra se confirmó que su microbiota era más diversa que la de los sujetos con otro tipo de patrón dietético.
(32)	Ensayo clínico controlado, simple ciego, aleatorizado, multicéntrico.	(n= 612), 65-79 -Casos: (n=323) -Controles: (n= 289)	Evaluar el efecto de la Dieta Mediterránea en la microbiota de un conjunto de sujetos.	2015	Extracción de ADN de muestras fecales. Análisis y secuenciación de genes de ARNr 16S	- La Dieta Mediterránea actúa sobre componentes específicos de la microbiota intestinal que se asocian con una reducción del riesgo de fragilidad, una mejor función cognitiva y una reducción del estado inflamatorio - La modulación microbiana producida por la dieta se asoció con un aumento en la producción de AGCC y ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) y una menor producción de ácidos biliares secundarios.

(33)	Estudio longitudinal	(n=20), >65	Analizar la composición microbiana en un grupo de mujeres ancianas obesas, antes, durante y después de administrar una Dieta Mediterránea hipocalórica enriquecida con probióticos.	2019	Extracción de ADN de muestras fecales. Secuenciación y amplificación Illumina MiSeq del gen de ARNr 16S	-Dos semanas de Dieta Mediterránea equilibrada con déficit calórico leve, mejoraron el cuadro metabólico de las pacientes, y dicha mejora fue acompañada por la recuperación de una microbiota intestinal saludable. -Agregar probióticos a la dieta redujo aún más el estrés oxidativo y condujo a una mayor abundancia relativa de <i>Akkermansia.</i> , un degradador de mucina con efectos beneficiosos.
------	----------------------	-------------	---	------	--	---

Tabla 4. Resumen de los principales estudios en humanos que han investigado sobre la modificación de la composición de la microbiota intestinal en adultos mayores y la ingesta de **probióticos y prebióticos**.

Ref.	Diseño del estudio	Participantes (n), edad.	Objetivos del estudio	Año	Tipo de evaluación	Resultados principales
PROBIÓTICOS.						
(34)	Ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	(n=63), >65.	Probar que el consumo de probióticos tiene efectos beneficiosos sobre la salud intestinal y contribuye a mejorar el deterioro cognitivo y mental en los adultos mayores	2020	Extracción de ADN de muestras fecales. Amplificación del gen de ARNr 16S y secuenciación de las regiones V3-V4.	<ul style="list-style-type: none"> -La abundancia relativa de bacterias intestinales que causan inflamación disminuyó significativamente en la semana 12 en el grupo de probióticos -El grupo de probióticos mostró una mayor mejora en la prueba de flexibilidad mental y la puntuación de estrés que el grupo de placebo - A diferencia del placebo, los probióticos aumentaron significativamente el nivel sérico de un factor neurotrófico del cerebro.
(35)	Estudio observacional	(n=338), 65-92.	Examinar las asociaciones entre la frecuencia de ingesta de productos lácteos fermentados que contienen LcS (<i>Lactobacillus casei</i> Shirota), la cantidad y calidad de la actividad física habitual y la salud intestinal de las personas mayores que viven en libertad.	2019	Extracción de ADN de muestras fecales. Amplificación del gen de ARNr 16S y secuenciación de las regiones V1-V2	<ul style="list-style-type: none"> -El número respectivo de diversas bacterias fecales beneficiosas tendió a ser mayor en los consumidores más frecuentes de productos que contienen LcS, siendo esta tendencia estadísticamente significativa para el total de <i>Lactobacillus</i>. -No hubo diferencias estadísticamente significativas en los recuentos de bacterias fecales entre los grupos de actividad física. <ul style="list-style-type: none"> -El riesgo estreñimiento (≤ 3 días / semana) fue significativamente menor en sujetos que ingirieron productos que contenían LcS 6-7 días en lugar de 0-2 días / semana -El riesgo de estreñimiento también fue menor en aquellos que dieron ≥ 7000 pasos / día o hizo ≥ 15 min/día actividad física a una intensidad moderada.

(36)	Estudio cruzado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	(n=32), 65-80.	Determinar si con el consumo de una mezcla de probióticos ¹ los adultos mayores aumentarían la proporción de linfocitos CD4+ circulantes, mejoraban la producción alterada de citocinas y sufrían cambios en la microbiota intestinal hacia una de características más saludables.	2015	Extracción de ADN de muestras fecales. Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) y la composición de la comunidad se determinó mediante pirosecuenciación.	<p>-La administración de probióticos Vs. Placebo identificó que con los primeros se produjo un aumento el porcentaje de bifidobacterias fecales y bacterias del ácido láctico, así como una disminución de <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>-Se identificaron varios grupos de bacterias que coincidían con <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> en el grupo suplementado con probióticos.</p> <p>-El grupo de probióticos mantuvo la concentración de linfocitos CD4+ y disminuyó el perfil de citocinas inflamatorias en comparación con el grupo placebo.</p>
(37)	Estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto.	(n=62), 65-85.	Evaluar el impacto de una dieta personalizada, con o sin adición del preparado VSL#3 ² , sobre los biomarcadores de inflamación, nutrición, estrés oxidativo y microbiota intestinal	2015	<p>-Niveles plasmáticos mediante tecnología ELISA sándwich multiplex.</p> <p>-Heces mediante qPCR dirigida al gen de ADNr 16S.</p>	<p>-La dieta sola redujo la VSG, el colesterol y la glucosa. La dieta con VSL#3 redujo también la VSG y mejoró los niveles de folato, B12 y homocisteína.</p> <p>-Ninguna intervención mostró efectos adicionales sobre la inflamación.</p> <p>-El grupo suplementado con VSL#3 aumentó la concentración de bifidobacterias, lo que se correlacionó con el aumento del folato y la B12. Por otro lado, el cambio en la concentración de homocisteína se correlacionó de forma negativa con la concentración aumentada de folato y B12.</p>

PREBIÓTICOS						
(38)	Estudio paralelo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	(n=48) -n=52, 18-65 -n=48, 65-75	Comparar la composición de la microbiota fecal, los perfiles de AGCC fecales y los compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aliento exhalado de adultos jóvenes versus ancianos, y para investigar el impacto de la suplementación con pectina de remolacha azucarera durante cuatro semanas sobre estos parámetros	2019	Extracción de ADN de muestras fecales. Secuenciación de amplicones del gen de ARNr 16S.	- Observamos diferencias limitadas y muy sutiles entre los grupos de edad con respecto a la composición de la microbiota. La microbiota de ancianos sanos fue similar a la de jóvenes sanos lo que sugiere que es el estado de salud, más que la edad cronológica, lo que afecta a la composición microbiana. - No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de AGCC fecales y COV exhalado entre los grupos de edad. Además, en ninguno de los dos grupos de edad se observaron efectos de la suplementación con pectina sobre la microbiota fecal, los AGCC y los perfiles de COV exhalados.
(39)	Estudio prospectivo, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego	(n=84) -ELD (n=42); ≥ 70. -MID (n=42); 30-50.	Evaluar si los ancianos tenían disbiosis en comparación con los adultos de mediana edad y determinar el impacto del consumo diario de <i>MSPrebiotic</i> ³ o placebo durante 3 meses sobre la composición del microbioma intestinal.	2018	Extracción de ADN de muestras fecales. Secuenciación del ARNr 16S -El análisis de AGCC de las heces se realizó mediante cromatografía de gases.	-Hubo una abundancia significativamente mayor de Proteobacteria (<i>Escherichia coli</i> / <i>Shigella</i>) en adultos mayores que en comparación con los adultos de mediana edad en el momento de la inscripción que no se observó después de 12 semanas de consumo de <i>MSPrebiotic</i> ³ . -Hubo un aumento significativo de <i>Bifidobacterium</i> tanto en adultos mayores como en los de mediana edad en comparación con el placebo. -Hubo un aumento pequeño pero significativo en los niveles de AGCC en heces de adultos mayores en <i>MSPrebiotic</i> ³ Vs. placebo.
<p>1. <i>Lactobacillus gasseri</i> KS-13, <i>Bifidobacterium bifidum</i> G9-1, and <i>Bifidobacterium longum</i> MM-2 2. VSL#3; cápsulas vegetales que contienen 112 mil millones de bacterias liofilizadas que consisten en las siguientes cepas: <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24737, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>Bifidobacterium breve</i> DSM 24732, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 24735, <i>Lactobacillus delbrückii</i> ssp. bulgaricus DSM 24734, <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 24730 y <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731, en proporciones definidas. 3: <i>MSPrebiotic</i>³: Almidón resistente.</p>						

Tabla 5. Resumen de los principales estudios en humanos que han investigado sobre la modificación de la composición de la microbiota intestinal en adultos mayores y la realización de actividad física.

Ref.	Diseño del estudio	Participantes (n), edad.	Objetivos del estudio	Año	Tipo de evaluación	Resultados principales
(40)	Ensayo comparativo no aleatorio	(n= 32), >65 años. EA ⁴ : (n=18) MT ⁵ : (n=14)	Determinar si la intervención con ejercicio modifica la composición de la microbiota intestinal en mujeres ancianas sanas.	2019	Extracción de ADN de muestras fecales. Se realizaron análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción terminal (T-RFLP).	-El grupo EA aumentó la abundancia relativa de <i>Bacteroides</i> intestinales, además mejoró la aptitud cardiorrespiratoria sin ningún cambio en la ingesta de nutrientes. -El ejercicio aeróbico, mejoró el patrón de defecación independientemente de la variación del % <i>Bacteroides</i> . -Sujetos que participaron en el entrenamiento de los músculos del tronco no mostraron variación en el % <i>Bacteroides</i> ni cambios en el patrón de defecación.
(41)	Ensayo cruzado aleatorio	(n= 33) hombres, 62-76.	Evaluar la modulación de la microbiota intestinal mediada por ejercicio de resistencia y si dicha modulación se asocia a fenotipos cardiometabólicos del huésped.	2018	Extracción de ADN de muestras fecales. Análisis y secuenciación de genes ARNr 16S de las regiones V3-V4.	-El efecto del ejercicio de resistencia sobre la diversidad de la microbiota intestinal no fue mayor que las diferencias interindividuales. Sin embargo, los cambios en la diversidad de especies a nivel local (diversidad α) se relacionó negativamente con cambios en la tensión arterial. -Los ejercicios aumentaron la abundancia relativa de <i>Oscillospira</i> y disminuyeron la abundancia de <i>C. difficile</i> , lo que se asoció con mejoras en las variables cardiometabólicas

(42)	Estudio observacional	(n=2051) Adultos (n=1598), 18-60. Ancianos (n=462), >61.	Determinar los cambios inducidos por el ejercicio regular en las propiedades de la microbiota intestinal en personas de edad avanzada y analizar los beneficios que pudieran derivar de esos cambios.	2020	Extracción de ADN de muestras fecales. Secuenciación mediante Illumina MiSeq.	-El ejercicio regular beneficia a las personas mayores, especialmente a las personas mayores con sobrepeso, al modular la microbiota intestinal, aumentando la abundancia relativa de vías funcionales bacterianas relacionadas con el metabolismo de los nucleótidos, la glucosa y los lípidos, en detrimento de las funciones microbianas que normalmente se asocian con el envejecimiento. -La α -diversidad de la microbiota intestinal aumentó con la edad, especialmente en personas con sobrepeso.
(43)	Estudio observacional	(n=56), 65-80.	Determinar si los cambios en la microbiota intestinal están asociados con una capacidad de ejercicio reducida en pacientes con hipertensión.	2018	Extracción de ADN de muestras fecales. Secuenciación de bacterias fecales de la región V4 del ARNr 16S.	-La diversidad α no fue significativamente diferente entre los sujetos, agrupados en 3 grupos según sus valores máximos de consumo de oxígeno. -La abundancia de <i>Betaproteobacteria</i> , <i>Burkholderiales</i> , <i>Alcaligenaceae</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcaceae</i> se redujo en sujetos con una capacidad de ejercicio reducida. - <i>Escherichia coli</i> , es un productor principal de inflamación en el intestino humano, la abundancia de ésta aumentó en pacientes con una capacidad de ejercicio reducida
4: Ejercicios aeróbicos, 5: Ejercicios de músculos del tronco.						

5 Discusión.

Publicaciones recientes relacionan un estilo de vida saludable con una composición bacteriana de nuestro intestino rica en taxones beneficiosos para la salud. Un estilo de vida saludable se define como un conjunto de comportamientos y/o actitudes que confluyen en mantener un estado físico y mental adecuado, lo cual, a su vez se relaciona con una buena alimentación, la realización de actividad física, la relación con el medio ambiente y las relaciones sociales.

5.1 Intervenciones para determinar la modificación de la microbiota intestinal durante el proceso de envejecimiento.

A cerca del proceso de envejecimiento y la modificación de la microbiota intestinal en adultos mayores, en la tabla 2 se exponen los resultados de varios estudios en el que se comparaba la microbiota intestinal de adultos mayores con la de un grupo de adultos jóvenes, estos demostraron que la microbiota intestinal de ambos era sustancialmente diferente (26), (28), (44). Los cambios más destacados en la microbiota intestinal se producen en el periodo de transición de adulto a anciano. En comparación con los adultos más jóvenes, en la microbiota de ancianos se observa un aumento del filo *Bacteroidetes* en comparación con *Firmicutes*, más abundante en los sujetos más jóvenes (26). Numerosas publicaciones convergen en esto último, aunque también existen discrepancias en cuanto al aumento o la disminución del filo de *Bacteroidetes* con la edad en otras publicaciones (22).

Es común que la población mayor de 65 años como la que se estudia en estas intervenciones, a menudo, tengan comorbilidades que se traten con medicamentos, que por sí solos o en combinación con otros, puedan afectar a la composición de la microbiota, como es el caso de los antibióticos. En dos de los estudios que se comentan en este apartado se observó como la diversidad microbiana disminuía durante el consumo de estos fármacos. En consecuencia, también se observó como al cesar su tratamiento, sobre todo en sujetos con una diversidad más o menos abundante al principio del estudio, pasado un corto periodo de tiempo, dicha diversidad volvía a aumentar, de modo que se tornaba más saludable para los sujetos (26), (29).

Como ya se ha comentado, una característica principal de la microbiota intestinal de los ancianos es el disminución del filo *Firmicutes*, este filo bacteriano es

el encargado de la producción de butirato. Dentro de este se encuentra el grupo IV de *Clostridium*, formado principalmente por *Faecalibacterium* y el grupo XIVa formado por *Roseburia*. Lo ventajoso de estas bacterias reside en las sustancias de desecho que generan, como son los AGCC, ya que se consideran beneficiosos para el metabolismo energético y el normal desarrollo de las células del colon, lo que, por otra parte, previene, en última instancia, el proceso de inflamación que deriva en fragilidad, morbilidad y mortalidad. En contraposición a esta disminución, se observó que la microbiota intestinal de centenarios presentaba una abundancia excepcional de *Roseburia* con respecto a ancianos más jóvenes (44). Igualmente, se observó una mayor abundancia de *Clostridium* en centenarios de aldeas longevas, gran regulador de la homeostasis intestinal, más que en grupos de menor edad y en grupos longevos pero que residían en un entorno más urbano (28). Sin embargo, otro estudio donde se midió la variación de la microbiota, en un periodo de tiempo de tres meses, en un grupo de ancianos de más de 65 años y en un grupos de jóvenes de entre veintiocho y cuarenta y seis años, se observó que, la variación predominante en el grupo *Clostridium* se caracterizó por ser el grupo IV más predominante en sujetos mayores y el grupo XIVa más abundante en la cohorte más joven (26) . Las diferencias entre el grupo *Clostridium* IV y XIVa en la microbiota de ancianos y centenarios puede deberse tanto a la procedencia geográfica de los sujetos estudiados, ya que se relaciona con diferentes hábitos alimentarios, como a procesos inherentes a la longevidad que modifiquen la diversidad bacteriana e intervengan en el mantenimiento de una flora saludable en adultos más mayores.

Recientemente, un estudio realizado en centenarios italianos demostró la existencia de una microbiota predominante en centenarios diferente a la de ancianos más jóvenes (27). Por otro lado, un estudio en centenarios chinos observó la asociación negativa entre la longevidad extrema y géneros como *Roseburia* o *Faecalibacterium*, de la familia *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (30), lo que concuerda con lo dicho anteriormente de la disminución de *Firmicutes* en ancianos. Ambos estudios, a pesar de las diferencias en raza, dieta, estilo de vida y localización geográfica estuvieron de acuerdo en que el envejecimiento extremo aumenta la riqueza microbiana, sobre todo, de géneros y familias asociados a la salud como *Oscillospirallaceae*, *Akkermansia* y *Bifidobacterium*. Por un lado, *Oscillospira*, que se encarga del control de la delgadez y de la disminución de marcadores inflamatorios,

el género *Bifidobacterium* que produce lactato y acetato (AGCC), están también encargados de la disminución de marcadores proinflamatorios.

Aunque, generalmente en los estudios no se informa del estado de salud de los sujetos se considera que, a diferencia de los jóvenes y adultos de mediana edad, los sujetos ancianos de edad avanzada tienen una microbiota intestinal menos enriquecida y beneficiosa, hecho intrínsecamente ligado al proceso de envejecimiento en sí (10). Además, se observó que niveles bajos de diversidad se correlacionaron con marcadores inflamatorios, fragilidad y parámetros de salud deteriorados, así como con patrones de dieta (31). Sin embargo, curiosamente, se relacionó un aumento de la diversidad microbiana y de taxones con propiedades saludables en adultos centenarios, presumiblemente este aumento se asociaba al estilo de vida y a los patrones dietéticos, en estos casos más saludables que los de adultos mayores más jóvenes (27), (44), (28). En comparación con grupos de edad más jóvenes, los centenarios tenían más posibilidad de llevar un estilo de vida saludable prefiriendo una dieta equilibrada, vegetal y limitando el consumo de alimentos cárnicos (30).

Así mismo, se observaron diferencias en la microbiota intestinal de ancianos según el lugar donde residían, vivienda comunitaria, hospital de día, rehabilitación a corto plazo y atención residencial. Se determinó, una relación entre la institucionalización de los ancianos y una reducción en la diversidad bacteriana, en parte este cambio se asoció a la dieta (28), (29). Además, otro estudio de similares características comparó la microbiota intestinal de sujetos que vivían en diferentes zonas geográficas, un grupo vivía en aldeas, consideradas zona rural, asociada a una alimentación más variada y saludable con sujetos que vivían en una zona urbana y además de la reducción de la microbiota intestinal se observó una disminución de la abundancia de productores de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en los sujetos de la segunda zona geográfica (44).

En definitiva, los resultados de los diferentes estudios analizados en relación al cambio de la microbiota con el proceso de envejecimiento convienen en que los grupos más longevos, concretamente los centenarios, tienen una estructura de la microbiota intestinal más consolidada y abundante que los participantes más jóvenes (30). Lo que se relaciona con un mejor estado de salud general y la longevidad de los sujetos.

5.2 Intervenciones a partir de la ingesta de una Dieta Mediterránea y de suplementos probióticos y prebióticos.

Diferentes revisiones y estudios recientes ponen de manifiesto la capacidad de la Dieta Mediterránea para prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida, lo que la convierte en una estrategia prometedora en el proceso de envejecimiento saludable.

La dieta es el más importante contribuyente en la determinación de la composición microbiana intestinal, sobre todo en ancianos inmunológicamente deprimidos (31). El estudio PREDIMED evaluó un conjunto de sujetos de una edad media de 67 años con alto riesgo cardiovascular. En él se puso de manifiesto que una Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva y nueces mejoró la función cognitiva de los participantes durante los 4 años de seguimiento (45). Debido a que uno de los principales síntomas de fragilidad es la disfunción cognitiva que está relacionada con los marcadores inflamatorios producidos por la disbiosis intestinal, en la tabla 3 se ven recogidos los resultados de varios estudios que examinaron la modificación de la microbiota intestinal con un patrón dietético mediterráneo. En referencia a esto, se observó en un estudio multicéntrico de un año de duración que la composición bacteriana del microbioma de ancianos se basaba en un conjunto de taxones potencialmente beneficiosos relacionados con la adherencia a la Dieta Mediterránea. Dichos taxones beneficiosos fueron, entre otros *Faecalibacteriumn prausnitzii* y *Roseburia*, caracterizados ambos por la producción de AGCC (32). Entre ellos, principalmente el butirato ha demostrado efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Debido a la progresiva disminución inmunológica que se produce durante el proceso de envejecimiento dichos efectos se podrían considerar importantes en esta etapa, sirviendo de prevención para infecciones y diversas enfermedades asociadas (18).

Así mismo, se ha encontrado relación entre el lugar de residencia, la dieta y la composición de la microbiota en ancianos, característica ya observada en estudios anteriores. Mientras que los sujetos que viven en un entorno comunitario mantienen una dieta equilibrada, los sujetos que reciben cuidados residenciales a largo plazo mantienen una dieta que se asocia a una menor variabilidad intestinal en comparación con los primeros. Una dieta baja en grasa y alta en fibra, como es la Dieta Mediterránea se relaciona con mayor diversidad y en consecuencia mejor calidad de vida en ancianos que viven en la comunidad (31).

Debido a la gran bibliografía que respalda los beneficios Dieta Mediterránea y su relación con la microbiota intestinal, asociándose su ingesta con la disminución de la relación *Firmicutes:Bacteroidetes*, abundancia de géneros como *Faecalibacterium prausnitzii*, y niveles más altos de AGCC intestinales en la población adulta general, se deberían realizar más estudios en población anciana, con el objetivo de obtener más información acerca de dichos beneficios y de su futura utilización en prevención, tratamiento y mantenimiento de la calidad de vida de los adultos mayores (46).

Por otro lado, dos semanas de Dieta Mediterránea con un déficit calórico leve en veinte sujetos con obesidad mejoró su cuadro metabólico y su microbiota se mostró más diversa y con taxones representativos beneficiosos para la salud. Además, dicha Dieta Mediterránea se enriqueció con probióticos, esta se relacionó con una reducción del estrés oxidativo y una mayor abundancia relativa del género *Akkermansia*, el cual se define como un degradador de mucina que tiene efectos beneficiosos sobre el huésped, por lo que se relaciona con una composición microbiana saludable. Aunque la intervención dietética fue el objetivo principal del estudio, este también incluyó la realización de actividad física, por lo que es inevitable considerar el efecto conjunto de dieta y ejercicio físico en relación a los cambios en la composición microbiana (33). Este y otros estudios, respaldan que la modulación de la microbiota intestinal con intervenciones dietéticas que incluyan suplementos dietéticos bien definidos, como los probióticos, que promuevan el desarrollo de componentes bacterianos beneficiosos pueden resultar útiles en el sostenimiento y preservación de la salud en adultos mayores (31).

A este respecto, la tabla 4, recoge los resultados de diferentes intervenciones realizadas en sujetos ancianos en los que se mide la modificación de la microbiota intestinal a partir de la ingesta de suplementos probióticos y prebióticos.

Bifidobacterium y *Lactobacillus* fueron las bacterias que más se utilizaron como suplementación con probióticos en adultos mayores. En general, los ancianos que recibieron suplementos de estas cepas aumentaron la concentración en su microbiota de *Bifidobacterium* (37), *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp (35) y *Lactobacillus acidophilus* y mostraron una disminución de *Escherichia coli* (36).

Un estudio en el que se comparó la microbiota de dos grupos de ancianos, uno con ingesta de una mezcla probiótica de dos especies de Bifidobacterias y otro con

placebo observó una reducción significativa de las bacterias proinflamatorias en la microbiota del grupo suplementado con probióticos. Además, este grupo mostró una mejora en las pruebas de flexibilidad mental y disminuyeron la puntuación de estrés en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, el grupo de probióticos aumentó los niveles séricos del factor neurotrófico derivado de la sangre del cerebro (BDNF), este se trata de una proteína que estimula la producción de células cerebrales *de novo* y fortalece las existentes (34). En relación con las Bifidobacterias, un estudio sobre dos grupos de población mayor de sesenta y cinco años recabó información sobre los cambios que se podrían producir en la microbiota y en las sustancias proinflamatorias con la ingesta de una dieta personalizada y un suplemento de probiótico que consistía en la administración de cápsulas orales que contenían bacterias liofilizadas de las cepas *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrückii* ssp. *bulgaricus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* y *Streptococcus thermophilus*, en proporciones definidas. El objetivo del estudio en sí fue, investigar el efecto de una dieta saludable con o sin la administración de dicho probiótico sobre los marcadores inflamatorios y parámetros nutricionales en adultos mayores sanos. La dieta que llevaron a cabo los participantes fue una dieta personalizada que se generó a partir de una plataforma informática denominada RISTOMED que, con la supervisión de un dietista, tuvo en cuenta los gustos y preferencias de los participantes además de las indicaciones de ingestas recomendadas y de referencia para población mayor dictadas por la OMS. Primeramente, se observaron cambios bioquímicos y antropométricos, en comparación con los datos recabados al principio. Se demostró que, el grupo al que solo se administró la dieta mejoró la sedimentación globular (VSG), el colesterol total y la glucosa sérica, sin embargo, el grupo que además de la dieta se le administró el probiótico mejoró la velocidad de sedimentación y aumentó sus valores séricos de folato y vitamina B12, asimismo los niveles de homocisteína plasmática disminuyeron. Por otro lado, se observó un aumento de la abundancia de *Clostridium IV* y *Bifidobacterium* tanto con la administración única de la dieta como con la de la dieta y el probiótico (37).

Otro estudio en el que se suplementó con productos lácteos que contenían *Lactobacillus casei* de la cepa Shirota mostró la asociación positiva entre la ingesta

de este probiótico y la disminución del estreñimiento (defecar menos de 3 días por semana), además dicha asociación fue más visible en personas más mayores. Por otro lado, este estudio también se asoció a la actividad física habitual, observándose que, al igual que con la ingesta de probióticos, los sujetos con un MET (unidad de medida que permite calcular el consumo de oxígeno) más alto, tenían menos posibilidades de sufrir estreñimiento, esto se asoció, en parte, al aumento intrínseco a la actividad física del movimiento intestinal. Es posible, que la disminución del estreñimiento en estos sujetos también esté influenciada por su estilo de vida, ya que, como muestran los datos, si dichos sujetos poseen cifras MET más altas que sus iguales en el estudio, es decir, realizan actividad física con más frecuencia o intensidad es plausible que también tengan otros hábitos saludables que puedan ayudar a dicha reducción del estreñimiento (35).

Si bien es cierto que, aunque estos efectos de los que se habla no están del todo establecidos en poblaciones muy amplias comparables a la población general, todas las observaciones apuntan a la posibilidad de que la suplementación con estos compuestos, tanto en conjunto como por separado sirva para mejorar el ecosistema microbiano de los adultos mayores y reducir con ello la incidencia de afecciones que compliquen su calidad de vida (18).

En cuanto a la suplementación prebiótica, se demostró que la ingesta de almidón resistente, 30 gramos por día, tiene buena tolerancia. La formulación a base de almidón resistente moduló el microbioma intestinal, aumentando el género *Bifidobacterium* y alterando la relación *Firmicutes:Bacteroidetes*. Además, aunque pequeño, se produjo un aumento de la concentración relativa de butirato en ancianos (39). Sin embargo, otro estudio en el que se suplementó a dos grupos uno de jóvenes y otro de ancianos con remolacha azucarera no alteró los perfiles microbianos en ninguno de los dos grupos (38).

Según las evidencias actuales, la dieta es uno de los factores determinantes en la composición microbiana intestinal. Las variaciones interindividuales entre sujetos se asocian a los diferentes hábitos dietéticos en numerosos estudios. Debido a los resultados satisfactorios que se han obtenido en los estudios a corto plazo y con muestras no muy amplias, son necesarios estudios con muestras más abundantes, con intervenciones que incluyan la ingesta de más variedad de suplementos

prebióticos y probióticos tanto en conjunto como por separado y con tiempos de estudio mucho más prolongados para obtener resultados completamente representativos y extrapolables a la población general anciana.

5.3 Intervenciones a partir de la realización de actividad física.

Cuando se habla de estilo de vida saludable, además de dieta también se incluye actividad física. Algunos de los estudios anteriores, aunque no examinaron el efecto en sí de la actividad física sí que incluyeron en su metodología intervenciones en las que se media, encontrándose asociaciones significativas entre la modificación de la microbiota y este.

En la tabla 5, se recogen cuatro ensayos clínicos en los que la actividad física es la intervención principal utilizada para observar si existe una modificación en la composición bacteriana intestinal de los adultos mayores a partir de ella.

En general se asoció un aumento de la diversidad relativa de las especies beneficiosas con simplemente con la realización de actividad física, sin asociarse a la ingesta de nutrientes específicos, lo que a su vez está relacionado con niveles altos de salud (40), (41), (42), (43).

Específicamente, un ensayo comparativo entre dos grupos con ejercicios físicos de diferente tipo asoció, ejercicios aeróbicos, definidos como ejercicios de intensidad moderada que se realizan durante una extensa franja de tiempo en los que se mantiene una frecuencia cardiaca elevada y en los que el oxígeno es utilizado para quemar grasas e hidratos de carbono, proceso en el cual se genera energía que aprovecharán los músculos implicados para realizar el trabajo al que están sometidos de manera eficiente, con un aumento de *Bacteroidetes*, sobre todo en sujetos que caminaron a paso ligero más de veinte minutos al día. Además, este mismo grupo aumentó su aptitud cardiorrespiratoria. Sin embargo, el grupo que ejercitó los músculos del tronco no mostró dicho aumento (40).

Otro estudio, informó del cambio en la composición de la microbiota con ejercicios aeróbicos pero en este caso dependiente del peso corporal, si bien se sabe que un elevado IMC está asociado a sobrepeso y obesidad y a su vez se relaciona con un aumento de bacterias perjudiciales y una disminución de microorganismos beneficiosos, en dicho estudio se observó que la actividad física podía influir de forma

contraria modificando la diversidad en pro de microorganismos beneficiosos en dichos sujetos (42).

Además de los beneficios en la microbiota intestinal, se sabe que la actividad física es un importante factor en la prevención de eventos cardiometabólicos. En dos estudios recientes se examinó la relación la actividad física con los cambios en la microbiota intestinal que pudieran estar relacionados con factores cardiometabólicos como la presión arterial. Aunque en ninguno se observaron cambios en la diversidad alfa de la microbiota, es decir, la diversidad de especies a niveles local de una comunidad que se considera homogénea, si se observaron cambios en la abundancia de especies específicas comparando momentos del estudio distintos, lo que se define como diversidad beta, relacionadas dichas especies con la salud cardiovascular y en consecuencia con cambios en la presión arterial (41), (43). En uno de estos estudios se relacionó la abundancia del género *Oscillospira* tras la intervención con ejercicios de resistencia con cambios positivos en los niveles de colesterol HDL y con una disminución de hemoglobina glicosilada en sangre. Estudios anteriores relacionan la abundancia de *Oscillospira* con un estado de delgadez. Estos cambios beneficiosos también se relacionaron con la disminución de la cepa *C. difficile*, esta es una de las principales causas de diarrea infecciosa y ha sido responsable de importantes epidemias en todo el mundo, numerosos estudios han relacionado la abundancia de esta, y por tanto el riesgo de infección, con la obesidad. Por otro lado, dicha intervención se asoció con cambios beneficiosos en los niveles de presión arterial. Aunque dicho estudio tuvo en periodo corto de intervención y, además no controló la dieta de los sujetos, los resultados principales sugieren que el ejercicio de resistencia puede variar la concentración de cepas específicas relacionadas con la salud cardiovascular (41). A este respecto, otro estudio en pacientes hipertensos concluyó que la disbiosis intestinal tiene una asociación maligna con la capacidad de realización de actividad física debido al estado de inflamación sistémica que produce. En cuanto a eso, *E. Coli* es un productor principal de inflamación de los seres humanos, una abundancia característica de esta se observó en el grupo con una capacidad de realización de actividad física reducida, además en este grupo se vieron aumentados los niveles de PCR, un principal marcador inflamatorio (43).

La realización de actividad física es, probablemente, la solución no farmacológica más prometedora para la prevención y tratamiento de la hipertensión

arterial reduciendo con esto la mortalidad y morbilidad por afecciones cardiovasculares en concreto en población anciana (48). Se sabe que la fragilidad, la movilidad reducida y, en definitiva, la discapacidad se asocian con diferentes grados de disbiosis intestinal, de hecho, como se ha visto anteriormente, poblaciones envejecidas de forma saludable como los centenarios presentan una composición microbiana semejante a la de adultos más jóvenes y sanos lo que apoya la teoría de la existencia de un eje músculo-intestino. En base a esto otro estudio reciente también mostró la asociación positiva entre la ingesta de una mezcla prebiótica y la mejora de los índices de fragilidad (17).

La actividad física está necesariamente ligada al envejecimiento saludable y con ello a la disminución de fenómenos metabólicos perjudiciales. Sin embargo, son necesarias más intervenciones en este campo para dilucidar de forma específica el mecanismo concreto que desarrolla la realización de actividad física en la modulación de la microbiota intestinal (22).

6 Otras intervenciones prometedoras.

Con base a los resultados anteriores referentes a la suplementación con prebióticos y probióticos, varios autores han sugerido recientemente la hipótesis de que la suplementación dietética con prebióticos y probióticos puede ser beneficiosa para el tratamiento del actual síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (Sars-Cov-2) en adultos mayores, los cuales tienen más riesgo de padecer esta enfermedad (47). Aunque el SARS-CoV-2 principalmente causa infección pulmonar, recientemente se informó del hallazgo de ARN del SARS-CoV-2 en heces de pacientes infectados lo que por otro lado explica las alteraciones gastrointestinales que en ocasiones provoca la infección por dicho virus. La influencia de la microbiota intestinal en enfermedades pulmonares es un hecho estudiado (49), lo que sugiere que una alteración de esta podría participar en el desarrollo de la enfermedad exacerbando la respuesta inmune y con ello provocando la producción de numerosos mediadores pro-inflamatorios los cuales serían los encargados de la aparición de la sintomatología intestinal asociada al virus (50).

Se sabe que la acción microbiana sobre la fibra dietética aumenta la producción de AGCC en la sangre, los cuales actúan a nivel pulmonar protegiendo contra la inflamación alérgica que en estos se lleva a cabo. Prebióticos como los fructooligosacáridos o los galactooligosacáridos aumentan la concentración de butirato reduciendo la inflamación y mejorando los síntomas de asma (49). Aunque, los estudios con suplementos nutricionales son prometedoras en la prevención de la Covid-19, es cierto que se requiere de más investigación en este campo debido a lo actual que es la enfermedad y sus efectos, los cuales siguen en continuo descubrimiento.

Si bien anteriormente las investigaciones basadas en la modificación de la microbiota intestinal se habían centrado en intervenciones mediante ingesta dietética y actividad física, en los últimos años un novedoso enfoque llamado trasplante de microbioma fecal (TMF) se ha ganado la atención de la comunidad científica especializada en este tema. El trasplante de microbioma fecal se basa en la transferencia de una pequeña alícuota de heces de un donante sano al tracto gastrointestinal de un paciente (51), generalmente se administra mediante sonda nasogástrica o cápsulas (52). Este procedimiento ha mostrado resultados prometedores contra la colitis por *C. difficile* y de forma particular en la restauración

de la homeostasis intestinal alterada por la infección de esta. Además, se ha demostrado la eficacia en la restauración del microbioma hacia uno estado saludable parecido al del donante.

Muy recientemente y debido a la actual situación pandémica que se vive en todo el mundo también se ha estudiado la posibilidad de transmisión del virus SARS-CoV-2 a través del trasplante de heces, debido, como anteriormente se ha comentado al hallazgo de ARN de este virus en heces de paciente con la patología. Debido a la posibilidad de que se produzca contagio, la FDA ha transmitido recientemente una serie de procedimientos protectores que se deben llevar a cabo para el uso de heces de donadas a partir del 1 de diciembre de 2019. Algunas de ellas son, por ejemplo, entrevistar a los donantes con preguntas dirigidas a detectar una posible infección reciente con SARS-CoV-2 pruebas a donantes y a heces previas al trasplante, desarrollo de criterios de exclusión de donantes y heces y la distribución de un consentimiento informado sobre el potencial de transmisión de SARS-CoV-2 a través del trasplante de microbiota fecal, incluido el de heces a partir de pacientes asintomáticos para dicha enfermedad (53). Es por ello, que actualmente es más importante aún si cabe, el cribado de donantes y la investigación acerca de la seguridad y eficacia de este procedimiento (54).

Los resultados positivos con respecto al posible potencial beneficioso de este en enfermedades como el síndrome del intestino irritable, diabetes Mellitus tipo 2 o cáncer colorrectal, son prometedores en cuanto a la terapia futura de ancianos a través de la modulación de la microbiota intestinal (51).

7 Conclusiones.

Estudios recientes han concluido que la genética tiene un ínfimo papel en la determinación de la composición de la microbiota intestinal y que los factores externos al huésped como es el estilo de vida saludable son los principales influyentes. Estas conclusiones sugieren que las intervenciones terapéuticas y preventivas dirigidas al desarrollo de una dieta saludable, enriquecida o no con prebióticos o probióticos y la realización de actividad física pueden ayudar en la consecución de una mejor calidad de vida en adultos mayores (47).

En general, los resultados principales insinúan que la longevidad se caracteriza por un mayor aumento de la flexibilidad, variabilidad y estabilidad del microbioma intestinal como se ha observado en los estudios realizados con centenarios. Sin embargo, se necesitan más investigaciones con muestras más grandes, estudios con diseños longitudinales y con tiempos de intervención más largos, además de diseños innovadores que aprovechen el avance tecnológico que se brinda para comprender y establecer resultados más extrapolables a la población anciana general, dada la importancia descubierta que tiene el microbioma en la modulación del proceso de envejecimiento y como esto puede afectar a la calidad de vida de los adultos mayores, cada vez más longevos debido a las condiciones de vida actuales.

Por otro lado, la actual situación pandémica en la que nuestra sociedad se encuentra inmersa actualmente y al grado de severidad que la enfermedad causante de ésta, la Covid-19, tiene en la población más envejecida han provocado la aparición de nuevas líneas de investigación relacionadas con la Covid-19 y sus efectos a nivel intestinal en paciente mayores, con el fin de encontrar soluciones terapéuticas a los síntomas de dicha enfermedad y poder reducir con ello el alto nivel de mortalidad que está provocando en este grupo de población en todo el mundo. Intervenciones dietéticas a base de suplementos prebióticos y probióticos están mostrando resultados positivos en cuanto al tratamiento de la enfermedad.

Además, técnicas como el trasplante de microbiota fecal se muestran prometedoras en el tratamiento de numerosas enfermedades ligadas al envejecimiento, indirectamente relacionadas con la severidad de la enfermedad. Sin embargo, son necesarias muchas más investigaciones en estos campos que demuestren realmente la eficacia de los tratamientos, de momento sus resultados son

esperanzadores y abren nuevas perspectivas a la consecución de una longevidad de calidad.

Finalmente, en cuanto al papel del dietista-nutricionista en este aspecto se podría decir que es de vital importancia y necesidad. Dado que, como se ha dicho anteriormente la dieta y la actividad física son determinantes en la salud microbiana de los ancianos y en definitiva en su estado de salud general, la figura de los dietistas-nutricionistas en este campo es clave. La actuación conjunta de un equipo multidisciplinar en el cual este incluida la figura de nutricionistas haría que la atención sanitaria que se le ofreciese al paciente anciano fuese más eficaz.

Desafortunadamente, los dietistas-nutricionistas aun no tenemos un lugar sólido en la estructura de los sistemas sanitarios por lo que debemos luchar por encontrar un hueco en ellos. Intervenciones enfocadas a aspectos nutricionales y físicos, sobre todo en centros de salud, centros de día o residencias, que en definitiva son los más concurridos por adultos mayores, serían de gran ayuda en la prevención y tratamiento de enfermedades recurrentes en ellos. Esto, además, serviría para reducir el gasto económico que muchas veces conllevan los tratamientos médicos y farmacológicos que se prescriben a este grupo de población para paliar patologías que perfectamente podrían tratarse con una buena alimentación y un estilo de vida saludable.

8 Referencias bibliográficas.

1. Estructura y envejecimiento de la población - Explicación de las estadísticas [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Population_structure_and_ageing
2. OMS | 10 datos sobre el envejecimiento y la salud. WHO [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 19]; Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/>
3. Capurso C, Bellanti F, Buglio A lo, Vendemiale G. The mediterranean diet slows down the progression of aging and helps to prevent the onset of frailty: A narrative review [Internet]. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Mar 30]. Available from: </pmc/articles/PMC7019245/>
4. Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, Correas AG, Olaso-Gonzalez G, de la Rosa A, et al. Reversal of age-associated frailty by controlled physical exercise: The pre-clinical and clinical evidences. Sports Medicine and Health Science. 2019 Dec 1;1(1):33–9.
5. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. Gut [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Mar 13];69(7):1218–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066625/>
7. Maffei VJ, Kim S, Blanchard E, Luo M, Jazwinski SM, Taylor CM, et al. Biological Aging and the Human Gut Microbiota. The Journals of Gerontology: Series A [Internet]. 2017 Oct 12 [cited 2021 Apr 1];72(11):1474–82. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/72/11/1474/3750643>
8. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? Vol. 51, Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 290–5.

9. Wu GD, Bushman FD, Lewis JD. Diet, the human gut microbiota, and IBD. *Anaerobe*. 2013;24:117–20.
10. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. Vol. 18, *Immunity and Ageing*. BioMed Central Ltd; 2021.
11. Picca A, Fanelli F, Calvani R, Mulè G, Pesce V, Sisto A, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia [Internet]. Vol. 2018, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Limited; 2018 [cited 2021 Apr 9]. Available from: [/pmc/articles/PMC5893006/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232757/)
12. Sanchez-Morate E, Gimeno-Mallench L, Stromsnes K, Sanz-Ros J, Román-Domínguez A, Parejo-Pedrajas S, et al. Relationship between diet, microbiota, and healthy aging. Vol. 8, *Biomedicines*. MDPI AG; 2020.
13. Lu M, Wang Z. Microbiota and aging. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer New York LLC; 2018 [cited 2021 Mar 5]. p. 141–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232757/>
14. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, del Rio D, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and sarcopenia: Is there a gut–muscle axis? [Internet]. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017 [cited 2021 Apr 9]. Available from: [/pmc/articles/PMC5748753/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232757/)
15. Jeffery IB, O’Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. Vol. 5, *Nutrients*. MDPI AG; 2013. p. 234–52.
16. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immunity and Ageing* [Internet]. 2013 Aug 5 [cited 2021 Mar 23];10(1):31. Available from: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4933-10-31>
17. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: A focus on physical frailty and sarcopenia. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Mar 31];11(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6683074/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232757/)

18. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. Vol. 4, Nutrition and Healthy Aging. IOS Press; 2018. p. 267–85.
19. Coman V, Vodnar DC. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity [Internet]. Vol. 141, Experimental Gerontology. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 May 28]. p. 111095. Available from: [/pmc/articles/PMC7510636/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32510636/)
20. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly [Internet]. Vol. 8, Gut Microbes. Taylor and Francis Inc.; 2017 [cited 2021 Apr 1]. p. 82–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=kgmi20>
21. Landete JM, Gaya P, Rodríguez E, Langa S, Peirotén Á, Medina M, et al. Probiotic Bacteria for Healthier Aging: Immunomodulation and Metabolism of Phytoestrogens [Internet]. Vol. 2017, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2017 [cited 2021 Apr 12]. Available from: [/pmc/articles/PMC5646295/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/325646295/)
22. Juárez-Fernández M, Porrás D, García-Mediavilla MV, Román-Sagüillo S, González-Gallego J, Nistal E, et al. Aging, Gut Microbiota and Metabolic Diseases: Management through Physical Exercise and Nutritional Interventions. Nutrients [Internet]. 2020 Dec 23 [cited 2021 Apr 9];13(1):16. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/16>
23. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Hoshino Y, Hosokawa M, et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. Physiological Reports [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2021 Mar 31];6(23):e13935. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.14814/phy2.13935>
24. Aya V, Flórez A, Perez L, Ramírez JD. Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. PLoS ONE [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Mar 31];16(2 February). Available from: [/pmc/articles/PMC7906424/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327906424/)
25. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, del Rio D, et al. Aging gut microbiota at the cross-road between nutrition, physical frailty, and

- sarcopenia: Is there a gut–muscle axis? [Internet]. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017 [cited 2021 Apr 9]. Available from: [/pmc/articles/PMC5748753/](#)
26. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2021 May 2];108(SUPPL. 1):4586–91. Available from: [/pmc/articles/PMC3063589/](#)
 27. Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini M, Ostan R, Turrioni S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Current Biology* [Internet]. 2016 Jun 6 [cited 2021 May 2];26(11):1480–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.016>
 28. Kim BS, Choi CW, Shin H, Jin SP, Bae JS, Han M, et al. Comparison of the gut microbiota of centenarians in longevity villages of South Korea with those of other age groups. *Journal of Microbiology and Biotechnology* [Internet]. 2019 Mar 28 [cited 2021 May 2];29(3):429–40. Available from: <https://www.jmb.or.kr/journal/view.html?doi=10.4014/jmb.1811.11023>
 29. Jeffery IB, Lynch DB, O'Toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *ISME Journal* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 May 13];10(1):170–82. Available from: [/pmc/articles/PMC4681863/](#)
 30. Wang N, Li R, Lin H, Fu C, Wang X, Zhang Y, et al. Enriched taxa were found among the gut microbiota of centenarians in East China. Zoetendal EG, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2019 Oct 22 [cited 2021 May 2];14(10):e0222763. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0222763>
 31. Claesson 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* [Internet]. 2012 Aug 9 [cited 2021 May 2];488(7410):178–84. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11319>
 32. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: The NU-AGE 1-year dietary

- intervention across five European countries. *Gut* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 May 2];69(7):1218–28. Available from: <http://gut.bmj.com/>
33. Canello R, Turrone S, Rampelli S, Cattaldo S, Candela M, Cattani L, et al. Effect of short-term dietary intervention and probiotic mix supplementation on the gut microbiota of elderly obese women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 May 3];11(12). Available from: </pmc/articles/PMC6950529/>
 34. Kim C-S, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *le Couteur D*, editor. *The Journals of Gerontology: Series A* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 May 3];76(1):32–40. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/1/32/5821144>
 35. Aoyagi Y, Amamoto R, Park S, Honda Y, Shimamoto K, Kushiro A, et al. Independent and Interactive Effects of Habitually Ingesting Fermented Milk Products Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota and of Engaging in Moderate Habitual Daily Physical Activity on the Intestinal Health of Older People. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2019 Jul 31 [cited 2021 May 3];10:1477. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2019.01477/full>
 36. Spaiser SJ, Culpepper T, Nieves C, Ukhanova M, Mai V, Percival SS, et al. *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2 Ingestion Induces a Less Inflammatory Cytokine Profile and a Potentially Beneficial Shift in Gut Microbiota in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Con. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2021 May 4];34(6):459–69. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2014.983249>
 37. Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turrone 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 older people. *Clinical Nutrition* [Internet].

- 2015 Aug 1 [cited 2021 May 4];34(4):593–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.0230261-5614/>
38. An R, Wilms E, Smolinska A, Hermes GDA, Masclee AAM, de Vos P, et al. Sugar beet pectin supplementation did not alter profiles of fecal microbiota and exhaled breath in healthy young adults and healthy elderly. *Nutrients* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 May 13];11(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6770243/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170243/)
 39. Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, van Domselaar G, Forbes JD, et al. A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 May 5];37(3):797–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.025>
 40. Morita E, Yokoyama H, Imai D, Takeda R, Ota A, Kawai E, et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 May 2];11(4). Available from: [/pmc/articles/PMC6520866/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170243/)
 41. Taniguchi H, Tanisawa K, Sun X, Kubo T, Hoshino Y, Hosokawa M, et al. Effects of short-term endurance exercise on gut microbiota in elderly men. *Physiological Reports* [Internet]. 2018 Dec 8 [cited 2021 May 2];6(23):e13935. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.14814/phy2.13935>
 42. Zhu Q, Jiang S, Du G. Effects of exercise frequency on the gut microbiota in elderly individuals. *MicrobiologyOpen* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 May 2];9(8):e1053. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mbo3.1053>
 43. Yu Y, Mao G, Wang J, Zhu L, Lv X, Tong Q, et al. Gut dysbiosis is associated with the reduced exercise capacity of elderly patients with hypertension. *Hypertension Research* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 May 3];41(12):1036–44. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0110-9>
 44. Wang F, Yu T, Huang G, Cai D, Liang X, Su H, et al. Gut Microbiota community and its assembly associated with age and diet in Chinese centenarians. *Journal of Microbiology and Biotechnology* [Internet]. 2015 Apr 3 [cited 2021 May 2];25(8):1195–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1410.10014>

45. Huhn S, Masouleh SK, Villringer A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2015 Jul 8 [cited 2021 May 11];7(JUN):132. Available from: www.frontiersin.org
46. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, Yu KE, Knight R, Jeste D v., et al. The gut microbiome, aging, and longevity: A systematic review [Internet]. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 May 13]. p. 1–25. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3759/htm>
47. Coman V, Vodnar DC. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity [Internet]. Vol. 141, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2021 May 16]. p. 111095. Available from: </pmc/articles/PMC7510636/>
48. Dekleva M, Lazic JS, Arandjelovic A, Mazic S. Beneficial and harmful effects of exercise in hypertensive patients: The role of oxidative stress [Internet]. Vol. 40, *Hypertension Research*. Japanese Society of Hypertension; 2017 [cited 2021 May 15]. p. 15–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27439491/>
49. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications [Internet]. Vol. 285, *Virus Research*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2021 May 16]. p. 198018. Available from: </pmc/articles/PMC7217790/>
50. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, Fedele F, Mastroianni CM, Severino P, et al. Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: A scoping review [Internet]. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 May 16]. p. 1–21. Available from: </pmc/articles/PMC7352781/>
51. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. Vol. 4, *Nutrition and Healthy Aging*. IOS Press; 2018. p. 267–85.
52. Microflora de las heces: descripción general | Temas de ScienceDirect [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/feces-microflora>

53. Microbiota fecal para trasplantes: nueva información de seguridad: sobre protecciones adicionales para el cribado de donantes para COVID-19 y la exposición al SARS-CoV-2 y las pruebas para el SARS-CoV-2 | FDA [Internet]. [cited 2021 May 28]. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-new-safety-information-regarding-additional-protections-screening>
54. Yadav D, Khanna S. Safety of fecal microbiota transplantation for Clostridioides difficile infection focusing on pathobionts and SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 14, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2021 [cited 2021 May 22]. Available from: </pmc/articles/PMC8064662/>

9 Agradecimientos.

Agradecer en primera instancia a mis tutores, Rubén López Nicolás y M^a del Carmen Frontela Saseta por guiarme durante el proceso de realización de esta revisión bibliográfica y ayudarme siempre que lo he necesitado.

Del mismo modo, agradecer a mi familia por todo el apoyo brindado a lo largo de la carrera universitaria y por confiar y creer siempre en mí y en mis capacidades. A José y a todos mis amigos en general, por estar siempre que los he necesitado, sin fallar ni un solo día, apoyándome en todas mis decisiones y estando tanto en los momentos duros como en los más felices. Finalmente, no puedo dejar de agradecer a Toñi, por su paciencia y ayuda.