

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Microbiota, Probióticos y Prebióticos

ALGUNAS RECOMENDACIONES DE PROBIÓTICOS PARA PERSONAS

MAYORES DESDE LA OFICINA DE FARMACIA

Autor/es: Elena Fernández Orcajada

RESUMEN

La ONU estima que, en el 2050, la población mayor de 60 años será de unos 2.000 millones, por lo que el envejecimiento de la población ha pasado a ser un asunto de salud pública global con importantes aspectos socioeconómicos. En la teoría de “oxi-inflamm-aging” se propuso que el envejecimiento supone un estrés oxidativo e inflamatorio crónicos que afectan a todas las células del organismo, pero de forma más específica a las de los sistemas homeostáticos. Los tres sistemas homeostáticos se deterioran al envejecer. En particular en el sistema inmunitario esos cambios se han llamado inmunosenescencia. El envejecimiento se asocia con una serie de cambios en la microbiota intestinal. Aunque hay una gran variabilidad entre individuos de distintas culturas y geográficamente distantes, esta disbiosis, se ha demostrado que tiene un importante papel en numerosas enfermedades que cursan con un cierto grado de inflamación. Es el caso de la diabetes tipo 2, la sarcopenia, la obesidad, el hígado graso no alcohólico, la colitis ulcerosa, el síndrome de intestino irritable, el cáncer colorrectal, las enfermedades cardiovasculares, o la disfunción cognitiva. El uso de probióticos en ancianos muestra evidencias de sus efectos en: la protección frente a agentes patógenos, en la mejora de la función barrera, en la prevención de enfermedades gastrointestinales y en la reducción de la inflamación y oxidación del organismo. Pero la evidencia clínica es todavía baja para llegar a conclusiones sobre el beneficio del consumo de probióticos en la población envejecida. En la práctica clínica, las recomendaciones de uso de probióticos deben ser de cepas específicas y con beneficios demostrados en estudios con humanos.

La indicación de probióticos en oficina de farmacia en población de edad avanzada debe hacerse a paciente sanos o con enfermedades no graves. Estos pueden mejorar, mantener la salud o tratar afecciones leves. Al ser considerados complementos alimenticios y ser de venta libre, sin necesidad de prescripción médica, necesitan de un protocolo de indicación farmacéutica.

PALABRAS CLAVE

Probióticos, envejecimiento, patologías, microbiota intestinal, oxi-inflamm-aging.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Algunos conceptos del envejecimiento.....	4
1.2. Microbiota del tracto digestivo y envejecimiento.....	6
1.3. Desequilibrio de la microbiota intestinal e inflamación crónica.....	6
1.4. Probióticos en el envejecimiento.....	9
1.5. Seguridad y legislación.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. METODOLOGIA DEL TRABAJO.....	13
4. RESULTADOS.....	13
4.1. Diarrea aguda.....	13
4.2. Diarrea asociada a antibióticos.....	13
4.3. Colitis ulcerosa.....	14
4.4. Estreñimiento funcional.....	15
4.5. Enfermedad periodontal.....	16
5. DISCUSIÓN.....	16
5.1. Diarrea aguda.....	17
5.2. Diarrea asociada a antibióticos.....	18
5.2.1. Mecanismo de acción de probióticos para prevenir DAA.....	19
5.2.2. Prevención de la diarrea asociada a antibióticos.....	19
5.3. Colitis ulcerosa.....	19
5.3.1. Prevención de la diarrea por <i>C. difficile</i>.....	20
5.4. Estreñimiento funcional.....	20
5.5. Enfermedad periodontal.....	22
5.6. Estudios clínicos y efecto de la administración de probióticos en humanos....	23
5.7. Uso de probióticos en pacientes sanos.....	24
6. CONCLUSIONES.....	25
7. BIBLIOGRAFIA.....	26
8. REFERENCIAS.....	26

1.INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la salud, la esperanza de vida al nacer en el mundo en 2019, (número promedio de años que una persona puede esperar vivir desde el nacimiento), fue de 73,3 años, siendo en España de 83,2 años. La esperanza de vida saludable al nacer, (número promedio de años que una persona puede esperar vivir en "plena salud" desde el nacimiento), es de 63,7 años en el mundo y de 72,1 años en España. Por otro lado, el porcentaje de personas mayores de 65 años es ya un 8,9% de la población mundial. La ONU estima que, en el 2050, la población mayor de 60 años será de unos 2.000 millones, por lo que el envejecimiento de la población ha pasado a ser un asunto de salud pública global con importantes aspectos socioeconómicos.

La Unión Europea, prevé que la proporción de personas de 80 años o más, tenga un aumento de dos veces y media, entre 2019 y 2100, del 5,8 al 14,6%. (CE Estadísticas de Eurostat, 2020)

Nos encontramos en “La Década del Envejecimiento Saludable (2020-2030)” de las Naciones Unidas, un proyecto de colaboración a escala mundial que pretende aunar los esfuerzos de los gobiernos, la sociedad civil, los organismos internacionales, los profesionales, el mundo académico, los medios de comunicación y el sector privado, para llevar a cabo una acción concertada, catalizadora y colaborativa a lo largo de 10 años, orientada a promover vidas más largas y, especialmente, más saludables, mejorar la vida de estas personas, así como las de sus familias y comunidades. Se trata del segundo plan de acción de la Estrategia mundial de la OMS sobre el envejecimiento y la salud.

1.1.Algunos conceptos del envejecimiento

Si definimos el envejecimiento como, “ una disminución progresiva y generalizada de la función del organismo, con un estado de menor adaptación al cambio, esto es, con una capacidad disminuida para restaurar la homeostasis”, podemos afirmar que, con el envejecimiento tendremos peor salud y un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. (1)

Debemos tener en cuenta que el mantenimiento de la homeostasis es la base de la salud. Y esta homeostasis se consigue gracias a los sistemas fisiológicos denominados homeostáticos: el nervioso, endocrino e inmunitario, los cuales no solo deben funcionar adecuadamente, también, deben hacer una apropiada comunicación, hecho que llevan a cabo a través de los mediadores que cada uno segrega (neurotransmisores, hormonas, citoquinas) .

El proceso de envejecimiento es muy heterogéneo, lo que supone que cada individuo lo hace a una velocidad diferente. Este hecho permitió acuñar a mediados del siglo pasado el concepto de edad biológica, que nos indica esa velocidad a la que se envejece, siendo un indicador del estado real funcional del cuerpo, y que frecuentemente no es coincidente con la edad cronológica (tiempo entre el nacimiento y el final de la vida). Dada la dificultad de poder determinar la edad biológica de una persona, se han propuesto diferentes “*Biological Clocks*” que utilizan distintos marcadores para hacerlo. Por ejemplo, el “Immunity Clock” usa cinco parámetros de función inmunológica para hacer esa determinación (6).

El cómo se lleve a cabo el envejecimiento, que comienza cuando se llega a la edad adulta (los veinte años en el ser humano), va a depender de cómo se mantenga la salud y esto viene condicionado por los genes que se tengan, pero fundamentalmente por los factores ambientales y el estilo de vida (alimentación, ejercicio físico o la calidad del sueño, entre otros), lo cual incide en cada persona desde la vida fetal y a lo largo de toda la vida del individuo. Más aún, dependiendo cómo se llegue funcionalmente a la edad adulta, especialmente en lo referente a los sistemas homeostáticos, así se llevará a cabo el envejecimiento .

Los tres sistemas homeostáticos se deterioran al envejecer. En particular en el sistema inmunitario tanto la inmunidad innata como la adquirida se modifican al avanzar la edad ,esos cambios se han llamado inmunosenescencia. (37)

De las más de cuatrocientas teorías que explican cómo se produce el envejecimiento, la de la oxidación (indicada a mediados del siglo pasado) y la de la inflamación (a primeros de nuestro siglo) son las más aceptadas. Posteriormente se emitió la teoría de la oxidación-inflamación, al ser dos procesos que se dan conjuntamente y que se ha comprobado constituyen la “oxi-inflamm-aging”. En esta teoría se propuso que el envejecimiento supone un estrés oxidativo e inflamatorio crónicos que afectan a todas las células del organismo, pero de forma más específica a las de los sistemas homeostáticos. Además, se indicó que el sistema inmunitario, el cual necesita producir

oxidación e inflamación para llevar a cabo su constante trabajo defensivo, es un claro modulador de la velocidad a la que cada individuo lleva a cabo su proceso de envejecimiento (12)

1.2. Microbiota del tracto digestivo y envejecimiento

El sistema nervioso, el endocrino y el inmunitario son los que mantienen la homeostasis en nuestro organismo y por lo tanto la salud. Estos sistemas se comunican entre ellos y de forma bidireccional a través de mediadores que cada uno secreta y que actúan en los otros sistemas estableciendo un sistema global neuroinmunoendocrino. La microbiota intestinal, además de sus conocidas funciones protectoras y metabólicas, interacciona con las células de los tres sistemas homeostáticos (tanto de forma directa como, fundamentalmente a través de los compuestos que produce (desde neurotransmisores, hormonas, ácidos grasos de cadena corta y micro vesículas, entre otros), permitiendo el adecuado desarrollo y funcionamiento de estos sistemas.

La microbiota puede influir en el estrés oxidativo de los tres sistemas a nivel intestinal pero también a través del eje intestino cerebro afectando así al sistema nervioso central. Muchas Bifidobacterias promueven la producción de citoquinas antiinflamatorias como FTCS β (factor transformador de crecimiento β), que tiene una función inmunosupresora y antiinflamatoria. De hecho, es importante en la resolución de la inflamación y regreso al estado de homeostasis. Las Bifidobacterias, también promueven la producción de interleuquina (IL-10), que es la principal citoquina antiinflamatoria, actuación que ejerce a través de la inhibición de la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF por parte de los macrófagos.

1.3. Desequilibrio de la microbiota intestinal e inflamación crónica

El envejecimiento se asocia con una serie de cambios en la microbiota intestinal. La microbiota intestinal no se altera repentinamente a cierta edad, es un proceso gradual que depende de varios factores: estilo de vida, (dieta, ejercicio, etc.), género, ubicación y el uso de medicamentos, entre otros. (O-Toole y Jeffery, 2015 ; Komanduri et al., 2019)

Modelo	Cambios en la microbiota intestinal al envejecer	Mecanismos fisiopatológicos	Referencias
Humanos	<i>Bacteroidetes</i> ↑	N/A	Claesson et al. (2011)
Humanos	<i>Firmicutes, Bifidobacteria</i> ↓ <i>Enterobacteriaceae, Bacteroidetes</i> ↑	Disfunción de la barrera intestinal	Rondanelli et al. (2015)
Humanos	<i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroidetes, Proteobacteria</i> ↑	N/A	Odamaki et al. (2016)
Humanos	↓ (<i>Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae</i>) Especies subdominantes↑	N/A	Biagi et al. (2016)
Humanos	<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ↓ <i>Bifidobacterium, Eubacterium</i> ↓	disminución de eficacia antiinflamatoria y anticancerígena	Yu et al. (2020)
Humanos (≥90 años)	<i>Bifidobacteria, Firmicutes</i> ↓	N/A	Biagi et al. (2010)
Humanos (≥90 años)	Diversidad microbiana↑ Algunas bacterias potencialmente beneficiosas↑ (<i>Clostridium</i> cluster XIVa, <i>Ruminococcaceae, Akkermansia, Christensenellaceae</i>)	N/A	Kong et al. (2016)

↑, aumento; ↓, descenso; N/A, no mencionado

Se ha observado una disminución de bacterias beneficiosas como Bifidobacterias, bacterias sacarolíticas y bacterias productoras de AGCC que presentan un claro efecto antiinflamatorio, regulan el metabolismo energético y actúan como inmunomoduladores para mantener el equilibrio anti/proinflamatorio (Salazar et al.2020). Entre estas destacan los géneros *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Rosburia* (Myshrstad et al.2020;Malesza et al, 2021).(Tabla 1).

La *Akermansia municipihila*, por ejemplo, es una cepa degradadora de mucina que se encuentra en la capa mucosa de la barrera intestinal y mejora la integridad de la barrera intestinal mediante un incremento de producción de mucina (Malesza et al, 2021) y promueve la (colonización de otras bacterias productoras de AGCC (Bodogai et al. 2018) y se ha asociado su presencia al envejecimiento .(38)

También al envejecer, se da un aumento de bacterias potencialmente patógenas, proteolíticas y proinflamatorias. Aunque hay una gran variabilidad entre individuos de distintas culturas y geográficamente distantes, esta disbiosis, se ha demostrado que tiene un importante papel en numerosas enfermedades que cursan con un cierto grado de inflamación. Es el caso de la diabetes tipo 2, la sarcopenia, la obesidad, el hígado graso no alcohólico, la colitis ulcerosa, el síndrome de intestino irritable, el cáncer colorrectal, las enfermedades cardiovasculares, o la disfunción cognitiva, entre otras (Duncan and Flint, 2013).

En nuestro caso, nos centraremos en algunas patologías muy frecuentes entre la población envejecida; diarrea aguda ,diarrea asociada a antibióticos, colitis ulcerosa, estreñimiento funcional y enfermedad periodontal.

Descenso de la biodiversidad.	Diminución de resistencia a <i>C.difficile</i> .	Incremento del riesgo de diarrea por <i>Cl.difficile</i> .
Proliferación de <i>Enterobacteriaceae</i> .	Excesiva producción de enterotoxinas.	Incremento de respuesta inflamatoria y mayor probabilidad de desarrollo de cáncer colorrectal debido a las toxinas que producen

Disminución de bacterias productoras de butirato	Disminución del efecto protector y trófico del butirato en el epitelio colónico y del efecto	Fragilidad del epitelio colónico.
Colonización por <i>E.coli</i> , <i>H.pylori</i> , <i>B.fragilis</i> .		Incremento de la respuesta inflamatoria.

Los cambios en la microbiota, podrían deberse a distintas razones asociadas con el envejecimiento, como deterioro de la masticación, el gusto y la disminución de la producción de saliva. Por otro lado, la disminución de producción de ácido gástrico y el enlentecimiento del tránsito intestinal pueden provocar estreñimiento. Estas funciones además van a estar condicionadas por factores como estilo de vida, desnutrición, debilidad e inflamaciones.

Al disminuir la diversidad con la edad y aumentar las bacterias potencialmente proinflamatorias, si pudiéramos conseguir que las beneficiosas pudieran seguir siendo las predominantes, lograríamos prevenir la inflamación crónica y, con ello, conseguir un envejecimiento saludable ,

En este punto, nos planteamos, cómo podemos modificar la microbiota para tener una buena velocidad de envejecimiento, y de ahí, surge la necesidad de abordar cambios en el estilo de vida: la dieta y el ejercicio físico. Y también la suplementación con probióticos, prebióticos y simbióticos, ya que, la evidencia científica sobre sus efectos beneficiosos en la homeostasis de la microbiota intestinal, está aumentando constantemente

1.4.Probióticos en el envejecimiento

El envejecimiento es una respuesta sistémica a una acumulación gradual de daño celular y de tejido, resultando en un deterioro de las capacidades homeostáticas.

Ilya Mechnikov (Metchnikoff, 1910) introdujo los conceptos de geroprotector y gerontología. El término "geroprotector" se traduce literalmente como un agente que protege contra el envejecimiento. Los geroprotectores tienen un gran potencial para la prevención y el tratamiento de patologías relacionadas con la edad, actuando sobre el proceso de envejecimiento y también pueden ayudar a lograr una extensión del período de vida totalmente activo y libre de

enfermedades. Los prebióticos y probióticos son geroprotectores que actúan optimizando la microbiota intestinal. En ese sentido, se ha acuñado el término «gerobióticos» para definir aquellas cepas probióticas que pueden atenuar algunos procesos relacionados con la edad.

De acuerdo con la definición de la OMS, los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del hospedador. (Hill et al., 2014)

Los probióticos pueden ayudar a mantener el equilibrio de la microbiota intestinal y así proteger la barrera intestinal y regular el sistema inmune. Influyen en todos los componentes de la barrera intestinal; microbiota intestinal, membrana mucosa, células epiteliales, la capa intrínseca rica en linfocitos y células plasmáticas, componentes vasculares y neuronales y nódulos linfáticos mesentéricos, (Liu et al., 2018). También pueden producir metabolitos con efectos antiinflamatorios como AGCC, L-triptófano, adenosina e histamina, que pueden regular el sistema inmune tanto local como sistémicamente, e inhibir la inflamación crónica.

El uso de probióticos en ancianos muestra evidencias de sus efectos en: la protección frente a agentes patógenos, en la mejora de la función barrera, en la prevención de enfermedades gastrointestinales y en la reducción de la inflamación y oxidación del organismo. Pero la evidencia clínica es todavía baja para llegar a conclusiones sobre el beneficio del consumo de probióticos en la población envejecida.

Aunque un declive de la función cognitiva e inmunitaria es común a medida que las personas envejecen, se sabe poco sobre el papel que desempeña la microbiota intestinal en este proceso. Un estudio reciente realizado por Marcus Boehme y sus colegas del University College Cork en Irlanda ha descubierto que el trasplante de microbiota fecal de ratones jóvenes a viejos ralentizaba el deterioro cognitivo, restauraba algunos productos químicos implicados en el aprendizaje y la memoria, y calmaba la inflamación, que aumenta en todos los sistemas del cuerpo con el envejecimiento. Si bien se ha demostrado en roedores que el microbioma es importante para un cerebro y un sistema inmunitario sanos en la vejez, deberíamos esperar a nuevos estudios que corroboren estos importantes hallazgos en humanos.(39)

Estos hallazgos se suman al creciente número de estudios que respaldan la hipótesis de que los cambios en la composición de la microbiota intestinal con el envejecimiento pueden estar

vinculados a los cambios relacionados con la edad en la salud cardiovascular, inmunitaria y gastrointestinal.

En esta revisión nos centraremos en una serie de patologías del tracto digestivo frecuentes en la población de mayores y en los efectos positivos de la administración de ciertas cepas probióticas. También veremos el posible efecto beneficioso del consumo de probióticos en la población mayor sana.

1.5.Seguridad y legislación

Todos los probióticos han de cumplir una serie de características fundamentales:

- Ausencia de virulencia bajo cualquier circunstancia, lo que les ha permitido ser catalogados como organismos: Generally Regarded As Safe (GRAS) por la Food and Drug Administration de EE.UU. y Qualified Presumption of Safety (QPS) por la European Food Safety Authority.
- Ser capaces de atravesar los tramos altos del tubo digestivo manteniendo su supervivencia, tener capacidad de adherencia y de colonización del epitelio intestinal para seguir los efectos sobre la salud deseados: de tipo inmunomodulador, efectos sobre la barrera intestinal y capacidad de influir en algún proceso metabólico.
- Verificación mediante ensayos clínicos de las expectativas derivadas de que sus propiedades demostradas *in vitro* se cumplen tras su administración en humanos.

Se debe tener en cuenta que los efectos clínicos de los probióticos se consideran cepa-específicos y dosis dependientes, a valorar a la hora de interpretar la evidencia científica y realizar sus indicaciones en la práctica clínica. Las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas sobre los beneficios encontrados en el empleo de cepas específicas a dosis determinadas, en patologías concretas:

Características de los probióticos	Implicaciones
1. Seguridad	No patógenos ni tóxicos. Libres de efectos adversos.
2. Estar vivos	Resistentes a la destrucción tecnológica
3. Llegar vivos	Resistentes a la destrucción por secreciones gástricas y/o biliares. Capacidad de adhesión al epitelio intestinal y para colonizar el tracto gastrointestinal.
4. Estabilidad	Permanecer estables durante la vida útil del producto. Variabilidad mínima entre los distintos lotes del producto.
5. Cantidad adecuada	Contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado.
6. Nomenclatura específica	Género y especie de la cepa específica.
7. Evidencia científica	Estudios controlados de eficacia en seres humanos.
8. Almacenamiento	Sustancias de vehículo o relleno que no afecten a la viabilidad de la cepa.
9. Efecto beneficioso	Cada cepa presenta un efecto beneficioso para la cual ha mostrado evidencia científica.
10. Etiquetado	Etiqueta adjunta donde especifique claramente estas características de forma clara y veraz.

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, Calder PC, Sanders ME. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun 10. doi: 10.1038.

Según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO; <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), los fabricantes de probióticos deben depositar sus cepas en una colección de cultivos reconocida internacionalmente. Dichos depósitos otorgan otra designación más a las cepas.(tabla 3)

2.OBJETIVOS

1. Evaluar la eficacia de probióticos una serie de enfermedades crónicas y agudas más habituales en personas mayores.
2. Evaluar la eficacia de los probióticos en el adecuado mantenimiento de la salud de personas mayores.

3.METODOLOGIA DEL TRABAJO

Lectura de guías sobre probióticos y artículos científicos sobre probióticos en una serie de enfermedades más habituales en individuos mayores de 65 años.

PUBMED probiotics AND elderly

MEDLINE COMPLETE probiotics OR prebiotics AND healthy aging

CRAI "Dulce Chacón "Probiotics AND elderly OR aged OR older

4.RESULTADOS

4.1.Diarrea aguda

Según la guía práctica de la organización mundial de gastroenterología (WGO) existen evidencias, de **nivel 3**, con ensayos controlados aleatorizados positivos, con los siguientes probióticos en adultos.

<i>Lactobacillus paracasei B 21060 o L.rhamnosus GG</i>	10e9 ufc, dos veces al día
<i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i>	5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día
<i>Enterococcus faecium SF68</i>	7,5 × 10e7 ufc, tres veces al día 3

4.2.Diarrea asociada a antibióticos

En la guía de la WGO proponen las siguientes cepas, con un **nivel 3** de evidencia en los estudios.

<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10e8 ufc, dos veces al día
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>B. lactis</i> BI-04	1,7 × 10e10 ufc, una vez al día
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51 <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71 y <i>L. salivarius</i> W24	5 g de la mezcla que contiene 10e9 ufc/g, dos veces al día
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> La5 y <i>B. animalis subsp. lactis</i> BB-12	2,5 × 10e10, 2,5×10e9 y 2,5 × 10e10 ufc, respectivamente, una vez al día
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> , y <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i>	. 4,5 × 10e11 ufc, dos veces al día
<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 o <i>L. rhamnosus</i> GG 10e9 ufc, dos veces al día 3 <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día 3 <i>Enterococcus faecium</i> SF68	7,5 × 10e7 ufc, tres veces al día

4.3. Colitis ulcerosa

Las siguientes cepas se ha demostrado que son seguras y eficaces con un **nivel de eficacia 3** para tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa leve o moderada según la guía de la OMG.

<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias dos veces al día
---	---

4.4. Estreñimiento funcional

Las cepas de probióticos y algunos prebióticos recomendadas por la OMG con **evidencia nivel 3** son las siguientes

<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP) y <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP).	2,5 × 10 ⁸ ufc, una vez al día
Fructooligosacáridos (FOS) y <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM), y <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g de FOS más 10 ⁸ -10 ⁹ ufc, una vez al día
Pectina y cepas (<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>)	8 g de pectina más 1 × 10 ⁹ ufc de cada cepa, dos veces al día

4.5. Enfermedad periodontal

Se han realizado estudios con resultados positivos con *Lactobacillus reuteri* usándolo diariamente en personas con riesgo de enfermedad periodontal como los ancianos.

También las cepas *L. brevis* CECT7480 y *L. plantarum* 7481 muestran propiedades probióticas con alta tolerancia a las condiciones de la cavidad bucal y adherencia a los tejidos de la cavidad bucal .

<i>L. reuteri</i> DSM 17938 y <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289	20x10 ⁸ ufc una vez al día.
<i>L. brevis</i> CECT7480 y <i>L. plantarum</i> 7481	5x 10 ⁸ ufc una o dos veces al día.

5. DISCUSION

Los probióticos confieren beneficios inmunológicos al hospedador: activan los macrófagos locales para aumentar la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora tanto a nivel local como sistémico, modulan los perfiles de citoquinas e inducen la tolerancia a antígenos alimentarios. Además, confieren otros beneficios no inmunológicos: digieren los alimentos y compiten con los patógenos por los nutrientes, alteran el pH local para crear un entorno local desfavorable para los patógenos, producen bacteriocinas para inhibir patógenos, eliminan los radicales superóxidos y estimulan la producción epitelial de mucina.

Además, mejoran la función de barrera intestinal, compiten por la adhesión con los patógenos, modifican las toxinas derivadas de patógenos, eliminan los radicales superóxidos y estimulan la producción epitelial de mucina.

Se considera que los metaanálisis proporcionan el mayor nivel de evidencia para evaluar la eficacia clínica. Sin embargo, la aplicación del metaanálisis a los ensayos clínicos con probióticos está plagada de problemas debido a la heterogeneidad de los diseños de los ensayos, la heterogeneidad de las intervenciones probióticas utilizadas, la heterogeneidad de las estudiadas y los números relativamente pequeños incluidos en cada ensayo clínico. Estos problemas pueden afectar a los metaanálisis realizados sobre cualquier intervención, pero la especificidad de los efectos en función de la cepa debe tenerse muy en cuenta en los metaanálisis sobre probióticos.

En la práctica clínica, las recomendaciones de uso de probióticos deben ser de cepas específicas y con beneficios demostrados en estudios con humanos. Algunas cepas pueden tener cierta actividad única, inmunológica, neurológica o antimicrobiana, pero un concepto emergente, en el campo de los probióticos, es reconocer que distintas cepas, especies e incluso géneros pueden compartir algunos mecanismos de su actividad probiótica y funcionar regulando el tránsito intestinal, aumentando la resistencia a la colonización por patógenos o regulando la microbiota alterada.(Tabla 1)

Es normal que las revisiones sistemáticas y metaanálisis incluyan múltiples cepas, siempre que el beneficio que se esté evaluando sea por mecanismos de acción compartidos por éstas, por ejemplo, la capacidad de aumentar la producción de AGCC o de disminuir el pH del colon puede ser un beneficio que comparten muchas cepas diferentes, pero al hacer recomendaciones médicas, debe evitarse combinar datos sobre diferentes cepas probióticas sin una justificación de que los efectos observados se deben a mecanismos de acción de base similares.

La indicación de probióticos en oficina de farmacia en población de edad avanzada debe hacerse a paciente sanos o con enfermedades no graves .Estos pueden mejorar, mantener la salud o tratar afecciones leves. Al ser considerados complementos alimenticios y ser de venta libre ,sin necesidad de prescripción médica, necesitan de un protocolo de indicación farmacéutica.

5.1 Diarrea aguda

La organización mundial de la salud define la diarrea aguda como la presencia de 3 o más deposiciones acuosas, disminuidas de consistencia, en las 24 horas previas. Estos pacientes además pueden presentar malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cólicos. Estos síntomas suelen desaparecer al cabo de 48 o 72 horas, por lo que se puede hacer uso de probióticos de forma precoz para evitar la gravedad de los síntomas.

Se han publicado varios metaanálisis de ensayos clínicos controlados que muestran resultados consistentes, sugiriendo que los probióticos son seguros y efectivos. La evidencia que surge de los estudios sobre gastroenteritis viral es más convincente que la que surge de las infecciones bacterianas o parasitarias. Existen evidencias de eficacia de algunas cepas de lactobacilos (por ejemplo, *Lactobacillus casei* GG y *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) y para *Saccharomyces boulardii*. Otro elemento importante que considerar es el momento en que se administran . Un

metaanálisis elaborado por Collinson S et A.,2020 concluyó que la administración de probióticos en pacientes con diarrea que lleva 48 horas o más, no producía a penas mejoría en los síntomas, por lo que parece conveniente administrarlos en las primeras 48 horas.

5.2. Diarrea asociada a antibióticos

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) suele aparecer como efecto secundario del tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La incidencia puede variar entre un 5% y un 70% dependiendo de la duración del tratamiento y del tipo de antibiótico siendo los de amplio espectro los que más la producen y su prescripción ha aumentado en los últimos años. Los adultos mayores de 65 años tienen más propensión a desarrollar DAA cuando reciben un tratamiento con antibióticos. En estos el desarrollo de DAA provoca un mayor tiempo de hospitalización, incrementa el coste económico, disminuye la calidad de vida e incrementa la mortalidad. Suelen ser patologías leves que cursan con un aumento de las deposiciones que suelen ser líquidas y abundantes, mal estado en general y dolor abdominal que suelen desaparecer sin más pero dentro de este rango de un 10% a un 25% pueden desarrollar un diarrea asociada a *Clostridium difficile* la cual puede llegar a producir una colitis pseudomembranosa y sepsis potencialmente mortal. Los síntomas pueden aparecer cuando el paciente está tomando los antibióticos, entre 1 y 10 días después de haber suspendido el tratamiento incluso hasta 45 – 60 días después de terminar de tomarlo.

Distintos metaanálisis han llegado a la conclusión que el consumo de probióticos durante el tratamiento con antibióticos puede tener un efecto moderado en la prevención de la DAA siempre que la administración se realice antes de las 48 horas desde el inicio del tratamiento con antibiótico y una mayor duración del tratamiento con probióticos mejora la prevención de la DAA. (4) En un metaanálisis y una revisión sistemática realizada por Zhang, L et Al., en 2020 llegaron a la conclusión que los probióticos administrados dentro de los dos días posteriores al tratamiento con antibióticos produjeron una menor tasa de prevalencia de DAA en individuos de edad avanzada.

Existe una fuerte evidencia a favor de la eficacia de *S. boulardii* o *L. rhamnosus* GG en adultos que presentan diarrea asociada a la antibioticoterapia.

5.2.1.Mecanismo de acción de probióticos para prevenir DAA

Los antibióticos destruyen la diversidad de la microbiota intestinal de forma que bacterias patógenas pueden colonizar el intestino, Los probióticos modifican el pH intestinal haciéndolo no apto para las bacterias patógenas, inhiben la secreción de toxinas por éstas y compiten por nutrientes y localizaciones de las bacterias patógenas, de esta forma protegen la barrera inmunitaria y la mucosa intestinal (1,2,3)

5.2.2.Prevencción de la diarrea asociada a antibióticos

En la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos, existen pruebas de su eficacia en adultos o niños que reciben tratamiento antibiótico. Los metaanálisis concluyeron que los probióticos pueden tener un efecto moderado en la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos en ancianos

5.3. Colitis ulcerosa

Clostridium difficile es un bacteria gran positiva anaeróbica que puede colonizar el intestino grueso y produce una enterotoxina y una citosina La colonización por esta bacteria suele ocurrir cuando hay una disbiosis en la microbiota intestinal normalmente provocada por el consumo de antibióticos en pacientes hospitalizados especialmente en mayores de 65 años.

La principal hipótesis sobre esta patología se basa en que tiene lugar una respuesta inmune contra la microbiota intestinal provocada por factores ambientales en un huésped genéticamente susceptible. Estos individuos tienen una disminución de las bacterias del género Firmicutes y un aumento de las bacterias del género Proteobacteria. La colonización por *C.difficile* puede producir desde una respuesta asintomática, una diarrea moderada hasta una colitis pseudomembranosa.

Se caracteriza por la inflamación de las paredes del intestino grueso provocando unas pequeñas úlceras que son las que provocan el dolor los síntomas son diarreas con sangre, moco y pus, dolor abdominal, tenesmo y además pueden tener cuadros de anemia, fatiga e incluso alteraciones psicológicas. Estos síntomas aparecen en brotes que se alterna con otros periodos asintomáticos. De un 5 a un 66% de los pacientes con esta patología sufren recurrencias.

El uso de probióticos en estos casos hace que se restablezca la homeostasis intestinal aumentando el número de especies protectoras y disminuyendo el número de las patógenas.

En el estudio de Plummer et al. (2004) (5). se escogieron al azar 150 pacientes de tercera edad sometidos a terapia con antibióticos consecutivos y se les administró aleatoriamente durante 20 días un probiótico que contenía *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* o un placebo. Tras su ingreso hospitalario, se anotó su régimen intestinal y se tomó una muestra fecal. El probiótico o el placebo se administró durante las 72 h primeras del tratamiento con antibióticos, y se tomó una segunda muestra de heces en el caso de aparecer diarrea durante la hospitalización o tras el alta médica. Cuando se analizaron muestras de todos los pacientes (no solamente los que tuvieron diarrea), un 46% de los pacientes tratados con probióticos dieron positivo para la toxina, en comparación con el 78% del grupo tratado con placebo.

5.3.1. Prevención de la diarrea por *C. difficile*

Un metaanálisis de 2017 concluyó con una certeza moderada que los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes que reciben antibióticos. El uso de probióticos en pacientes que no están inmunocomprometidos o gravemente debilitados pareció ser seguro. Los autores también mencionaron la necesidad de realizar más estudios, pero concluyeron que los datos indican que los pacientes con alto riesgo de desarrollar diarrea asociada a *C. difficile* se beneficiarían de recibir información sobre los posibles beneficios y perjuicios de los probióticos.

5.4. Estreñimiento funcional

El estreñimiento funcional se caracteriza por un número de deposiciones a la semana menor de tres, heces de consistencia dura y una evolución de más de 6 meses. También puede haber dolor abdominal.

La causa del estreñimiento crónico es multifactorial. puede ser producida por una dieta pobre en fibra, falta de hidratación, vida sedentaria, inmovilidad o toma de medicamentos como opiáceos y antidepresivos tricíclicos. Iste un mayor prevalencia en mujeres y en mayores de 70 años.

Se sabe que los individuos con estreñimiento presentan un mayor tiempo de tránsito intestinal, una alteración en el ecosistema microbiano, en la motilidad intestinal y en la función

inmunológica y de barrera. Además, existen diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre personas con y sin estreñimiento, con una disminución de la concentración de bifidobacterias y lactobacilos, y un aumento de Bacteroidetes, en personas con estreñimiento

También se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en la motilidad intestinal a través de la fermentación tanto de carbohidratos como de proteínas, y a través de la producción de AGCC, como butirato, acetato y propionato, y gases, como H₂ y CO₂, que pueden influir en la motilidad del músculo liso intestinal y en la composición de la microbiota. con un aumento de las deposiciones y una mejora del estreñimiento crónico, Sin embargo, la gran mayoría de la evidencia proviene *de estudios in vitro* y en animales y, por lo tanto, los mecanismos de acción de los probióticos en sujetos humanos siguen sin estar claros y justifican más investigación, Ahora bien, los probióticos pueden considerarse agentes seguros y naturales para aliviar el estreñimiento funcional en adultos.

Distintas especies de Bifidobacterias y Lactobacilos se utilizan cada vez más para reducir los síntomas del estreñimiento. Por ejemplo el *Bifidobacterium longum* BB536 a través de la producción de AGCC, como el acético y butírico, afecta a la microbiota intestinal y mejora el movimiento intestinal en ancianos teniendo un efecto muy diferenciado frente a placebo a la cuarta semana. (34). En el metaanálisis elaborado por Zhang C, et al, 2010 se llegó a la conclusión de que el consumo de probióticos, en particular, combinaciones de *B.lactis* y *B.longum*, puede reducir sustancialmente el tiempo de tránsito gastrointestinal, aumentar la frecuencia de las heces y mejorar la consistencia de las heces, lo cual no ocurre cuando se usan por separado.

Dimidi et al.(35) en su revisión sobre los mecanismos de acción de los probióticos sobre la motilidad intestinal y el estreñimiento, y la interacción con la microbiota gastrointestinal, demostraron que *L. reuteri* interactúa con el eje intestino-cerebro y modula los nervios sensoriales aferentes que influyen en la motilidad intestinal. Además, involucra al sistema nervioso entérico, aumentando la excitabilidad de las neuronas mientéricas en ratas a través de la acción sobre las vías 5-HT. Este último es producido por el sistema nervioso entérico y es un neurotransmisor clave con un papel esencial para la estimulación de los reflejos nerviosos entéricos locales y la promoción de la secreción intestinal y la motilidad propulsiva, mejorando el estreñimiento y los trastornos gastrointestinales

Por el contrario, Wegh et al. (36) argumentaron que la evidencia actualmente disponible era insuficiente para promover el uso de probióticos en el estreñimiento funcional.

Por lo tanto, se necesita más evidencia para comprender completamente la acción de *L. Reuteri* sobre la motilidad intestinal, las molestias abdominales, el dolor y la hinchazón y, en consecuencia, sobre el estreñimiento funcional, y recomendarlo como un tratamiento "estandarizado".

5.5. Enfermedad periodontal

Existen dos tipos de enfermedades periodontales: gingivitis y periodontitis

La gingivitis afecta es una enfermedad infecciosa producida por bacterias presentes en la boca y afecta a la encía, esta enfermedad suele revertir, pero si se mantiene en el tiempo puede derivar en una periodontitis.

Los síntomas de estas enfermedades son mal aliento, encías de color rojo brillante, encías sangrantes, sensibilidad dental, encías inflamadas o dientes flojos.

En la enfermedad periodontal se cree que un desequilibrio del biofilm, formado por bacterias, proteínas y polisacáridos bacterianos, que constituye la placa bacteriana, a consecuencia de malos hábitos como consumo excesivo de tabaco o azúcares, puede tener como consecuencia una proliferación de bacterias patógenas.

El tratamiento suele ser antibiótico por lo que además de las bacterias patógenas se eliminarán las beneficiosas por lo que una suplementación con probióticos podría reestablecer la homeostasis en la cavidad bucal

5.6. Estudios clínicos y efecto de la administración de probióticos en humanos

Los microorganismos probióticos reportaron beneficios específicos en

Estreñimiento:

Cepas	Beneficios
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 , <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Lactobacillus casei</i> Lcr35	Tratamiento del estreñimiento en adultos
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Mejora de todo el intestino, tiempo de tránsito, frecuencia de deposiciones y consistencia de las heces.
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , BB-12(R)	Controlar los síntomas del estreñimiento

Diarrea asociada a antibióticos, diarreas, cólicos, colitis ulcerosa.

Cepas

Beneficios

<i>Probiotic VSL#3</i>	Remisión en el 42,9% de los pacientes en el grupo de probióticos frente al 15,7% en el grupo placebo.
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

<i>Bifidobacterium longum</i> CMCC <i>P0001</i>	Tratamiento de trastornos gastrointestinales
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	Un papel protector en la prevención diarrea asociada a antibióticos después de ingesta de 5011 UFC/día.
<i>Bacillus licheniformis</i>	Reducir el efecto del uso de antibióticos en el tratamiento de la diarrea y puede desintoxicar la aflatoxina B1 hasta un 94,7% en matrices alimentarias.

Mohamed Zommiti 1, Marc G. J. Feuilleley 2 and Nathalie Connil, Update of Probiotics in Human World: A Nonstop Source of Benefactions till the End of Time .Microorganisms 2020,doi:10.3390/microorganisms8121907

5.7. Uso de probióticos en pacientes sanos

Los estudios clínicos sobre posibles probióticos en ancianos sanos son muy escasos.

En modelos animales, los tratamientos que prolongan la vida útil a menudo protegen contra las enfermedades crónicas y hay una razón para creer que un enfoque similar podría funcionar en los seres humanos (9)

Estudios de intervención con probióticos y prebióticos en el envejecimiento:

Población	Intervención	Efecto
Sanos (71-92 años)	<i>B. longum, B. lactis</i>	Incremento de bifidobacterias y descenso de clostridiales, Campylobacter y enterococos
Sanos (>60 años)	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium, L. helveticus, L. acidophilus</i>	Incremento de bifidobacterias y lactobacilos y descenso de clostridiales,
Atención en residencia (media 76 años)	<i>B. bifidum, L. acidophilus</i>	No efecto en TNF α plasmático

Requena, Teresa ; Fuente, Mónica de la .Microbiota, probióticos y prebióticos al envejecer. Inmunonutrición. Estilo de vida: 431-445 (2020) Editorial Médica Panamericana

6.CONCLUSIONES

El consumo de probióticos puede ayudar a cambiar la microbiota intestinal, frecuentemente alterada al envejecer, aumentando el número y variedad de microorganismos beneficiosos, lo que favorece una mejor homeostasis intestinal, hecho que se asocia con una vida saludable. Este consumo de ciertas cepas probióticas podría ayudar a restablecer la barrera intestinal y potenciar la inmunidad de las personas mayores, aspectos que con frecuencia se alteran al avanzar la edad. Esta práctica es un método eficaz y no invasivo para prevenir y ayudar en el tratamiento de algunas enfermedades en la población anciana, pero se necesitan más estudios clínicos e intervenciones a más largo plazo para proporcionar evidencia de las propiedades beneficiosas de los probióticos en la población anciana.

7.BIBLIOGRAFIA

-WGO Guía global de probióticos y prebióticos. Febrero 2023.

-Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos/o prebióticos en la farmacia comunitaria © SEPYP y SEFAC. 1ª edición, febrero de 2018. ISBN: 978-84-09-01961-8

-Microbiota, probióticos y prebióticos. Evidencia científica. SEMiPyP.2022

-Requena, Teresa ; Fuente, Mónica de la .Microbiota, probióticos y prebióticos al envejecer. Inmunonutrición. Estilo de vida: 431-445 (2020) Editorial Médica Panamericana

- De la Fuente M. Envejecimiento y microbiota. En: Álvarez-Calatayud G, Guarner F (Eds.). Microbiota, probióticos, prebióticos. Evidencia científica. Madrid: Ergon; Capitulo 49. Pp:305-313.2022. ISBN 978-84-18576-49-2.

8.REFERENCIAS

- (1) Rajkumar C, Wilks M, Islam J, Ali K, Raftery J, Davies KA, et al. Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhea? Results of a multicenter randomized placebo-controlled trial %J. J Hosp Infect. 2020;105(2).
- (2) Wright K, Wright H, Murray M. Probiotic treatment for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in geriatric patients: a multicenter randomized controlled pilot study. Aust J Ageing. 2015;34(1):38–42. doi: 10.1111/ajag.12116
- (3) John S, Eliofotisti P, Emmanouil R. Efficacy of BIO K+ CL1285 in the reduction of antibiotic-associated diarrhea - a placebo controlled double-blind randomized, multi-center study. %J Archives of medical science. AMS. 2010;6(1)
- (4) Zhang, L., Zeng, X., Guo, D., Zou, Y., Gan, H., & Huang, X. (2022). Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*, 22(1), 562. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03257-3>
- (5) Plummer, Sue, Weaver, Mark A., Harris, Janine C., Dee, Phillipa, & Hunter, John. (2004). Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhea. *International Microbiology*, 7(1),
- (6) Martínez de Toda, Irene & Mate, Ianire & Vida, Carmen & Cruces, Julia & de la Fuente del Moral, Fátima. (2016). Immune function parameters as markers of biological age and predictors of longevity. *Aging*. 8. 10.18632/aging.101116.

- (7) Buigues, C., Fernández-Garrido, J., Pruijboom, L., Hoogland, A. J., Navarro-Martínez, R., Martínez-Martínez, M., Verdejo, Y., Mascarós, M. C., Peris, C., & Cauli, O. (2016). Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 932. <https://doi.org/10.3390/ijms17060932>
- (8) Shokri-Mashhadi, N., Navab, F., Ansari, S., Rouhani, M. H., Hajhashemy, Z., & Saraf-Bank, S. (2023). A meta-analysis of the effect of probiotic administration on age-related sarcopenia. *Food science & nutrition*, 11(9), 4975–4987. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3515>
- (9) Moskalev, A., Chernyagina, E., Tsvetkov, V., Fedintsev, A., Shaposhnikov, M., Krut'ko, V., Zhavoronkov, A. and Kennedy, B.K. (2016), Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic. *Aging Cell*, 15: 407-415. <https://doi.org/10.1111/ace1.12463>
- (10) Şanlıbaba, P., Toprak, Z. T. T., & Tezel, B. U. (2022). The role of probiotics on slowing down the aging process. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*, 21(1), 53–66. <https://doi.org/10.17306/J.AFS.1013>
- (11) Elisa C. Ale Ana G. Binetti** | Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Elderly: Insights into Their Applications MINI REVIEW article *Front. Microbiol.*, 28 January 2021 Sec. Food Microbiology Volume 12 - 2021 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.631254>
- (12) Requena T., De la Fuente M. “Microbiota, probióticos y prebióticos al envejecer”. En “Inmunonutrición. Estilo de vida”. Marcos A (Ed). Editorial Médica Panamericana. Madrid. Capítulo 29. Pp: 431-445. 2020. ISBN: 978-84-9110-121-5.
- (13) De la Fuente M. (2021) Microbiota y su impacto en el envejecimiento. *An. Microbiota Probióticos & Prebióticos* 2 (1):85-90.
- (14) Ren, J., Li, H., Zeng, G., Pang, B., Wang, Q., & Wei, J. (2023). Gut microbiome-mediated mechanisms in aging-related diseases: ¿are probiotics ready for prime time? *Frontiers in pharmacology*, 14, 1178596. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1178596>
- (15) OMS Esperanza de vida saludable al nacer, Datos referentes a 2019, publicados 7/12/2020
- (16) Valoración y tratamiento del estreñimiento en el anciano Jordi Mascaró, Francesc Formiga Pérez. *Revista española de geriatría y gerontología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología*, ISSN 0211-139X, ISSN-e 1578-1747, Vol. 41, N.º 4 (Julio / Agosto), 2006, págs. 232-239
- (17) Donati Zeppa, S., Agostini, D., Ferrini, F., Gervasi, M., Barbieri, E., Bartolacci, A., Piccoli, G., Saltarelli, R., Sestili, P., & Stocchi, V. (2022). Interventions on Gut Microbiota for Healthy Aging. *Cells*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.3390/cells12010034>
- (18) Chmielewska, A., & Szajewska, H. (2010). Systematic review of randomized controlled trials: probiotics for functional constipation. *World journal of gastroenterology*, 16(1), 69–75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i1.69>
- (19) Eirini Dimidi, Stephanos Christodoulides, Konstantinos C Fragkos, S Mark Scott, Kevin Whelan, The effect of probiotics on functional constipation in adults: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials¹²³, The American Journal of Clinical Nutrition. Volume 100, Issue 4, 2014, Pages 1075-1084
- (20) Eskesen, D., Jespersen, L., Michelsen, B., Whorwell, P., Müller-Lissner, S., & Morberg, C. (2015). Effect of the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12®, on defecation frequency in healthy subjects with low defecation frequency and abdominal discomfort: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *British Journal of Nutrition*, 114(10), 1638-1646. doi:10.1017/S0007114515003347
 - (21) Kotowska, M., Albrecht, P., & Szajewska, H. (2005). *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 21(5), 583–590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x>
 - (22) The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome—a double blind, placebo-controlled, randomized study, Eva Nivimna, Naftali Ron, Hallak, Nachum Vaisman <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.06.001>
 - (23) Sood, A., Midha, V., Makharia, G. K., Ahuja, V., Singal, D., Goswami, P., & Tandon, R. K. (2009). The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(11), 1202–1209.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.07.016>
 - (24) Behnsen, J., Deriu, E., Sassone-Corsi, M., & Raffatellu, M. (2013). Probiotics: properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(3), a010074. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010074>
 - (25) Hongjing Yu, Lu Liu, Zhen Chang, Shasha Wang, Bin Wen, Peijun Yin, Datao Liu, Bei Chen and Jundong Zhang. Genome Sequence of the Bacterium *Bifidobacterium longum* Strain CMCC P0001, a Probiotic Strain Used for Treating Gastrointestinal Disease. *Genome Announcements*. Volume 1, Issue 5. Oct 2013
 - (26) Khalid AlFaleh, Jasim Anabrees. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants, 2014
 - (27) Qin Guo, Joshua Z Goldenberg, Claire Humphre, Regina El Dib, Bradley C Johnston. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos en niños. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019
 - (28) Szajewska, H., Skórka, A., Ruszczyński, M., & Gieruszczak-Białek, D. (2013). Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomized controlled trials. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38(5), 467–476. <https://doi.org/10.1111/apt.12403>
 - (29) K. Raksha Rao, A.V. Vipin, P. Hariprasad, K.A. Anu Appaiah, G. Venkateswaran, Biological detoxification of Aflatoxin B1 by *Bacillus licheniformis* CFR1, *Science Direct. Food Control*, Volume 71, 2017, Pages 234-241,
 - (30) Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferrì F, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018; 10(8):1074. <https://doi.org/10.3390/nu10081074>

- (31) Sung, V., D'Amico, F., Cabana, M. D., Chau, K., Koren, G., Savino, F., Szajewska, H., Deshpande, G., Dupont, C., Indrio, F., Mentula, S., Partty, A., & Tancredi, D. (2018). *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *141*(1), e20171811. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1811>
- (32) M. Ratna Sudha, N. Jayanthi, D.C. Pandei, A.K. Verma. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Beneficial Microbes*: 10 (2)- Pages: 149 – 154.2019 <https://doi.org/10.3920/BM2018.0094>
- (33) Zhang C, Jiang J, Tian F, Zhao J, Zhang H, Zhai Q et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the effects of probiotics on functional constipation in adults. *Clinical Nutrition*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.01.005>.
- (34) Takeda, T., Asaoka, D., Nojiri, S., Yanagisawa, N., Nishizaki, Y., Osada, T., Koido, S., Nagahara, A., Katsumata, N., Odamaki, T., Xiao, J. Z., Ohkusa, T., & Sato, N. (2023). Usefulness of *Bifidobacterium longum* BB536 in Elderly Individuals With Chronic Constipation: A Randomized Controlled Trial. *The American journal of gastroenterology*, *118*(3), 561–568. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000020>
- (35) Dimidi, E.; Christodoulides, S.; Scott, S.M.; Whelan, K. Mechanisms of Action of Probiotics and the Gastrointestinal Microbiota on Gut Motility and Constipation. *Adv. Nutr.* **2017**, *8*, 484–494.
- (36) Wegh, C.A.M.; Benninga, M.A.; Tabbers, M.M. Effectiveness of Probiotics in Children with Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation: A Systematic Review. *J. Clin. Gastroenterol.* **2018**, *52*, S10–S26.
- (37) De la Fuente M. “Inmunosenescencia”. En: “Tratado de Medicina Geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores”. Abizanda P, Rodríguez-Mañas L. (Eds). Elsevier España. 2ª Edición. Elsevier España. 2ª Edición. Capítulo 32. Pp: 273-283. 2020. ISBN:9788491132981(Hardcover). ISBN eBook:9788491137597.
- (38) Diaz-Del Cerro E, Lambea M, Felix J, Salazar N, Gueimonde M, De la Fuente M. “Daily ingestion of *Akkermansia muciniphila* for one month promotes healthy aging and increases lifespan in old female mice”. *Biogerontology*. *23* (1): 35-52. 2022.
- (39) Hunsche C., Cruces J., De la Fuente M. “Improvement of redox state and functions of immune cells as well as of behavior response in aged mice after two weeks supplementation of fermented milk with probiotics”. *Current Microbiol.* *76* (11): 1278-1289.2019.

9.ANEXOS

Tabla 1

Niveles de evidencia en medicina basada en la evidencia para los beneficios del tratamiento en respuesta a la pregunta "¿Esta intervención ayuda?" (Adapted of The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Source: adopted from Anadón et al. (2016).

Nivel de evidencia **Tipo de estudio**

Paso 1	Revisión sistemática de ensayos aleatorios
Paso 2	Ensayos aleatorios con efecto consistente, sin revisión sistemática
Paso 3	Respaldado por un único ensayo controlado aleatorizado**.
Paso 4	Series de casos, estudios de casos y controles o estudios controlados históricamente.
Paso 5	Razonamiento basado en mecanismos

Fuente: The Oxford 2011 Levels of Evidence, version 2.1 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, Oxford. Centre for Evidence-Based Medicine; <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

Tabla 2

Probióticos encontrados en productos farmacéuticos que se encuentran en la lista QPS

Microorganismos	En productos farmacéuticos	QPS
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	si	si
<i>Lactobacillus casei</i>	si	si
<i>Lactobacillus gasseri</i>	si	si
<i>Lactobacillus helveticus</i>	si	si
<i>Lactobacillus reuteri</i>	si	si
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	si	si
<i>Bifidobacterium animalis</i>	si	si
<i>Bifidobacterium longum</i>	si	si
<i>Streptococcus thermophilus</i>	si	si
<i>Bacillus clausii</i>	si	si
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>)	si	si

Lista de QPS-agentes biológicos recomendados que se añaden intencionadamente a los alimentos o piensos, EFSA (2017)

Tabla 3 Nomenclatura utilizada para los microorganismos probióticos

Género	Especie	Sub especie	Designación de la cepa	Designación del depositario internacional de cepas	Apodo de la cepa	Nombre del producto
<i>Lactiseibacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Ninguna	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogur Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	<i>Bifantis</i>	Align

ATCC, American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.); CNCM, *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (Institut Pasteur, París, Francia); NCIMB, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (Aberdeen, Escocia).

Cepa probiótica	Dosis recomendada	ne	Comentarios
Lactobacillus paracasei B 21060 o L.rhamnosus GG	10e9 ufc, dos veces al día	3	
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	3	
Enterococcus faecium SF68	7,5 × 10e7 ufc, tres veces al día		
Yogur con L. casei DN114, L. bulgaricus y Streptococcus thermophilus	≥ 10e10 ufc, dos veces al día	2	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
Lactobacillus acidophilus CL1285 y L.casei (Bio-K+ CL1285)	≥ 10e10 ufc, una vez al día	2	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y Ambulatorios)
Lactobacillus rhamnosus GG	10e10 ufc, dos veces al día	1	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios)
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	1	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios)

Microorganismos usados como probióticos 1

Cepa probiótica	Dosis recomendada	ne	Comentarios
Lactobacillus reuteri DSM 17938	10e8 ufc, dos veces al día	3	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
Lactobacillus acidophilus NCFM, L.paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis Bi-07, B. lactis BI-04	1,7 x 10e10 ufc, una vez al día	3	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
Bifidobacterium bifidum W23, B. lactis W18, B. longum W51, Enterococcus faecium W54, Lactobacillus acidophilus W37 y W55, L. paracasei W72, L.plantarum W62, L. rhamnosus W71 y L.salivarius W24.	5 g de la mezcla que contiene 10e9 ufc/g, dos veces al día	3	Reducción de las deposiciones diarreicas en voluntarios sanos que reciben amoxicilina
Lactobacillus rhamnosus GG, L.acidophilus La5 y B. animalis subsp.lactis BB-12	2,5 x 10e10, 2,5x10e9 y 2,5x 10e10 ufc, respectivamente, una vez al día	3	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados

Saccharomyces boulardii CNCM I-745	10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	2	Prevención primaria
Lactobacillus acidophilus NCFM, L.paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis Bi-07, B. lactis BI-04	1,7 × 10e10 ufc, una vez al día	3	Prevención primaria
Lactobacillus acidophilus + Bifidobacterium bifidum (cepas Cultech)	2 × 10e10 ufc, una vez al día	3	Prevención primaria
Bifidobacterium bifidum (KCTC12199BP), B. lactis (KCTC 11904BP), B.longum (KCTC 12200BP), Lactobacillusacidophilus (KCTC 11906BP), L.rhamnosus (KCTC 12202BP) y Streptococcus thermophilus (KCTC11870BP).	2,5 × 10e8 ufc, una vez al día	3	Mejora de la frecuencia de defecación y de los síntomas en ancianos residentes en residencias de ancianos
Lactobacillus reuteri DSM 17938	1 × 10e8 ufc, dos veces al día	2	Mejora de la frecuencia de
Fructooligosacáridos (FOS) y Lactobacillus paracasei (Lpc-37), L.rhamnosus (HN001), L. acidophilus(NCFM), y Bifidobacterium lactis (HN019)	6 g de FOS más 10e8-10e9 ufc, una vez al día	3	Mejora la evacuación en mujeres estreñidas
Pectina y cepas Bifico (Bifidobacteriumlongum, Lactobacillus acidophilus y Enterococcus faecalis)	8 g de pectina más 1 × 10e9 ufc de cada cepa, dos veces al día	3	Aumento de la frecuencia de las deposiciones, mejora de la consistencia de las heces, disminución del tiempo de tránsito colónico y mejora de los síntomas relacionados con el estreñimiento en pacientes

	<i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMC 12130, <i>L. casei</i> BCMC 12313, <i>L. lactis</i> BCMC 12451, <i>B. bifidum</i> BCMC 02290, <i>B. infantis</i> BCMC 02129 y <i>B. longum</i> BCMC02120 con fructooligosacárido.	3 × 10 ¹⁰ ufc más 60 mg de fructooligosacárido, dos veces al día	3	Aumento de la frecuencia de las deposiciones y disminución del tiempo de tránsito colónico en pacientes con enfermedad de Parkinson y estreñimiento
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota en la leche fermentada	6,5 × 10 ⁹ , una vez al día	3	Reduce la incidencia de heces duras o grumosas en población sana
Colitis ulcerosa	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias dos veces al día	3	Inducción de la remisión
				la
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ bacterias viables 2 veces al día	2	remisión Mantenimiento de
	<i>Bifido triple viable</i> (cepas <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>)	420-630 mg, tres veces al día	2	Mejora significativa de la respuesta clínica a los amino salicilato

No existen pruebas de estudios comparativos que permitan clasificar los productos en términos de eficacia. Las tablas no proporcionan grados de recomendación, sino sólo niveles de evidencia (ne) según los criterios de la medicina basada en la evidencia.

ANEXO IX

Título del Trabajo:

**ALGUNAS RECOMENDACIONES DE PROBIÓTICOS PARA PERSONAS
MAYORES DESDE LA OFICINA DE FARMACIA**

Tutor/es:

MONICA DE LA FUENTE