

Alejandro Borrego-Ruiz^{1,*}
Juan J. Borrego²

1. Investigador. Departamento de Psicología Social y de las Organizaciones. Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED). Madrid, España.
2. Catedrático. Departamento de Microbiología. Universidad de Málaga. Málaga, España.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: a.borrego@psi.uned.es (Alejandro Borrego-Ruiz).

Recibido el 26 de julio de 2024; aceptado el 3 de septiembre de 2024.

Una revisión actual sobre enfoques terapéuticos microbianos destinados a mejorar las funciones cognitivas en adultos mayores

A current review on microbial therapeutic approaches aimed at improving cognitive functions in older adults

DOI: S1134-928X2024000400005

RESUMEN

Objetivos: En la presente revisión, se sintetizan y evalúan los conocimientos actuales sobre los moduladores microbianos que poseen la capacidad de potenciar la función cognitiva en personas mayores. Asimismo, se exploran las nuevas estrategias existentes para su implementación en el tratamiento de condiciones clínicas difíciles de abordar, como el deterioro cognitivo leve y las enfermedades neurodegenerativas. **Metodología:** Revisión narrativa enfocada en analizar la literatura sobre intervenciones microbianas en el envejecimiento neurocognitivo. Entre abril y mayo de 2024, se consultaron diversas fuentes bibliográficas y se seleccionaron estudios relevantes para ofrecer una visión actualizada y completa del tema. **Resultados:** Se han revisado 34 intervenciones enfocadas en mejorar la salud cognitiva de los adultos mayores mediante la terapéutica microbiana. Existen pocos estudios clínicos basados en la utilización de psicobióticos para paliar el cuadro sindrómico asociado a las enfermedades neurodegenerativas. Los resultados más prometedores se han obtenido aplicando tratamientos probióticos, aunque las terapias prebióticas y sinbióticas también han demostrado alentadoras perspectivas. El trasplante de microbiota fecal parece ser una herramienta efectiva, pero todavía quedan muchas cuestiones por resolver antes de implementar un uso generalizado de este tipo de tratamiento. **Conclusiones:** Los estudios analizados reflejan resultados alentadores, pero su implementación clínica precisa de una comprensión más profunda respecto a los mecanismos subyacentes. Por este motivo, se requieren ensayos clínicos controlados y longitudinales que permitan identificar los beneficios de la terapéutica microbiana en la salud mental durante el envejecimiento. Esclarecer los factores que modulan las respuestas individuales resulta fundamental para desarrollar intervenciones personalizadas y enfocadas en el microbioma intestinal. A tal respecto, la terapia con psicobióticos puede constituir una prometedora estrategia de intervención para mejorar las funciones cognitivas en adultos mayores.

PALABRAS CLAVE: Adultos mayores, deterioro cognitivo, psicobióticos, enfermedades neurodegenerativas, tratamiento microbiano.

ABSTRACT

Objectives: In the present review, current knowledge on microbial modulators that have the ability to enhance cognitive function in older adults is synthesized and evaluated. Likewise, new existing strategies are explored for their implementation in the treatment of clinical conditions that are difficult to address, such as mild cognitive impairment and neurodegenerative diseases. **Methodology:** Narrative review focused on analyzing the literature on microbial interventions in neurocognitive aging. Between April and May 2024, various bibliographic sources were consulted and relevant studies were selected to provide an updated and comprehensive overview of the topic. **Results:** A total of 34 interventions focused on improving the cognitive health of older adults through microbial therapy have been reviewed. There are few clinical studies based on the use of psychobiotics to alleviate the syndromic condition associated with neurodegenerative diseases. The most promising results have been obtained by applying probiotic treatments, although prebiotic and synbiotic therapies have also shown encouraging prospects. Fecal microbiota transplantation appears to be an effective tool, but there are still many issues to be resolved before widespread use of this type of treatment is implemented. **Conclusions:** The studies analyzed reflect encouraging results, but their clinical implementation requires a deeper understanding of the underlying mechanisms. For this reason, controlled and longitudinal clinical trials are required to identify the benefits of microbial therapeutics on mental health during aging. Clarifying the factors that modulate individual responses is essential to develop personalized interventions focused on the gut microbiome. In this regard, psychobiotic therapy may constitute a promising intervention strategy to improve cognitive functions in older adults.

KEYWORDS: Older adults, cognitive impairment, psychobiotics, neurodegenerative diseases, microbial treatment.

■ INTRODUCCIÓN

El proceso de envejecimiento

El envejecimiento es un proceso fisiopatológico gradual e irreversible que está asociado a un declive de las funciones celulares y a un aumento significativo del riesgo de padecer deterioro cognitivo y trastornos neurodegenerativos. Aunque la reversión espontánea de los signos del deterioro cognitivo leve (DCL) ha sido frecuentemente reportada, hasta ahora esta reversión no se ha descrito en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA)¹, y los actuales fármacos aprobados para uso clínico en la EA son tratamientos sintomáticos que no mejoran el cuadro sindrómico^{2,3}. Diversas intervenciones no farmacológicas, especialmente la estimulación cognitiva, han demostrado ser útiles para preservar la funcionalidad psíquica en poblaciones de adultos mayores⁴. Otros hábitos relacionados con el estilo de vida, los patrones del sueño, la socialización, la dieta y el ejercicio físico también se han propuesto como medidas eficaces frente a la incidencia y/o a la gravedad de los síntomas propios del deterioro cognitivo³. Sin embargo, se requieren avances en la comprensión de las bases moleculares y fisiopatológicas de las enfermedades neurodegenerativas, puesto que las aplicaciones terapéuticas actuales solo pueden brindar mejoras sintomáticas y ralentizar la progresión de la patología. A este respecto, las intervenciones clínicas basadas en equilibrar la homeostasis del microbioma intestinal podrían desempeñar un papel esencial en el tratamiento de condiciones de salud complejas y difíciles de abordar, como el DCL o las enfermedades neurodegenerativas.

Existen 2 teorías biológicas principales sobre el proceso asociado al envejecimiento: la teoría programada o adaptativa sostiene que el envejecimiento está determinado por un calendario biológico, mientras que la teoría del daño o error explica que los factores ambientales son los que inducen el envejecimiento en sus distintos niveles⁵. Es por ello por lo que los factores intrínsecos y ambientales, especialmente su interrelación como determinantes del envejecimiento, han sido propuestos como mecanismos fundamentales en este proceso⁶. Además, cada vez hay más evidencias que demuestran que los cambios en el epigenoma durante el envejecimiento conducen a alteraciones transcripcionales y a inestabilidad genómica, contribuyendo en gran medida al desarrollo de patologías relacionadas con la edad, como el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas⁷. Por tanto, la investigación actual sobre el envejecimiento también debería centrarse en comprender el papel de diversas tensiones endógenas y exógenas, como la inestabilidad genómica, las alteraciones epigenéticas, la autofagia, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, las fluctuaciones en la comunicación intercelular y la influencia de los mecanismos vinculados al microbioma intestinal⁸.

Rol del microbioma intestinal

El microbioma intestinal humano ejerce un impacto significativo en la función neurológica a través del eje intestino-cerebro, mediante la secreción de metabolitos, el control de microorganismos patógenos y la maduración del sistema inmunitario. Por ende, este eje constituye una vía de comunicación entre el sistema nervioso central y otros órganos internos que implica rutas neurales y la producción de neuromoduladores^{6,9}. En las enfermedades neurodegenerativas, la alteración de la homeostasis del microbioma intestinal (disbiosis) influye de manera sustancial sobre varios mecanismos que resultan clave en el proceso patológico, como la alteración de la barrera intestinal y la subsecuente activación inmunitaria, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la neuroinflamación¹⁰.

Estudios recientes han demostrado que el microbioma intestinal desempeña un papel decisivo en el envejecimiento cerebral del hospedador, incluyendo su impacto en el establecimiento y progresión de las enfermedades neurodegenerativas⁶. De hecho, se han descrito 4 relojes de envejecimiento basados en el microbioma: el reloj de biodiversidad, el reloj taxonómico, el reloj funcional y el reloj metabólico¹¹. Sin embargo, surge la cuestión de cómo definir un microbioma intestinal sano, y de si existe realmente un microbioma universal que sea indicativo de salud durante el envejecimiento¹². Los avances tecnológicos, como los análisis metaómicos de nueva generación y la secuenciación de alto rendimiento (p. ej., perfiles microbianos de ARN ribosómico 16S, *microarrays* de ADN, metatranscriptómica, metabólica y metagenómica “*shotgun*”), ofrecen la posibilidad de comprender la dinámica del ecosistema intestinal en pacientes que presentan deterioro cognitivo o condiciones neurodegenerativas mediante enfoques funcionales, y podrían revelar si el desequilibrio en la homeostasis de las comunidades microbianas intestinales contribuye al inicio de los procesos de neurodegeneración¹³.

Intervenciones microbianas

Los ensayos clínicos basados en intervenciones con psicobióticos han demostrado de manera consistente que pueden mejorar la función cognitiva, lo que evidencia su potencial terapéutico. Actualmente, el término psicobiótico se define como cualquier influencia exógena cuyo efecto en el cerebro esté mediado por bacterias¹⁴. Los psicobióticos, por tanto, consisten en agentes y sustancias que impactan en la señalización del eje intestino-cerebro, como los probióticos, prebióticos, sinbióticos, posbióticos e incluso ciertos componentes de origen vegetal que pueden suministrarse por medio de suplementos, alimentos funcionales y mejoras de la ingesta dietética¹⁵.

El trasplante de la microbiota fecal (TMF) es una técnica utilizada para restablecer la composición y la función de la microbiota intestinal mediante la transferencia de heces de un donante sano al tracto gastrointestinal de un paciente. Su finalidad es alcanzar la homeostasis o “eubiosis”, logrando así beneficios terapéuticos en el receptor, como la resistencia a la colonización por patógenos, la restauración de metabolitos y la mejora de la funcionalidad del sistema inmune intestinal¹⁶.

Asimismo, se han propuesto otras estrategias alternativas. En este sentido, la reintroducción de metabolitos microbianos procedentes del indol o de sus derivados, que se pierden durante el proceso de envejecimiento, podría ser tan eficaz e incluso más segura que la introducción de bacterias vivas¹⁷. Boehme et al.¹⁸ han sugerido que la supresión de microorganismos potencialmente patógenos relacionados con el envejecimiento, mediante el uso selectivo de antibióticos o el “*knockout CRISPR*” de genes o patógenos individuales, puede ser otra estrategia de intervención viable. Sin embargo, estas estrategias están actualmente limitadas por la falta de resultados empíricos.

■ OBJETIVOS

El objetivo de la presente revisión es sintetizar y evaluar los conocimientos actuales sobre los moduladores microbianos que poseen la capacidad de potenciar la función cognitiva en personas mayores, así como explorar las nuevas estrategias existentes para su implementación en el tratamiento de condiciones neurocognitivas. Consiguientemente, se pretenden identificar los desafíos y oportunidades respecto a la integración de terapias microbianas en el contexto gerontológico, a fin de proporcionar una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión narrativa dirigida a recopilar y analizar la literatura existente con la finalidad de proporcionar una visión actualizada y exhaustiva del tema central de estudio. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, entre abril y mayo de 2024, utilizando diversas combinaciones con las siguientes palabras clave: “human gut microbiome”, “gut microbiota”, “neurodegenerative diseases”, “cognitive impairment”, “aging”, “psychobiotics”, “probiotics”, “prebiotics”, “synbiotics”, “postbiotics”, “fecal microbiota transplantation”, “treatment” y “therapy”. La estrategia de búsqueda incluyó un examen de la lista de referencias perteneciente a otras revisiones y artículos de investigación. Se cribaron todos los artículos identificados en la búsqueda por medio de la lectura del título y del resumen en primera instancia. Se descartaron los duplicados y posteriormente se evaluaron solo los artículos que se centraban en la implicación de las intervenciones microbianas respecto al envejecimiento neurocognitivo y neurodegenerativo. Todos los estudios cuya temática no se correspondía con los objetivos de la presente revisión fueron descartados, además de aquellos que no eran originales (artículos de opinión, editoriales, trabajos de revisión y metaanálisis). Los artículos seleccionados como potencialmente elegibles fueron examinados cuidadosamente mediante la lectura íntegra de su contenido, y se extrajeron datos solo de aquellos cuyos resultados eran relevantes para su inclusión en la revisión y, por ende, para su posterior análisis. Al no tratarse de una revisión sistemática, no se realizó una valoración de la calidad metodológica ni del riesgo de sesgo de cada estudio seleccionado. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios de cohorte transversales y longitudinales, informes de caso, estudios prospectivos y exploratorios, así como estudios piloto. Se excluyeron de la revisión los artículos que carecían de información significativa sobre la relación entre los enfoques terapéuticos microbianos y las condiciones neurocognitivas y neurodegenerativas propias del envejecimiento.

RESULTADOS

Los resultados de esta revisión revelan un panorama actual y detallado que se basa en 34 intervenciones destinadas a mejorar y/o preservar la salud, principalmente cognitiva, en adultos mayores mediante la terapéutica microbiana. Estas 34 intervenciones incorporan enfoques como el TMF, el tratamiento con antibióticos selectivos y la administración de diversos tipos de psicobióticos. Específicamente, la información recabada incluye un 11,8% (4/34) de estrategias basadas en el TMF, un 5,9% (2/34) en la terapia con antimicrobianos y un 82,3% (28/34) en el suministro de psicobióticos, de los que el 52,9% (18/34) corresponde a probióticos, el 8,8% (3/34) a prebióticos, el 11,8% (4/34) a sinbióticos y el 8,8% (3/34) a posbióticos.

Trasplante de microbiota fecal

La introducción de materia fecal procedente de sujetos sanos en el tracto gastrointestinal de personas mayores se ha empleado con el propósito de promover la salud neurológica¹⁹. Adicionalmente, este método se ha utilizado para el tratamiento de diversas patologías, como trastornos gastrointestinales funcionales, estreñimiento crónico, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedades autoinmunes²⁰. Respecto a la potencial eficacia del TMF como herramienta terapéutica para la mejora de la función cognitiva en adultos mayores, es plausible afirmar que los resultados de los ensayos clínicos son muy limitados, aunque algunos han demostrado que el TMF puede aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson

(EP)^{21,22}. Además, el TMF mejoró el rendimiento cognitivo en sujetos con EA^{23,24}, y fue efectivo para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*²⁵. Estos resultados sugieren que el TMF puede ser un tratamiento promotor para remodelar el eje intestino-cerebro en pacientes mayores que presentan trastornos neurocognitivos.

Tratamiento con antimicrobianos

Se ha propuesto que los antimicrobianos que controlan los patógenos microbianos pueden mejorar la salud mental, ya que algunos antimicrobianos administrados por vía oral son capaces de traspasar la barrera intestinal y de actuar directamente sobre otros órganos, incluido el cerebro. No hay muchas pruebas clínicas que apoyen esta hipótesis, pero en un estudio piloto realizado con pacientes afectados por EA se observó que el tratamiento con rifaximina durante 3 meses reducía significativamente los niveles séricos de neurofilamentos ligeros, aunque no se obtuvieron mejoras en la cognición de los participantes²⁶. Previamente, otro estudio en el que se administró rifaximina a pacientes con cirrosis y deterioro cognitivo mostró que el tratamiento antimicrobiano mejoraba la memoria de trabajo y el control inhibitorio, además de aumentar la activación y la conectividad frontoparietal y subcortical²⁷ (tabla 1).

Probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que favorecen la salud del hospedador, incluyendo potenciales beneficios en la funcionalidad cognitiva de los adultos mayores²⁸. Un gran número de estudios ha demostrado que los probióticos mejoran los síntomas cognitivos y gastrointestinales en pacientes con deterioro cognitivo medio (DCM), EA y EP, posiblemente mediante la reducción de la respuesta inflamatoria, la regulación de la microbiota intestinal y la renovación del metabolismo lipídico²⁹.

La suplementación con leche probiótica que contenía *Lactobacillus acidophilus*, *Lactocaseibacillus casei*, *Limosilactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium bifidum* redujo los niveles del marcador inflamatorio proteína C reactiva (PCR) y mejoró la función cognitiva tras 12 semanas de tratamiento³⁰. Por el contrario, en otro estudio se utilizó durante 12 semanas una mezcla multispecie que contenía varias cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y no se obtuvo ningún efecto favorable sobre la cognición en pacientes con EA grave³². De forma similar, en otro estudio tampoco se encontraron mejoras en el estado cognitivo de pacientes con EA tratados con una mezcla probiótica multispecie compuesta por *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus lactis* subsp. *lactis*, *Lactocaseibacillus paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Ligilactobacillus salivarius*, *B. bifidum* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*³³. Los autores reportaron que la suplementación con probióticos en pacientes con EA aumentó la abundancia de *Faecalibacterium prausnitzii*, afectando al metabolismo del triptófano. Inoue et al.³⁴ demostraron que la suplementación con un cóctel probiótico (*Bifidobacterium longum* subsp. *longum*, *B. longum* subsp. *infantis* y *B. breve*), junto con un entrenamiento de resistencia moderado, podía mejorar el estado mental, el peso corporal y la frecuencia de las deposiciones en sujetos sanos de edad avanzada.

Tamtaji et al.³⁵ combinaron una mezcla probiótica (*L. acidophilus*, *B. bifidum* y *B. longum* subsp. *longum*) con selenio para el tratamiento de los síntomas de la EA. La intervención de 12 semanas mejoró la función cognitiva, corrigió la disfunción metabólica, y redujo la inflamación y el estrés oxidativo. Los autores asociaron estos resultados con un aumento significativo de la capacidad antioxidante total y con una disminución de la sensibilidad a la PCR en pacientes con EA. Kobayashi et al.³⁶ reportaron que una cepa de *B. breve* inducía efectos positivos sobre la función cognitiva solo en la subpoblación con DCL más grave. En otro

Tabla 1. Intervenciones implementadas en mayores con alteración de la función cognitiva basadas en el trasplante de microbiota fecal y en la antibioterapia

Estudio/país	Características de la intervención	Componentes	Principales resultados
Hazan ²³ /EE. UU.	N = 1. Paciente (85 años) con EA e infección recurrente de <i>C. difficile</i> . Informe de caso. Seguimiento: 2 meses	TMF en infusión. Donante: esposa de 85 años	Mejora los síntomas de la EA
Kuai et al. ²² /China	N = 11. Pacientes con EP (edad media 62 años). Estudio prospectivo. Seguimiento: 12 semanas	TMF procedente del banco de heces (China fntBank)	Reduce los síntomas del estreñimiento en pacientes con EP
Park et al. ²⁴ /República de Corea	N = 1. Paciente (90 años) con EA. Informe de caso. Seguimiento: 1-3 meses	Dos dosis de TMF (1 y 3 meses). Donante: hombre sano de 27 años	Mejora la cognición en el paciente con EA
Park et al. ²⁵ /República de Corea	N = 10. Pacientes con EA e infección de <i>C. difficile</i> . Rango de edad: 62-91 años. Ensayo clínico. Seguimiento: 1 mes	TMF de donantes anónimos sanos	Mejora la capacidad cognitiva de los pacientes con EA con infección de <i>C. difficile</i>
Ahluwalia et al. ²⁷ /EE. UU.	N = 20. Pacientes con encefalopatías hepáticas (edad media 59,7 años). Estudio de corte transversal. Duración: 8 semanas	Tratamiento con rifaximina	Mejora la memoria de trabajo y aumenta la activación y conectividad frontoparietal y subcortical en pacientes con DC
Suhocki et al. ²⁶ /EE. UU.	N = 10. Pacientes con EA y DCM (edad media 72,5 años). Estudio de corte transversal. Duración: 3 meses	Tratamiento con rifaximina	Reduce los niveles séricos de neurofilamentos ligeros, pero no mejora la cognición en pacientes con EA

DC: deterioro cognitivo; EA: enfermedad de Alzheimer; EP: enfermedad de Parkinson; TMF: trasplante de microbiota fecal.

estudio, Hwang et al.³⁷ suplementaron soja fermentada con *L. plantarum* e informaron de una mejora significativa en las puntuaciones cognitivas de atención en sujetos con DCL. Resultados similares fueron obtenidos por Sanborn et al.³⁸, ya que el uso de *Lactocaseibacillus rhamnosus* mostró eficacia en la mejora de una puntuación cognitiva compuesta en sujetos mayores con DCL. Asimismo, Xiao et al.³⁹ demostraron que una cepa de *B. breve* era eficaz para mejorar la función de la memoria inmediata, retardada y visoespacial en mayores con DCM.

Kim et al.⁴⁰ encontraron que los probióticos (*B. bifidum* y *B. longum* subsp. *longum*) mejoraban la función cognitiva y la salud mental, además de alterar la composición de la microbiota intestinal al reducir significativamente la abundancia de microbiota inflamatoria, incluidas *Eubacterium*, *Allisonella* y *Prevotellaceae*, en adultos mayores sanos. En un estudio de cohorte en Japón, Ueda et al.⁴¹ descubrieron que *F. prausnitzii* se correlacionaba con las puntuaciones cognitivas y el deterioro en el grupo con DCL en comparación con el grupo sano. Curiosamente, también se obtuvieron beneficios en la cognición utilizando *F. prausnitzii* inactivado por calor en ratones, lo que sugiere que el probiótico podría ejercer efectos beneficiosos al actuar como inmunomodulador en humanos. Lu et al.⁴² demostraron que la suplementación con *L. plantarum* durante 12 semanas, junto con fármacos antiparkinsonianos, mejoraba el rendimiento motor y la calidad de vida en pacientes con EP. Asaoka et al.⁴³ demostraron que el probiótico *B. breve* mejoraba la cognición y prevenía la atrofia cerebral en pacientes con DCL. Aljumaah et al.⁴⁴ describieron que la suplementación con el probiótico *L. rhamnosus* mejoraba las puntuaciones cognitivas en adultos con DCM en comparación con individuos neurológicamente sanos. También informaron de una disminución en la abundancia de los géneros *Prevotella* y *Dehalobacterium* en respuesta a la suplementación probiótica en el grupo con DCM.

Fei et al.⁴⁶ investigaron los efectos de la suplementación probiótica en varios comportamientos neuronales en adultos mayores con DCL. El probiótico consistía en un cóctel de varias cepas de *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *Lactobacillus johnsonii*, *L. paracasei*, *L. salivarius*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Limosilactobacillus reuteri*, *L. fermentum*, *Bifidobacterium animalis*, *B. animalis* subsp. *lactis*, *B. longum* subsp. *infantis* y *Lactococcus lactis*. Tras 12 semanas de intervención, la función cognitiva y la calidad del sueño

mejoraron en el grupo tratado con probióticos, en comparación con el grupo control, y los mecanismos subyacentes se asociaron a cambios en la microbiota intestinal. Shi et al.⁴⁷ investigaron el efecto de *B. longum* subsp. *longum* sobre la función cognitiva en adultos mayores sanos sin deterioro cognitivo. El probiótico mejoró significativamente la función cognitiva, principalmente en las áreas de memoria inmediata, visoespacial/constructiva, atención y memoria retardada. Además, la intervención bacteriana aumentó la abundancia de las bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium*, *Cellulosilyticum*, *Dorea* y *Lachnospira*, mientras que disminuyó la presencia de bacterias asociadas con el deterioro de la cognición, como *Bilophila*, *Collinsella*, *Epulopiscium*, *Granulicatella*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas* y *Tyzzelerella* (tabla 2).

Prebióticos

Los prebióticos son componentes alimentarios no digeribles que cuando son fermentados promueven selectivamente el crecimiento y la actividad de la microbiota comensal beneficiosa⁴⁸. Se ha establecido que estos compuestos presentes en dietas ricas en fibra que contienen alimentos como el yogur, las frutas, las verduras y los cereales, favorecen la salud del hospedador⁴⁹. Los compuestos dietéticos prebióticos, como los polifenoles, son potentes neuroprotectores frente a las enfermedades neurodegenerativas y esto podría atribuirse a un efecto directo sobre la respuesta del hospedador, pero también por su conversión a través del microbioma intestinal en metabolitos fenólicos biodisponibles que, además de modular el crecimiento y la actividad de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), proporcionan efectos más protectores frente a la neuroinflamación que los propios polifenoles⁵⁰.

Los estudios sobre el papel de los prebióticos en la mejora de la salud y de los procesos cognitivos de las personas mayores son limitados. Sin embargo, Vulevic et al.⁵¹ analizaron el efecto de una mezcla de galactooligosacáridos sobre la microbiota intestinal y sobre la función inmunitaria en mayores sanos, hallando un aumento significativo de *Bacteroides* y bifidobacterias, así como una mejora de la función inmunitaria. Buigues et al.⁵² reportaron que la administración de prebióticos mejoró significativamente 2 criterios de fragilidad, la fatiga y la fuerza de presión de la

Tabla 2. Intervenciones implementadas en mayores con alteración de la función cognitiva basadas en la administración de probióticos

Estudio/país	Características de la intervención	Componentes	Principales resultados
Akbari et al. ³⁰ /Irán	N = 60. Pacientes con EA. Rango de edad: 60-95 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Probióticos: <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Mejora la condición cognitiva y reduce la inflamación en pacientes con EA
Georgescu et al. ³¹ /Rumanía	N = 20. Pacientes con EP y con estreñimiento (edad media 76 años). Ensayo longitudinal. Seguimiento: 3 meses	Probióticos: <i>L. acidophilus</i> y <i>B. infantis</i>	Elevado potencial para mitigar los dolores abdominales
Agahi et al. ³² /Irán	N = 48. Pacientes con EA. Rango de edad: 65-90 años. Ensayo clínico doble ciego. Duración: 12 semanas	Probióticos: cóctel de varias cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Ningún efecto beneficioso sobre la cognición de pacientes con EA
Leblhuber et al. ³³ /Austria	N = 20. Pacientes con EA (edad media 76,7 años). Estudio de intervención exploratorio. Duración: 4 semanas	Probióticos: <i>L. casei</i> W56, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. lactis</i> W19, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24, <i>B. bifidum</i> W23 y <i>B. lactis</i> W51-W52	Ningún efecto beneficioso sobre la cognición de pacientes con EA
Inoue et al. ³⁴ /Japón	N = 38. Adultos mayores sanos. Rango de edad: 66-85 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Probióticos: <i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> BB536, <i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> M63, y <i>B. breve</i> M164 y B3	Mejora el estado mental, el peso corporal y la frecuencia de las deposiciones en mayores sanos
Tamtaji et al. ³⁵ /Irán	N = 79. Pacientes con EA (edad no especificada). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Probióticos: <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> y <i>B. longum</i> + selenio	Mejora la función cognitiva, la disfunción metabólica, y reduce la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con EA
Kobayashi et al. ³⁶ /Japón	N = 167. Pacientes con EA (edad media 61,5 años). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Probiótico: <i>B. breve</i> A1	Efectos beneficiosos sobre la función cognitiva solo en la subpoblación con DC más severo
Hwang et al. ³⁷ /República de Corea	N = 100. Adultos mayores con DCM. Rango de edad: 55-85 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Duración: 12 semanas	Probiótico: <i>L. plantarum</i> C29	Mejora la función cognitiva relacionada con la atención en pacientes con DCM
Sanborn et al. ³⁸ /EE. UU.	N = 145. Adultos mayores con DCM. Rango de edad: 52-75 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Probiótico: <i>L. rhamnosus</i> GG	Mejora el estado cognitivo de pacientes con DCM
Xiao et al. ³⁹ /Japón	N = 79. Adultos mayores con DCM. Rango de edad: 50-79 años. Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego. Duración: 16 semanas	Probiótico: <i>B. breve</i> A1	Mejora la memoria en pacientes con DCM
Kim et al. ⁴⁰ /República de Corea	N = 63. Adultos mayores sanos. Edad: > 65 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Duración: 12 semanas	Probióticos: <i>B. bifidum</i> B6N4 y <i>B. longum</i> BORI	Mejora la salud cognitiva y mental. Influencia beneficiosa sobre la microbiota intestinal
Ueda et al. ⁴¹ /Japón	N = 43. Pacientes sanos (21), con DCM (15) y con EA (7) (edad > 65 años). Estudio de corte transversal	Probiótico: <i>F. prausnitzii</i> Fp360	Mejora la cognición y reduce los síntomas del DCM
Lu et al. ⁴² /Taiwán	N = 25. Pacientes con EP. Rango de edad: 52-72 años. Estudio piloto abierto de un solo grupo controlado en su inicio. Duración: 12 semanas	Probiótico: <i>L. plantarum</i> PS128	Mejora el rendimiento motor y la calidad de vida en los pacientes con EP
Asaoka et al. ⁴³ /Japón	N = 130. Adultos mayores con DCM. Rango de edad: 65-84 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 24 semanas	Probiótico: <i>B. breve</i> A1	Mejora la cognición y previene la atrofia cerebral en pacientes con DCM
Aljumaah et al. ⁴⁴ /EE. UU.	N = 169. Adultos mayores sanos y con DCM. Rango de edad: 52-75 años. Ensayo clínico aleatorizado. Duración: 16 semanas	Probiótico: <i>L. rhamnosus</i> GG.	Mejora la función cognitiva en mayores con DCM. Disminución de la abundancia de <i>Prevotella</i> y <i>Dehalobacterium</i>

Continúa

Tabla 2. Intervenciones implementadas en mayores con alteración de la función cognitiva basadas en la administración de probióticos (cont.)

Estudio/país	Características de la intervención	Componentes	Principales resultados
Salvesi et al. ⁴⁵ /Italia	N = 97. Adultos mayores con EP. Rango de edad: > 65 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 6 meses	Probióticos: <i>L. rhamnosus</i> IMC501 y <i>L. paracasei</i> IMC502	Mejora los procesos inflamatorios ligados al envejecimiento. Aumento de los AGCC y de la microbiota beneficiosa
Fei et al. ⁴⁶ /China	N = 42. Adultos mayores con DCM (edad > 60 años). Ensayo piloto controlado, aleatorizado. Duración: 12 semanas	Probióticos: <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. animalis</i> , <i>B. infantis</i> y <i>Lactococcus lactis</i>	Mejora la función cognitiva y la calidad del sueño en adultos mayores con DCM
Shi et al. ⁴⁷ /China	N = 60. Adultos mayores sanos. Rango de edad: 60-75 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 2 semanas	Probiótico: <i>B. longum</i> BB68S	Mejora la memoria inmediata, visoespacial y retardada. Aumento de las bacterias beneficiosas en el microbioma intestinal. Reducción de bacterias asociadas con el deterioro de la cognición

AGCC: ácidos grasos de cadena corta; DC: deterioro cognitivo; DCM: deterioro cognitivo medio; EA: enfermedad de Alzheimer; EP: enfermedad de Parkinson; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

mano, en comparación con la maltodextrina (utilizada como placebo), aunque no se observaron efectos positivos sobre la función cognitiva o sobre las alteraciones del sueño. Además, Theou et al.⁵³ informaron de que la suplementación con prebióticos reducía los índices de fragilidad en residentes geriátricos.

Sinbióticos

La International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISA-PP) actualizó la definición de sinbiótico, describiéndolo como una mezcla de microorganismos vivos y sustratos que son utilizados selectivamente por los microorganismos comensales del hospedador, proporcionando así un beneficio para su salud⁵⁴.

Louzada y Ribeiro⁵⁶, utilizando un sinbiótico consistente en la combinación del prebiótico fructooligosacárido con varias cepas bacterianas probióticas (*L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* y *B. lactis*), obtuvieron mejoras en la cognición de adultos mayores sanos. En otro estudio se demostró que los sinbióticos aumentan la biodisponibilidad de metabolitos antioxidantes microbianos, potencian la actividad de los sistemas antioxidantes y mejoran la función cognitiva en pacientes con EA⁵⁷. Cicero et al.⁵⁸ utilizaron un sinbiótico compuesto por *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* y prebióticos activos (inulina, fructooligosacáridos y estearato de magnesio vegetal), en personas mayores con síndrome metabólico. Los autores encontraron un efecto antiinflamatorio con una reducción de los niveles de PCR y TNF- α , lo que indica una disminución de la prevalencia del síndrome metabólico, de los riesgos cardiovasculares y de la resistencia a la insulina en pacientes de edad avanzada.

Posbióticos

Los posbióticos incluyen compuestos bioactivos generados durante un proceso microbiano, como los AGCC, los componentes bacterianos o incluso las células microbianas inactivadas⁵⁹. Aunque el mecanismo exacto de su acción no se conoce por completo, sus efectos inmunomoduladores son incuestionables⁶⁰.

Existen pocos estudios clínicos que hayan utilizado posbióticos (bacterias inactivadas por calor o AGCC) como inmunorreguladores o para mejorar los trastornos neurodegenerativos y/o el deterioro cognitivo. Ducha et al.⁶¹ reportaron que la suplementación con ácido propiónico dio

lugar a un aumento de las células T inmunorreguladoras (Treg), mientras que la prolongación del tratamiento a 3 años redujo la tasa de recaída asociada a la atrofia cerebral. Por el contrario, un nivel elevado de ácido propiónico en suero se asociaba a un aumento de las probabilidades de deterioro cognitivo⁶², sugiriéndose una desregulación metabólica como mecanismo en la relación entre el ácido propiónico y la salud cognitiva. Sakurai et al.⁶³ utilizaron una cepa de *L. plantarum* inactivada por calor y observaron mejoras significativas en las puntuaciones de memoria com-puesta y de memoria visual en el grupo de mayores. Curiosamente, un estudio ha sugerido que los bacteriófagos del orden Caudovirales pueden mejorar la función ejecutiva y la memoria tanto en muestras preclínicas como en humanos⁶⁴. Aunque esta estrategia es muy atractiva, se necesitan más estudios para conocer el impacto de los bacteriófagos en la salud cognitiva de las personas mayores (tabla 3).

DISCUSIÓN

Varias intervenciones se han centrado en el uso del TMF para mejorar la condición neurológica de los adultos mayores²¹⁻²⁴. Sin embargo, el uso de este procedimiento está restringido debido al desconocimiento de su eficacia a largo plazo y de sus potenciales efectos secundarios, como la posibilidad de transferir endotoxinas bacterianas y/o agentes infecciosos al receptor, lo que podría exacerbar la sintomatología gastrointestinal^{10,65}. Por tanto, el aislamiento de un conjunto definido de bacterias fecales y su posterior trasplante al receptor sería una alternativa más segura en el TMF⁶⁶. De la misma forma, los antimicrobianos no representan el enfoque terapéutico más adecuado para las personas mayores con capacidades cognitivas deterioradas, debido a su potencial para inducir efectos secundarios neurotóxicos y limitar el crecimiento de bacterias intestinales comensales que son beneficiosas para preservar la integridad neuronal du-rante el envejecimiento. Además, el uso prolongado de antimicrobianos se ha asociado a disminuciones en la cognición⁶⁷. El desarrollo de estrategias antimicrobianas novedosas, como la terapia fágica, que puede eliminar específicamente bacterias patógenas concretas, podría ser una iniciativa de gran importancia para el tratamiento de adultos mayores con infecciones causadas por microorganismos intestinales patógenos específicos⁶⁸.

Los psicobióticos, especialmente los probióticos, han demostrado ser útiles para mejorar la función cognitiva. Diversos mecanismos pueden explicar

Tabla 3. Intervenciones implementadas en mayores con alteración de la función cognitiva basadas en la administración de prebióticos, sinbióticos y posbióticos

Estudio/país	Características de la intervención	Componentes	Principales resultados
Vulevic et al. ⁵¹ / Reino Unido	N = 40. Adultos mayores sanos. Rango de edad: 65-80 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 10 semanas	Prebióticos: mezcla de galactooligosacáridos	Mejora la función inmune: incremento de IL-10 e IL-8, actividad de las células asesinas naturales y PCR, y descenso en IL-1 α . Aumento de <i>Bacteroides</i> y bifidobacterias
Buigues et al. ⁵² /España	N = 60. Adultos mayores sanos (edad > 65 años). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 13 semanas	Prebióticos: mezcla de inulina y fructooligosacáridos	Mejora significativamente 2 criterios de fragilidad: la fatiga y la fuerza de presión de la mano. Ningún efecto sobre la actividad cognitiva o sobre la calidad del sueño
Theou et al. ⁵³ / Canadá	N = 50. Adultos mayores residentes (edad media 75,8 años). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 13 semanas	Prebióticos: mezcla de inulina y fructooligosacáridos	Reduce los indicadores de fragilidad
Ibrahim et al. ⁵⁵ / Malasia	N = 55. Pacientes idiopáticos con EP (edad media 69 años). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 8 semanas	Sinbiótico: fructooligosacárido y lactosa + <i>L. lactis</i> BCMC12451, <i>L. acidophilus</i> BCMC12130, <i>L. casei</i> BCMC12313, <i>B. infantis</i> BCMC02129 y <i>B. longum</i> BCMC02120	Mejora en las condiciones intestinales y el tiempo de tránsito en pacientes con EP y con estreñimiento
Louzada y Ribeiro ⁵⁶ /Brasil	N = 49. Adultos mayores sanos (edad no establecida). Ensayo clínico aleatorizado	Sinbiótico: fructooligosacárido + <i>B. lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> y <i>L. paracasei</i>	Mejora la cognición en adultos sanos
Ton et al. ⁵⁷ / Brasil	N = 13. Pacientes con EA (edad media 78,3 años). Intervención clínica no controlada. Duración: 90 días	Sinbiótico: leche fermentada + gránulos de kéfir (<i>Acetobacter aceti</i> , <i>Acetobacter</i> spp., <i>L. fermentum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. fructovorans</i> , <i>L. kefirifaciens</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Leuconostoc</i> spp., <i>Candida famata</i> y <i>C. krusei</i>)	Mejora los déficits cognitivos en pacientes con EA
Cicero et al. ⁵⁸ / Italia	N = 60. Pacientes con síndrome metabólico. Rango de edad: 65-80 años. Ensayo clínico controlado, aleatorizado. Duración: 2 meses	Sinbiótico: fructooligosacárido, inulina y estearato de magnesio vegetal + <i>L. plantarum</i> PBS67, <i>L. acidophilus</i> PBS066 y <i>L. reuteri</i> PBS072	Efectos antiinflamatorios (reducción de los niveles de PCR y TNF- α)
Duscha et al. ⁶¹ / Alemania	N = 300. Pacientes con esclerosis múltiple. Rango de edad: 22-79 años. Estudio longitudinal. Duración: 2 semanas. Seguimiento: 3 años	Posbiótico: propionato	Incrementa la regulación de células T y reduce la atrofia cerebral
Neuffer et al. ⁶² /Francia	N = 9.294. Adultos mayores (edad media 76 años). Estudio longitudinal. Duración: 2 semanas. Seguimiento: 12 años	Posbiótico: propionato	Desregulación metabólica como mecanismo en la relación entre el ácido propiónico y la salud cognitiva
Sakurai et al. ⁶³ / Japón	N = 78. Adultos mayores con declive de memoria (edad media 65 años). Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego. Duración: 12 semanas	Posbiótico: <i>L. plantarum</i> OLL2712 inactivado por calor	Mejora la función ejecutiva y la memoria

EA: enfermedad de Alzheimer; EP: enfermedad de Parkinson; IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

los efectos de los probióticos: 1) por la regulación de la abundancia relativa de bacterias del microbioma intestinal, que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la barrera intestinal; 2) por la influencia en la producción de ciertos metabolitos y neurotransmisores, como los AGCC, la norepinefrina, la 5-hidroxitriptamina, la dopamina, la noradrenalina, la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico, la sinaptofisina, la acetilcolina y la histamina; 3) por la regulación de procesos neuroinflamatorios y de actividades neurales conductuales del hospedador; 4) por un aumento de los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel clave en la nutrición neuronal, así como en la

consolidación y protección de la memoria, y 5) por la mejora de la función inmunitaria, las respuestas a la vacunoterapia, el control de las infecciones y la disminución de enfermedades cardiovasculares^{15,45,69,70}. No obstante, quedan muchas incógnitas por despejar y es necesario controlar varios parámetros, tanto en el probiótico como en el hospedador, con el fin de planificar intervenciones en pacientes mayores⁶⁴: 1) los enfoques probióticos actuales se basan en cepas bacterianas que generalmente no son autóctonas del intestino humano, por lo que no colonizan permanentemente el intestino y ejercen sus efectos beneficiosos a través de mecanismos no específicos; 2) el efecto promotor de la salud de un probiótico depende de

la cepa, la dosis y la duración del tratamiento, por lo que faltan estudios que comparen distintas intervenciones (p. ej., diferentes géneros o especies y diferentes dosis), además de que tampoco está claro si el efecto persiste, y durante cuánto tiempo, una vez finalizada la intervención; 3) los estudios futuros también deberían considerar la composición de la microbiota y la ingesta dietética de los adultos mayores intervenidos, lo cual destaca que las estrategias nutricionales personalizadas serán de particular importancia en tiempos ulteriores, como lo demuestra el creciente interés en esta área en particular, y 4) los efectos secundarios de la intervención probiótica deben considerarse junto con los beneficios observados.

Algunos estudios han encontrado que los sinbióticos (probiótico + prebiótico) poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que no solo podrían ser beneficiosas para mejorar la función cognitiva de los adultos mayores, sino que además contribuyen a la disminución del síndrome metabólico, de la resistencia a la insulina y de los riesgos cardiovasculares. Sin embargo, Qu et al.⁷¹ realizaron un metaanálisis en el que no hallaron resultados estadísticamente significativos en relación con los marcadores inflamatorios, por lo que concluyeron que los ensayos controlados aleatorios revisados no aportaban un beneficio significativo de la terapia microbiana respecto a la reducción de las respuestas inflamatorias en los mayores.

Una de las principales limitaciones de esta revisión radica en la ausencia de evaluación respecto a la calidad metodológica, y al riesgo de sesgo, de los estudios incluidos. Asimismo, como en cualquier otro trabajo de índole semejante, el presente es susceptible de incurrir en sesgos inherentes a su propia tipología, lo que podría influir en la exhaustividad y representatividad de los datos expuestos. Aunque se han identificado posibles debilidades y factores de confusión en las intervenciones analizadas, es imperativo que se sigan realizando ensayos clínicos aleatorizados, controlados, longitudinales y bien diseñados con vistas a profundizar en la comprensión del papel de la terapéutica microbiana en la mejora de la

salud mental durante el envejecimiento. A tal efecto, resulta fundamental esclarecer los factores que modulan las respuestas individuales para el desarrollo de intervenciones personalizadas y dirigidas al microbioma intestinal, con el fin de optimizar tanto la fisiología como la función cerebral en el período de senescencia.

■ CONCLUSIONES

Los adultos mayores constituyen un grupo de población vulnerable y con frecuencia estigmatizado, tal y como se evidenció recientemente en la crisis sanitaria, durante la que tuvieron que afrontar desafíos que abarcaron desde riesgos de salud aumentados hasta detrimentos cognitivos, físicos, psicológicos y sociales⁷². En la presente revisión, se han sintetizado los conocimientos actuales sobre los moduladores microbianos con potencial para mejorar la función cognitiva en personas mayores. Los estudios analizados reflejan resultados prometedores, aunque su implementación clínica precisa de una comprensión más profunda respecto a los mecanismos subyacentes. Así pues, serán necesarias futuras investigaciones para indagar en los aspectos clave que permitan promover el envejecimiento saludable y reducir tanto la incidencia como el desarrollo de las enfermedades relacionadas con la edad; estas aproximaciones podrían implicar el agotamiento de las células senescentes, la terapia con células madre, los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios, y la terapia hormonal sustitutiva. Por consiguiente, en los próximos años será necesario redoblar los esfuerzos para mejorar la detección precoz, la prevención, y el diseño racional de estrategias que aborden los trastornos fisiológicos y neurodegenerativos relacionados con el proceso de envejecimiento ■

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Fessel J. The several ways to authentically cure Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102093.
- Li J, Li D, Chen Y, Chen W, Xu J, Gao L. Gut microbiota and aging: Traditional Chinese medicine and modern medicine. *Clin Interv Aging.* 2023;18:963-86.
- Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, physical activity, and other lifestyle factors in the prevention of cognitive decline and dementia. *Nutrients.* 2021;13:4080.
- Borrego-Ruiz A. Una revisión crítica sobre la aplicación de estimulación cognitiva en el contexto gerontológico. *Escritos de Psicología.* 2024;17:31-43.
- Jin K. Modern biological theories of aging. *Aging Dis.* 2010;1:72-4.
- Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Influence of human gut microbiome on the healthy and the neurodegenerative aging. *Exp Gerontol.* 2024;194:112497.
- Sen P, Shah PP, Nativio R, Berger SL. Epigenetic mechanisms of longevity and aging. *Cell.* 2016;166:822-39.
- Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Microbioma intestinal humano, epigenética y enfermedades neurodegenerativas. *Encuentros en la Biología.* 2024;16:19-23.
- Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17:94.
- Alsejani AS, Shah ZA. The influence of gut microbiota alteration on age-related neuroinflammation and cognitive decline. *Neural Regen Res.* 2022;17:2407-12.
- Ratiner K, Abdeen SK, Goldenberg K, Elinav E. Utilization of host and microbiome features in determination of biological aging. *Microorganisms.* 2022;10:668.
- Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome - What is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology.* 2021;160:483-94.
- Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-generation sequencing technology: Current trends and advancements. *Biology.* 2023;12:997.
- Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PJW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci.* 2016;39:763-81.
- Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Psicobióticos: Una nueva perspectiva para el tratamiento del estrés, de la ansiedad y de la depresión. *Anxiety Stress.* 2024;30:79-93.
- Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. El trasplante de la microbiota fecal: La coprofagia del presente. *SEM@foro.* 2024;77:14-7.
- Sonowal R, Swimm A, Sahoo A, Luo L, Matsunaga Y, Wu Z, et al. Indoles from commensal bacteria extend healthspan. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:E7506-15.
- Boehme M, Guzzetta KE, Wasén C, Cox LM. The gut microbiota is an emerging target for improving brain health during ageing. *Gut Microbiome.* 2023;4:E2.
- Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. Fecal microbiota transplantation as a tool for therapeutic modulation of neurological and mental disorders. *SciBase Neurol.* 2024;2:1018.
- Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: Current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clin Endosc.* 2016;49:257-65.
- Xue LJ, Yang XZ, Tong Q, Shen P, Ma SJ, Wu SN, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: A preliminary study. *Medicine.* 2020;99:e22035.
- Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, Zhou YQ, Zhang LP, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact.* 2021;20:98.
- Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: A case report. *J Int Med Res.* 2020;48:300060520925930.
- Park SH, Lee JH, Shin J, Kim JS, Cha B, Lee S, et al. Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: A case report. *Curr Med Res Opin.* 2021;37:1739-44.
- Park SH, Lee JH, Kim JS, Kim TJ, Shin J, Im JH, et al. Fecal microbiota transplantation can improve cognition in patients with cognitive decline and *Clostridioides difficile* infection. *Aging.* 2022;14:6449-66.
- Suhocki PV, Ronald JS, Diehl AME, Murdoch DM, Doraiswamy PM. Probing gut-brain links in Alzheimer's disease with rifaximin. *Alzheimers Dement.* 2022;8:e12225.
- Ahluwalia V, Wade JB, Heuman DM, Hammeke TA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with rifaximin in cirrhosis: Implications for the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis.* 2014;29:1017-25.
- Eastwood J, Walton G, Van Hemert S, Williams C, Lampert D. The effect of probiotics on cognitive function across the human lifespan: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;128:311-27.
- Xiang S, Ji JL, Li S, Cao XP, Xu W, Tan L, et al. Efficacy and safety of probiotics for the treatment of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:730036.

30. Akbari E, Asemi Z, DaneshvarKakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:256.
31. Georgescu D, Ancusa OE, Georgescu LA, Ionita I, Reisz D. Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: Is there hope? *Clin Interv Aging.* 2016;11:1601-8.
32. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdih M, Soheili M, Alinagh-pour A, et al. Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Front Neurol.* 2018;9:662.
33. Leblhuber F, Steiner K, Schuetz B, Fuchs D, Gostner JM. Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia - An explorative intervention study. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:1106-13.
34. Inoue T, Kobayashi Y, Mori N, Sakagawa M, Xiao JZ, Moritani T, et al. Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. *Benef Microbes.* 2018;9:843-53.
35. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38:2569-75.
36. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes.* 2019;10:511-20.
37. Hwang YH, Park S, Paik JW, Chae SW, Kim DH, Jeong DG, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients.* 2019;11:305.
38. Sanborn V, Azcarate-Peril MA, Updegraff J, Manderino L, Gunstad J. Randomized clinical trial examining the impact of *Lactobacillus rhamnosus* GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle-aged and older adults. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2765-77.
39. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive functions of older adults with suspected mild cognitive impairment: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2020;77:139-47.
40. Kim CS, 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76:32-40.
41. Ueda A, Shinkai S, Shiroma H, Taniguchi Y, Tsuchida S, Kariya T, et al. Identification of *Faecalibacterium prausnitzii* strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia. *Cell Rep Med.* 2021;2:100398.
42. Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC. The add-on effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *Front Nutr.* 2021;8:650053.
43. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium breve* in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: Results of a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2022;88:75-95.
44. Aljumaah MR, Bhatia U, Roach J, Gunstad J, Azcarate Peril MA. The gut microbiome, mild cognitive impairment, and probiotics: A randomized clinical trial in middle-aged and older adults. *Clin Nutr.* 2022;41:2565-76.
45. Salvesi C, Silvi S, Fiorini D, Scorticchini S, Sagratini G, Palermo FA, et al. Impact of a probiotic diet on well-being of healthy senior: THE PROBIOSNIOR PROJECT. *J Appl Microbiol.* 2022;133:2941-53.
46. Fei Y, Wang R, Lu J, Peng S, Yang S, Wang Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Nurs.* 2023;51:167-75.
47. Shi S, Zhang Q, Sang Y, Ge S, Wang Q, Wang R, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S improves cognitive functions in healthy older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2023;15:51.
48. Franco-Robles E, López MG. Implication of fructans in health: Immunomodulatory and antioxidant mechanisms. *Sci World J.* 2015;2015:289267.
49. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:491-502.
50. Esteban-Fernández A, Rendeiro C, Spencer JP, Del Coso DG, de Llano MD, Bartolomé B, et al. Neuroprotective effects of selected microbial-derived phenolic metabolites and aroma compounds from wine in human SH-SY5Y neuroblastoma cells and their putative mechanisms of action. *Front Nutr.* 2017;4:3.
51. Vulevic J, Juric A, Walton GE, Claus SP, Tzortzis G, Toward RE, et al. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabolomics in elderly persons. *Br J Nutr.* 2015;114:586-95.
52. Buigues C, Fernández-Garrido J, Pruimboom L, Hoogland AJ, Navarro-Martínez R, Martínez-Martínez M, et al. Effect of a prebiotic formulation on frailty syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Int J Mol Sci.* 2016;17:932.
53. Theou O, Jayanama K, Fernández-Garrido J, Buigues C, Pruimboom L, Hoogland AJ, et al. Can a prebiotic formulation reduce frailty levels in older people? *J Frailty Aging.* 2019;8:48-52.
54. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687-701.
55. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajuruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2020;15:e0244680.
56. Louzada ER, Ribeiro SML. Synbiotic supplementation, systemic inflammation, and symptoms of brain disorders in elders: A secondary study from a randomized clinical trial. *Nutr Neurosci.* 2020;23:93-100.
57. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: Effects of synbiotic supplementation. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:2638703.
58. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2021;60:655-63.
59. Hernández-Granados MJ, Franco-Robles E. Postbiotics in human health: Possible new functional ingredients? *Food Res Int.* 2020;137:109660.
60. Akatsu H. Exploring the effect of probiotics, prebiotics, and postbiotics in strengthening immune activity in the elderly. *Vaccines.* 2021;9:136.
61. Duscha A, Giesevis B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Dawin E, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell.* 2020;180:10671080.e16.
62. Neuffer J, González-Domínguez R, Lefèvre-Arbogast S, Low DY, Driollet B, Helmer C, et al. Exploration of the gut-brain axis through metabolomics identifies serum propionic acid associated with higher cognitive decline in older persons. *Nutrients.* 2022;14:4688.
63. Sakurai K, Toshimitsu T, Okada E, Anzai S, Shiraiishi I, Inamura N, et al. Effects of *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712 on memory function in older adults with declining memory: A randomized placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2022;14:4300.
64. Mayneris-Pexachs J, Castells-Nobau A, Amorriaga-Rodríguez M, Garre-Olmo J, Puig J, Ramos R, et al. Caudovirales bacteriophages are associated with improved executive function and memory in flies, mice, and humans. *Cell Host Microbe.* 2022;30:340-56.e8.
65. Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1367.
66. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gbourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature.* 2015;517:205-8.
67. Mehta RS, Lochhead P, Wang Y, Ma W, Nguyen LH, Kochar B, et al. Association of midlife antibiotic use with subsequent cognitive function in women. *PLoS One.* 2022;17:e0264649.
68. Reina J, Reina N. Fagoterapia ¿una alternativa a la antibióticoterapia? *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:101-4.
69. Bodke H, Jogdand S. Role of probiotics in human health. *Cureus.* 2022;14:e31313.
70. Lei WT, Shih PC, Liu SJ, Lin CY, Yeh TL. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2017;9:1175.
71. Qu H, Zhang Y, Chai H, Gao ZY, Shi DZ. Effects of microbiota-driven therapy on inflammatory responses in elderly individuals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0211233.
72. Borrego-Ruiz A. El envejecimiento tras la Covid-19. *Paraninfo Digital.* 2024;XVIII:e3815c.