

[r e v i s i ó n]

Revisión sistemática de la suplementación de probióticos en personas con Alzheimer con resultados en la función cognitiva, biomarcadores de salud y microbiota

Systematic review of probiotic supplementation in people with Alzheimer's disease with results in cognitive function, health biomarkers, and microbiota?

Diego Fernández-Lázaro^{1,2}, Elena Jiménez-Callejo³, Mario Longás⁴, Ángela Molina Fresno⁵, Ana M. Celorrio San Miguel⁶ y Daniel de Luis^{7,8,9}

¹Área de Histología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, Soria, España. ²Grupo de Investigación en Neurobiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid, España. ³Unidad de apoyo a la investigación, Gerencia de Asistencia Sanitaria de Soria, Complejo Asistencial Universitario de Soria (CAUSO), Hospital Santa Bárbara, Soria, España. ⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Navarra, Servicio Navarro de Salud (Osasunbidea), Pamplona, España. ⁵Facultad de Química, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España. ⁶Escuela Doctorado, Universidad de León, León España. ⁷Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, IENVA, España. ⁸Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España. ⁹Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Cómo citar este trabajo

Fernández-Lázaro D, Jiménez-Callejo E, Longás M, Molina Fresno Á, Celorrio San Miguel A. M., De Luis, D. Revisión sistemática de la suplementación de probióticos en personas con Alzheimer con resultados en la función cognitiva, biomarcadores de salud y microbiota. Nutr Clin Med 2025;19(3):107-142

Palabras clave

Probióticos, Alzheimer, biomarcadores, ensayos clínicos, eje cerebro-intestino.

>>RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes en adultos mayores. La comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, a través del eje intestino-cerebro, desempeña un papel fundamental en el funcionamiento normal del cerebro. El desequilibrio de la microbiota, conjunto de microorganismos que residen en nuestro cuerpo, se denomina disbiosis, que induce defectos en el eje intestino-cerebro que se han relacionado con diversos

Correspondencia

Diego Fernández-Lázaro
Email: diego.fernandez.lazaro@uva.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



trastornos neurodegenerativos, como EA, por lo tanto, una microbiota intestinal sana es esencial para el funcionamiento normal del cerebro. Los probióticos podrían desempeñar un papel importante en la protección contra los síntomas de la EA, al restablecer la homeostasis intestino-cerebro. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la evidencia actual sobre los beneficios para la salud de la suplementación con probióticos en personas con EA. *Metodología:* Con base en las directrices *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA), revisamos sistemáticamente estudios indexados en Web of Science, Scopus y PubMed para evaluar los efectos de la suplementación con probióticos en biomarcadores cognitivos, de estrés oxidativo, inflamatorios, bioquímicos, psicológicos, físicos, del microbiota, hormonales y antropométricos en personas con EA. Se incluyeron artículos originales publicados los últimos 10 años hasta el 30 de junio de 2025, con un diseño de ensayo controlado aleatorizado doble ciego. Se emplearon la escala PEDro y el cuestionario McMaster para analizar la calidad metodológica, junto a la herramienta de evaluación de sesgos de Cochrane. *Resultados:* Entre 253 registros identificados en la búsqueda, 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión, que incluyeron al inicio 328 personas con EA. En general, la mayoría de los ensayos informaron de efectos beneficiosos de la suplementación con probióticos de la especie *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y no se informaron eventos adversos. La suplementación probiótica en personas con EA mostró mejoras significativas en algunos biomarcadores de la función cognitiva, capacidad antioxidante, estatus inflamatorio, perfil lipídico y glucídico, estado físico, microbiota, factor neurotrófico derivado del cerebro y síntomas de ansiedad. *Conclusión:* Los probióticos podrían ser útiles para mejorar ciertos biomarcadores en las personas con EA, sin efectos adversos significativos. Esta revisión sistemática puede contribuir a diseñar nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de personas con EA.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 107-142

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0013

Key words

Probiotics,
Alzheimer's,
biomarkers, clinical
trials, gut-brain axis.

<<ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative disorders in older adults. Bidirectional communication between the gut and brain, through the gut-brain axis, plays a fundamental role in normal brain function. An imbalance in the microbiota, the set of microorganisms residing

in our bodies, called dysbiosis, induces defects in the gut-brain axis that have been linked to various neurodegenerative disorders, such as AD. Therefore, a healthy gut microbiota is essential for normal brain function. Probiotics may play an important role in protecting against AD symptoms by restoring gut-brain homeostasis. The objective of this systematic review was to evaluate the current evidence on the health benefits of probiotic supplementation in people with AD. *Methodology:* Based on the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines, we systematically reviewed studies indexed in Web of Science, Scopus, and PubMed to evaluate the effects of probiotic supplementation on cognitive, oxidative stress, inflammatory, biochemical, psychological, physical, microbiota, hormonal, and anthropometric biomarkers in people with AD. Original articles published in the last 10 years up to June 30, 2025, with a double-blind randomized controlled trial design were included. The PEDro scale and the McMaster questionnaire were used to analyze methodological quality, along with the Cochrane bias assessment tool. *Results:* Among 253 records identified in the search, 5 studies met the inclusion criteria, which included 328 people with AD at baseline. Overall, most trials reported beneficial effects of probiotic supplementation with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species, and no adverse events were reported. Probiotic supplementation in patients with AD showed significant improvements in some biomarkers of cognitive function, antioxidant capacity, inflammatory status, lipid and carbohydrate profile, physical fitness, microbiota, brain-derived neurotrophic factor, and anxiety symptoms. *Conclusion:* Probiotics may be useful in improving certain biomarkers in people with AD, without significant adverse effects. This systematic review may contribute to the design of new therapeutic approaches for the treatment of people with AD.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 107-142

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0013

>>INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población mundial está provocando una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas, y dos de ellas son la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP), ya que la edad es un importante factor de riesgo para estas afecciones. Esta tendencia se debe al aumento de la longevidad, sumado a la disminución de las tasas de natalidad en muchas regiones, lo que resulta en una mayor proporción de personas mayores en la población mundial¹.

Muchos millones de personas se ven afectadas por enfermedades neurodegenerativas en todo el mundo, y las mejoras en la salud global impulsadas en gran medida por la investigación clínica han incrementado aún más el potencial de esperanza de vida humana para aumentar esta enfermedad y la carga económica². Las predicciones de la Organización Mundial de la Salud estiman que para 2040, las enfermedades neurodegenerativas superarán al cáncer para convertirse en la segunda causa principal de muerte a nivel mundial³. A medida que la esperanza de vida en las naciones desarrolladas continúa aumentando, se espera que la carga económica para el tratamiento de las condiciones neurodegenerativas se incremente sustancialmente superando los 30.000 millones de dólares por año⁴. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores tempranos de la enfermedad y nuevos objetivos farmacológicos y terapias para atenuar la progresión de la neurodegeneración son muy necesarias⁵. Además, como las comorbilidades gastrointestinales son comunes en enfermedades neurodegenerativas como la EP y la EA, se considera que el manejo de la microbiota intestinal es importante en la atención clínica tanto para tratar como para prevenir potenciales afecciones crónicas⁶.

>>ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA fue descrita por primera vez el 3 de noviembre de 1906 por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer, quien observó en sus pacientes un deterioro cognitivo acompañado de anomalías significativas en el cerebro como el neocórtex, el área entorrinal y el hipocampo. Estos hallazgos fueron presentados en el XXXVII Encuentro de los Psiquiatras de Alemania, en la comunicación

“Acerca de una enfermedad peculiar del córtex cerebral”⁷.

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que representa el 80 % de las demencias en todo el mundo, especialmente en personas mayores de 60 años⁸. Según *Alzheimer's Disease International*, más de 55 millones de personas en todo el mundo viven con demencia, y la EA representa una proporción significativa de estos casos. Se estima que más de 131 millones padecerán EA para el año 2050, lo que representa uno de los principales desafíos para la salud pública mundial del siglo XXI, debido a factores como el envejecimiento de la población y el incremento de la esperanza de vida⁹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa en 8,1 % las mujeres mayores de 65 años diagnosticadas de esta patología frente a un 5,4 % de hombres³. En nuestro país, España, la Sociedad Española de Neurología cifra en 800.000 las personas afectadas por EA, con cerca de 40.000 diagnósticos nuevos anuales¹⁰.

Síntomas y eventos histológicos de la enfermedad de Alzheimer

La sintomatología principal de EA es una pérdida generalizada de las capacidades cognitivas, entre las que se incluyen apraxia, deterioro de la memoria, el juicio y/o una disminución significativa de la capacidad de atención, entre otras. En su conjunto, estos síntomas producen un deterioro sustancial de las actividades y calidad de vida diaria, así como del comportamiento social de los pacientes¹¹. Principalmente debido a la presencia de placas seniles beta amiloide (A β) fuera de las neuronas y ovillos neurofibrilares dentro de ellas, que son filamentos anormales de la proteína tau (τ) hiperfosforilada (figura 1). Estos eventos histopatológicos pueden provocar alteraciones en la homeostasis del calcio, neuroinflamación y degeneración vascular, lo que eventualmente conduce a la muerte neuronal. La pérdida de neuronas, la disfunción sináptica y los hilos de neuropilo están estrechamente relacionados con la EA¹².

Factores desencadenantes de la enfermedad de Alzheimer

Otros factores, como el estilo de vida, el envejecimiento, la dieta, el entorno y el riesgo genético contribuyen a la aparición tardía de la EA. Si

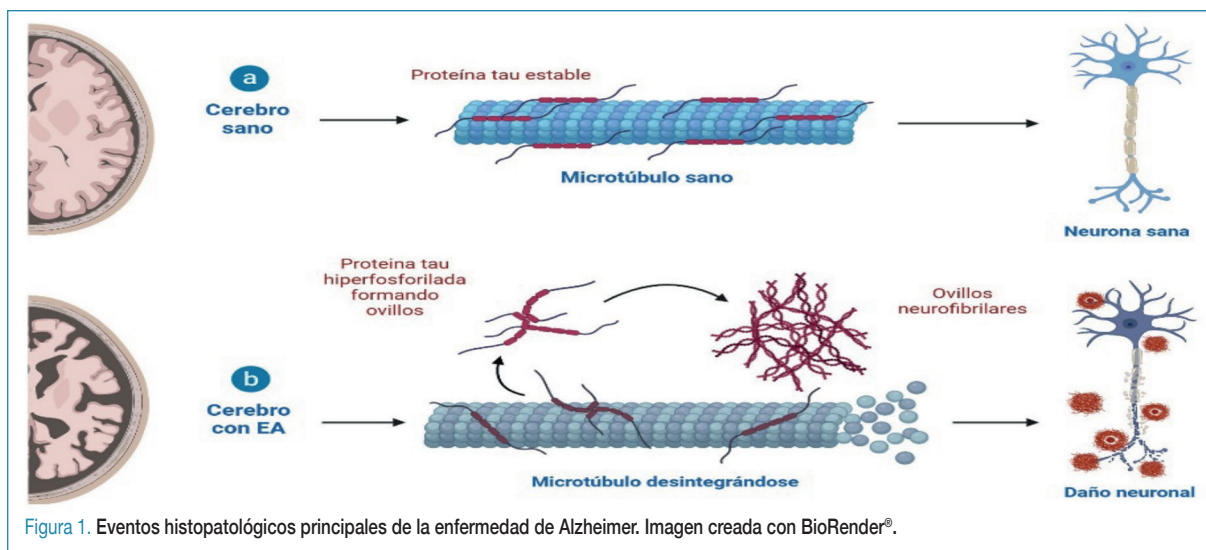


Figura 1. Eventos histopatológicos principales de la enfermedad de Alzheimer. Imagen creada con BioRender®.

bien la edad y la genética desempeñan un papel importante, muchos factores del estilo de vida y ambientales son modificables, lo que ofrece posibles vías para la prevención y la reducción del riesgo¹³. En este sentido, el principal factor de riesgo genético es la sobreexpresión del alelo de la apolipoproteína (ApoE) $\epsilon 4$ (ApoE E4), que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad aproximadamente tres veces por cada copia del alelo $\epsilon 4$, además de reducir la edad de aparición¹. El ApoE es un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.2) y codifica para la ApoE. Se cree que el efecto de la ApoE4 en la acumulación del péptido A β es el principal mecanismo que vincula la ApoE4 con el riesgo de EA⁵.

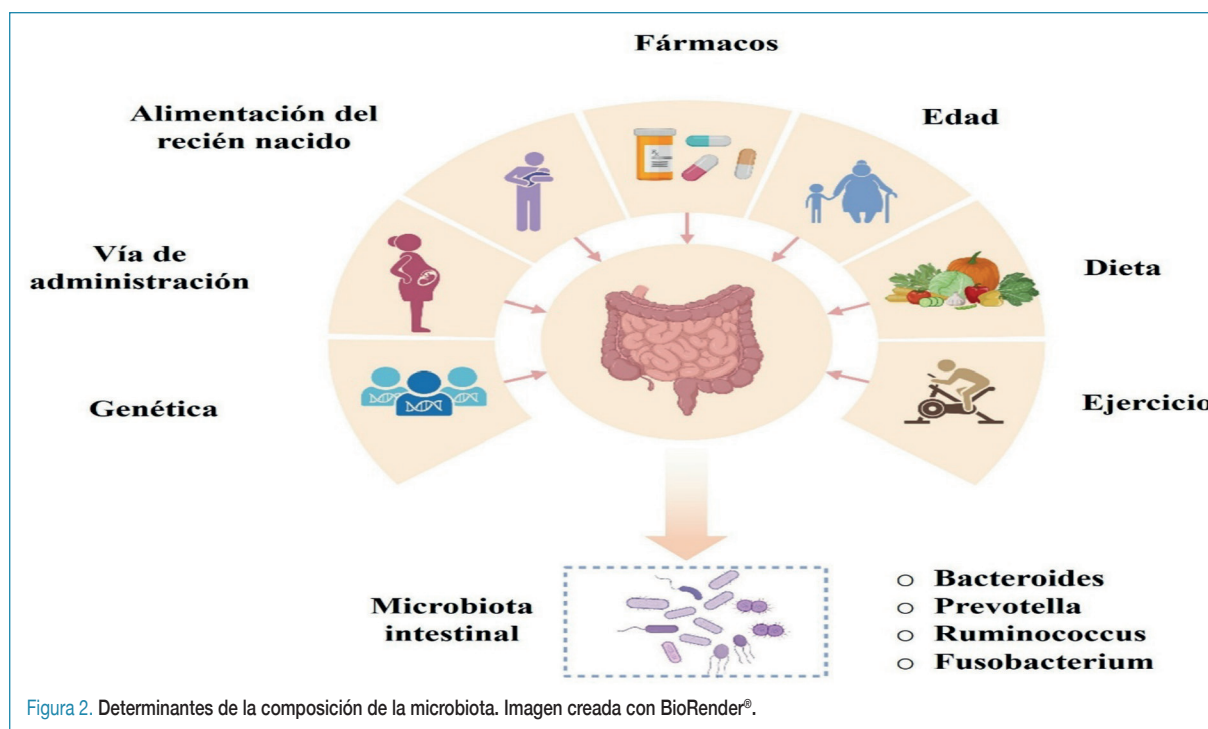
>> MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota se define como la colección o comunidad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos, protistas y virus, que habitan en un espacio específico, formando una comunidad. El intestino humano, especialmente el intestino grueso, forma un ecosistema microbiano conocido como la microbiota intestinal¹⁴. Esta es una de las comunidades bacterianas más densamente pobladas, ya que se estima que contiene alrededor de 100 000 millones de bacterias con hasta 1000 especies diferentes^{15,16}. A pesar de la amplia variabilidad microbiana, los dos filos más frecuentes son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representan más del 90 % de la comunidad¹⁴.

Composición del microbioma intestinal y sus factores reguladores

La composición de la microbiota varía dependiendo de varios factores ambientales y el estado fisiológico del huésped: la dieta, la ingesta de fármacos, la genética y los factores inmunes, el modo de nacimiento y la edad del individuo son todos determinantes de la composición microbiana. La composición de la microbiota intestinal presenta una variabilidad interindividual significativa y se ve influenciada por factores genéticos y condiciones ambientales, como la vía de administración, la edad y las intervenciones farmacológicas. La dieta desempeña un papel crucial en la composición y actividad de la microbiota intestinal. La actividad física regular no solo aumenta la abundancia de bacterias beneficiosas, sino que también enriquece la diversidad de las comunidades microbianas, lo que influye positivamente en la salud general¹⁷⁻¹⁹ (figura 2).

La dieta desempeña un papel importante en la configuración de la estructura y la actividad de los microorganismos intestinales²⁰. Las dietas de origen animal, compuestas principalmente por carne, huevos y lácteos, fomentan un aumento de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alis-tipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y una disminución de *Firmicutes* que metabolizan polisacáridos vegetales de la dieta (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*)²¹. Las dietas ricas en grasas elevan los niveles de ácido desoxicolico, lo que aumenta el riesgo de cáncer de hígado²². En ratones obesos, un cambio notable incluye una reducción del 50 % en *Bacteroidetes*.



y un aumento en *Firmicutes*²³. Se ha demostrado que las dietas basadas en plantas, ricas en fibra y vitaminas, como la dieta mediterránea, modifican favorablemente la microbiota intestinal, al facilitar el crecimiento bacteriano simbiótico, y previenen la intrusión de patógenos en el epitelio intestinal, manteniendo así la homeostasis intestinal²⁴. Estas dietas reducen *Firmicutes* y aumentan *Bacteroidetes*, mejorando la producción de ácidos grasos de cadena corta (por ejemplo, acetato, propionato o butirato), que desempeña un papel fundamental en la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas, ejerciendo efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de NF- κ B²⁵. Por lo tanto, la composición de la microbiota intestinal podría ser modulada por varias situaciones, como el envejecimiento, los cambios en la dieta y el estilo de vida, y los estados de enfermedad.

Como bioma de referencia, GutFeelingKB informa 8 filos, 18 familias, 23 clases, 38 órdenes, 59 géneros y más de 100 especies identificadas en la microbiota intestinal de un adulto sano²⁶. Estas bacterias comensales constituyen una red compleja de interacción entre sí y con el huésped²⁷. La coexistencia simbiótica de las bacterias y el individuo, y la homeostasis microbiana se denomina eubiosis²⁸. Los cambios en la composición bacteriana de la microbiota (en relación con las bacterias comensales de un individuo sano) se

denominan disbiosis²⁹. Si bien la disbiosis está fuertemente asociada con afecciones patológicas, la eubiosis permite que la microbiota funcione correctamente y garantiza la salud del huésped²⁸. Entre sus funciones se encuentran la regulación de los sistemas inmunitario³⁰ y metabólico³¹, la síntesis de ciertas vitaminas y nutrientes³², la digestión de los componentes de la dieta y la interacción con el sistema nervioso³³, que ocurre a través del complejo eje intestino-cerebro.

Microbiota intestinal y salud

En el tracto intestinal, microorganismos como *Lactobacilli*, *Bacteroides* y *Bifidobacterias* producen diversas enzimas metabólicas, indispensables para la absorción y degradación de nutrientes^{34,35}. Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el N-óxido de trimetilamina, el ácido araquidónico, el triptófano, los polifenoles, los derivados del indol, los ácidos biliares y el ácido benzoico, actúan como reguladores centrales en los trastornos metabólicos y son cruciales para mantener la homeostasis corporal^{36,37}. Un desequilibrio en la microbiota intestinal, caracterizado por el sobrecrecimiento de *Enterobacteriaceae*, incluyendo especies de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*, está estrechamente

asociado con enfermedades multiorgánicas y desencadena respuestas inflamatorias robustas³⁷. Un estudio reciente identificó un conjunto central de microbios intestinales relevantes para la salud mediante el análisis de conjuntos de datos metagenómicos de diabetes tipo 2 con una intervención dietética rica en fibra. Los genomas relacionados con la salud se especializaron en la fermentación de la fibra y la producción de butirato^{38,39}. Los investigadores lograron distinguir con éxito casos de controles en múltiples enfermedades basándose en estos genomas, lo que indica que la comunidad bacteriana intestinal desempeña un papel importante en la salud del huésped.

Influencia de la microbiota en las enfermedades neurodegenerativas

Este complejo conjunto de comunicaciones entre el tracto gastrointestinal y el cerebro implica que la salud intestinal afecta directamente la salud neuronal. En estados de disbiosis, se observa un aumento de la permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica, un perfil neuroinflamatorio y un deterioro de la función cerebral. Esto ha generado un consenso en la comunidad científica para considerar las interacciones intestino-cerebro en la fisiología de trastornos que antes se creían eventos puramente cerebrales⁴⁰.

Con respecto a la EA, existe una creciente evidencia de su interrelación con la salud intestinal. Chen *et al.*⁴¹ analizaron el papel de la disbiosis intestinal en el desencadenamiento de la inflamación en el cerebro y su contribución a la patogénesis de la EA en modelos de ratón. Observaron que los ratones modelo de Alzheimer 3xTg-AD (es un modelo transgénico de la EA que presenta mutaciones en tres genes clave: proteína precursora amiloide, presenilina 1 y proteína τ) tienen alteraciones en la microbiota intestinal: un aumento en los géneros *Bacteroides* y *Proteobacteria*, que están involucrados en el metabolismo proinflamatorio del ácido araquidónico, y una reducción de bacterias beneficiosas como *Firmicutes*. Además, los ratones que recibieron microbiota fecal de personas con EA desarrollaron más neuroinflamación y neurodegeneración que aquellos trasplantados con microbiota de controles sanos. Estudios en humanos también han demostrado una diferencia entre la microbiota intestinal de personas con EA en comparación

con sujetos sanos. Zhuang *et al.*⁴² observaron alteraciones en diferentes grupos bacterianos, cambios en la proporción *Firmicutes/Bacteroidetes* y una disminución de otras bacterias beneficiosas. Otros estudios han corroborado estos resultados y han continuado dilucidando los mecanismos moleculares que subyacen a la correlación observada entre la disbiosis y el desarrollo de la patología.

El aumento de los depósitos de amiloide resultante de la disbiosis intestinal es uno de los mecanismos propuestos. Se sabe que ciertas bacterias intestinales sintetizan amiloides, proteínas definidas por su configuración de lámina beta altamente conservada, que tienen similitudes estructurales y funcionales con los amiloides humanos⁴³. La disbiosis compromete la integridad del epitelio intestinal y contribuye al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica⁴⁴. Esto permite que los productos amiloides microbianos entren en el torrente sanguíneo. Una vez en la circulación sistémica, los amiloides bacterianos influyen en la patogénesis de la EA a través de diferentes mecanismos. Por un lado, son capaces de interactuar directamente con los amiloides humanos, acelerando la agregación y la deposición de fibrilinas amiloides cerebrales. Por otro lado, pueden inducir respuestas inflamatorias y contribuir al estado de neuroinflamación característico de la enfermedad. Se han observado depósitos de A β no solo en los cerebros de ratones 3xTg-AD transgénicos, sino también en vasos intestinales y neuronas. De hecho, la acumulación aberrante de péptido amiloide parece ocurrir primero en las neuronas mientéricas, en lugar de en las neuronas cerebrales, acompañada de la activación de la inmunidad intestinal innata⁴⁵. Otros metabolitos microbianos no amiloides podrían contribuir a los depósitos de amiloide. Un ejemplo de un metabolito potencialmente importante sería el N-óxido de trimetilamina, que causa deterioro cognitivo y contribuye a los procesos patológicos en la EA al aumentar la actividad de la β -secretasa y agravar la acumulación de A β ^{46,47}.

La inmunidad es otro mecanismo importante responsable de la progresión de la EA en condiciones de microbiota alterada. Ciertas especies bacterianas y sus metabolitos dan lugar a la activación inmunitaria periférica y mantienen una respuesta inmunitaria sistémica caracterizada por la liberación de citocinas inflamatorias. Estas

citocinas median la polarización de las células microgliales hacia un fenotipo proinflamatorio, promoviendo así la neuroinflamación. La microglía también se activa por la infiltración de células inmunitarias a través de la barrera hematoencefálica anormalmente permeable, lo que contribuye al estado inflamatorio que provoca un aumento de la fosforilación patológica de τ y la acumulación de la proteína $A\beta^{48,49}$.

Finalmente, cabe mencionar el fuerte vínculo entre la microbiota, los neurotransmisores y el desarrollo de la EA. Los metabolitos microbianos regulan la expresión génica cerebral relacionada con los receptores de neurotransmisores y la estructura sináptica. Liu *et al.*⁵⁰ descubrieron 32 microbios significativamente asociados con la EA, de los cuales tres taxones (*Bifidobacterium teenageris*, *Actinomycetales* e *Intestinimonas massiliensis*) regulaban la función sináptica mediante el enriquecimiento funcional de la vía de señalización de las moléculas de adhesión celular (CAM). Las CAM son clave para la señalización sináptica y provocan el deterioro de las conexiones neuronales y la progresión de la EA⁵⁰.

Además, ya se ha demostrado que varias cepas bacterianas pueden modificar los niveles de precursores de neurotransmisores o sintetizar diversos neurotransmisores (como GABA⁵¹, acetilcolina⁵² y serotonina⁵³) que desempeñan un papel clave en el correcto funcionamiento cerebral²⁷. Se sabe que la reducción de la señalización gabaérgica está asociada a la patogénesis de la EA. En condiciones saludables, los AGCC producidos por la microbiota intestinal influyen en el sistema de neurotransmisores, incluida la producción de GABA. La reducción de AGCC asociada a la disbiosis contribuye a la disminución de GABA y al desequilibrio excitatorio/inhibitorio que promueve la neurodegeneración^{54,55}.

>> ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS: PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS

Es ampliamente reconocido que la nutrición juega un papel crucial en la salud humana. La nutrición no solo impacta en la salud física, sino también en la mental. En este sentido, durante las últimas décadas han surgido políticas públicas en diferentes países que buscan crear más conciencia sobre lo que comemos y, de manera

secundaria, mejorar los hábitos alimenticios que permiten prevenir o mejorar problemas de salud¹⁵. Uno de los ámbitos que mayor fuerza ha tomado en el campo nutricional ha sido el estudio de la microbiota intestinal, cuyas alteraciones surgen como sustrato fundamental para un gran número de enfermedades. Gran parte de las investigaciones se han centrado en cómo mantener una microbiota saludable fortalece el eje neuroendocrino intestino-cerebro⁵⁶.

Dada la estrecha interrelación entre el intestino y la progresión de la EA, la comunidad científica está explorando la modulación del eje intestino-cerebro como posible terapia. Por lo tanto, es posible abordar la desregulación en la compleja comunicación entre el intestino y el cerebro. Entre las opciones, Liu *et al.*⁵⁰ destacan la administración de probióticos como estrategia farmacológica sobre la patogénesis y el tratamiento de la EA.

Intervenciones con probióticos

El término probiótico es definido por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la OMS como “microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”⁴⁰. Por lo tanto, los probióticos son suplementos dietéticos o alimentos que contienen levaduras o bacterias, especialmente bacterias lácticas como *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*. Sus efectos beneficiosos en la restauración de la permeabilidad intestinal o la modulación del sistema inmunitario los han convertido en una terapia potencial para la EA. La composición del probiótico utilizado depende del estudio consultado, pero mayoritariamente incluye cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*²⁵.

Los probióticos de uso común, incluyendo especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y levaduras, se utilizan para mejorar las poblaciones de bacterias simbióticas en el intestino, mejorando así la salud. Su eficacia se ha documentado en afecciones como diarrea, alergias, enfermedad inflamatoria intestinal e intolerancia a la lactosa²⁵. El éxito de los probióticos resistentes a la colonización y otras bacterias exógenas beneficiosas depende de su capacidad para superar a los patógenos, lo que hace que muchos efectos probióticos sean transitorios⁵⁷.

Los probióticos pueden alterar la bioquímica del sistema nervioso central y afectar los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), dopamina, serotonina y GABA, lo que impacta en la mente y el comportamiento humano. El nervio vago y los nervios entéricos pueden ser afectados también por algunos probióticos. El eje HPA y su respuesta al estrés ha mostrado que puede ser atenuada por los probióticos, lo que disminuye los niveles de cortisol. De la misma manera, los probióticos pueden influir en el sistema inmunológico y limitar la producción de citocinas proinflamatorias, que, a su vez, puede afectar los sistemas endocrino y nervioso⁵⁸. Los probióticos manipulan la microbiota intestinal y aumentan su diversidad y la composición de bacterias beneficiosas, impidiendo la permeabilidad intestinal. La mejora en la producción de metabolitos de la microbiota intestinal, como son los AGCC y el triptófano, pueden mejorar indirectamente las funciones del sistema nervioso central⁵⁹.

Cabe destacar que la suplementación con probióticos no es necesariamente beneficiosa. Los datos de investigación muestran que la suplementación con ciertos probióticos en pacientes con melanoma puede, de hecho, reducir la eficacia de la inmunoterapia tumoral⁶⁰. Los investigadores, sorprendidos, realizaron experimentos en ratones, suplementándolos con probióticos comunes disponibles en el mercado, ya fueran bifidobacterias o bacterias lácticas. El efecto de la inmunoterapia empeoró y la proliferación tumoral se aceleró, lo cual podría estar relacionado con la diversidad de la microbiota⁶⁰. La suplementación continua con un determinado probiótico puede uniformizar la microbiota, lo que podría tener un efecto contraproducente terapéutico.

>> MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de artículos científicos en inglés o castellano publicados en los últimos diez años, siguiendo las indicaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁶¹.

Criterios de elegibilidad

Formulamos la pregunta de investigación del estudio utilizando el modelo de población, inter-

vención, comparación y resultado (PICO) según la medicina basada en la evidencia⁶². La pregunta de investigación para esta revisión sistemática fue: “¿Tiene la suplementación con probióticos algún beneficio para la salud de las personas con Alzheimer?”. Para responder a esta pregunta se establecieron criterios de inclusión con base en los criterios PICOS63 (tabla I).

Fuentes de información

La búsqueda de los diferentes estudios analizados en esta revisión sistemática se realizó entre el 1 de abril y el 30 de junio de 2025, en las bases de datos electrónicas Medline (PubMed), Web of Science (WOS) y Scopus, incluyendo todos los resultados publicados en los últimos 10 años. La estrategia de búsqueda aceptó artículos publicados en español y en inglés, excluyendo los manuscritos publicados en otros idiomas y basado en las directrices PRISMA⁶¹. Todas las bases de datos de alta calidad garantizan un buen soporte bibliográfico.

Estrategias de búsqueda

Para poder identificar los estudios oportunos para la elaboración de este trabajo, se realizaron las búsquedas utilizando *Medical Subject Heading* (MeSH) junto con los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinarlos y el truncador de búsquedas “*” para afinar el estudio. Los algoritmos de búsqueda utilizados para la realización de este trabajo han sido los siguientes: “Alzheimer disease” AND “gastrointestinal microbiome” AND “neuroinflammation”; “Alzheimer disease” AND “probiotics” OR “dietary supplements”; “Alzheimer disease” AND “probiotics” AND “microbiota”; “Alzheimer Disease” AND “probiotics” AND “inflammation”; “Alzheimer” OR “Alzheimer Disease” AND “probiotic*” OR “probiotics” AND “cognition” OR “memory” OR “cognition disorders”; y “Alzheimer disease” AND “probiotics” AND “dietary supplements” AND “clinical trial” (Anexo I). Se obtuvieron registros adicionales mediante una búsqueda de bola de nieve, verificando las listas de referencias de publicaciones elegibles para la revisión de texto completo y utilizando ResearchGate® para identificar posibles artículos no incluidos en las bases de datos mencionadas anteriormente utilizadas en el estudio.

TABLA I. CRITERIOS PICOS⁶³ PARA INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población "P"	Adultos hombres y/o mujeres mayores de 18 años que son personas con Alzheimer.	Participantes diagnosticados de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa (Parkinson), trastornos psiquiátricos, depresión o alcoholismo o que no sea el Alzheimer. Pacientes diagnosticados de enfermedades gastrointestinales crónicas. Participantes que recibieron algún tipo de medicación o tratamiento: inmunosupresores, esteroides, antibióticos, quimioterapia y probióticos en al menos las cuatro últimas semanas en las últimas 2 semanas. Participantes con antecedentes de abuso de drogas recreativas.
Intervención "I"	Incluir una intervención de suplementación que incluya el uso de probióticos en monoterapia, con información clara sobre la dosis y la duración de la suplementación.	Administración junto con otros suplementos nutricionales.
Comparación "C"	Incluir un grupo placebo, de control o tratamiento simulado (diseño de estudios de grupos paralelos).	Con otras dosis de probióticos, o con otros suplementos nutricionales.
Resultados "O"	Cualquier biomarcador relacionado con la salud biológica, cognitiva o física en personas con Alzheimer.	Ninguno.
Diseño del estudio "S"	Ensayos controlados aleatorizados	Estudios observacionales y estudios que utilicen un enfoque analítico específico.

Además, dos investigadores del estudio construyeron un gráfico de red utilizando el sitio web Connected Papers (www.connectedpapers.com, consultado el 25 de junio de 2025) para garantizar la inclusión de publicaciones a través de la caracterización visual de los registros.

Todos los artículos encontrados fueron filtrados según el título y el resumen o *abstract*, siendo excluyente la ausencia de texto completo o bien, del análisis final de los resultados.

Extracción de datos

De acuerdo con la Declaración CONSORT para Ensayos Controlados 2010⁶⁴, se recopilaron los siguientes datos: nombre del primer autor, año de publicación, país de realización del estudio, diseño del estudio, tamaño de la muestra, sexo y edad de los participantes, duración de la intervención, dosis, forma farmacéutica y vía de administración. Todos los datos incluidos se extrajeron de forma independiente utilizando el *software* de revisión sistemática Covidence.

Calidad metodológica

Se utilizó el cuestionario de evaluación metodológica *McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based* (McMaster)⁶⁵ y la escala de evaluación metodológica *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro)⁶⁶ para evaluar los estudios previamente seleccionados para la realización de esta revisión sistemática.

Análisis del riesgo de sesgos

La herramienta empleada para evaluar el riesgo de sesgo fue la *Revised Cochrane Risk of Bias 2.0*⁶⁷. Esta escala, incluida en la herramienta Covidence, se utilizó para evaluar el riesgo potencial de sesgo en cada estudio que examina cinco posibles fuentes de sesgo: (i) sesgo derivado del proceso de aleatorización; (ii) desviaciones de la intervención prevista; (iii) datos de resultados faltantes; (iv) medición del resultado, y (v) informe selectivo de resultados. Este último también examina el sesgo derivado de los efectos de periodo o de arrastre. Esta herramienta genera una calificación general de riesgo (es decir, "riesgo bajo", "riesgo incierto", "riesgo alto").

Resumen de las variables evaluadas

El resultado principal fueron los cambios en parámetros de función cognitiva (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive* [ADAS-Cog], *Clinical Dementia Rating* [CDR], *Categorical Verbal Fluency Test* [CFT], *Mini-Mental State Examination* [MMSE], *Test Your Memory* [TYM]); estrés oxidativo (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina ultrasensible en suero [8-OHdG], glutatión total [GSH], malondialdehído [MDA], óxido nítrico [NO], *protein carbonyl content* [PCC], *total antioxidant capacity* [TAC], antioxidante superóxido dismutasa [SOD]); estatus inflamatorio (proteína C reactiva de alta sensibilidad [hs-CRP], interleucina [IL] 6, IL-8, IL-10, IL-1 β , factor de crecimiento transformante- β [TGF- β], TNF- α ; perfil glucídico (*Homeostasis model assessment of pancreatic β cells* [HOMA- β], *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* [HOMA-IR], glucosa en ayuno [FPG], *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* [QUICKI], insulina [INS]); perfil lipídico (colesterol total [CT], lipoproteínas de alta densidad [HDL], LDL, receptor de lipoproteína de baja densidad [LDLR], triglicéridos [TG], lipoproteína de muy baja densidad [VLDL]); perfil metabólico/bioquímico (receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas [PPAR- γ]); antropométricos (índice de masa corporal [IMC]); estado psicológico (*Generalized Anxiety Disorder-7* [GAD-7]); condición física (actividades básicas de la vida diaria [ABVD], actividades instrumentales de la vida diaria [AIVD]); biomarcadores de EA (BDNF); estado del microbiota; hormonales (cortisol).

>> RESULTADOS

Descripción del proceso de selección

La búsqueda bibliográfica arrojó 259 registros. De ellos, 253 se obtuvieron inicialmente de Medline (n = 87), Scopus (n = 73) y WOS (n = 93), y 6 provinieron de fuentes adicionales, como ResearchGate y listas de referencias de estudios relevantes. Tras excluir 182 duplicados, se examinaron un total de 71 artículos identificados en bases de datos. Una vez evaluados el título y el resumen, se consideraron 15 artículos como posibles registros. Tras la revisión completa y la evaluación de los posibles registros provenientes de bases de datos y otras fuentes, se incluyeron en la revisión sistemática 5 estudios originales⁶⁸⁻⁷² (figura 3).

Además, la verificación de registros clave en el área de suplementación con probióticos en personas con EA se muestra en la figura 4 a través de un gráfico de nodos; consideramos que el gráfico de nodos se originó a partir de Akhgarjand *et al.*⁷⁰.

Calidad de la metodología

Los seis estudios⁶⁸⁻⁷² incluidos tuvieron una calidad “excelente”, con una puntuación de 16^{68-70,72} y 1571 en la escala metodológica de McMaster⁶⁵ (tabla II).

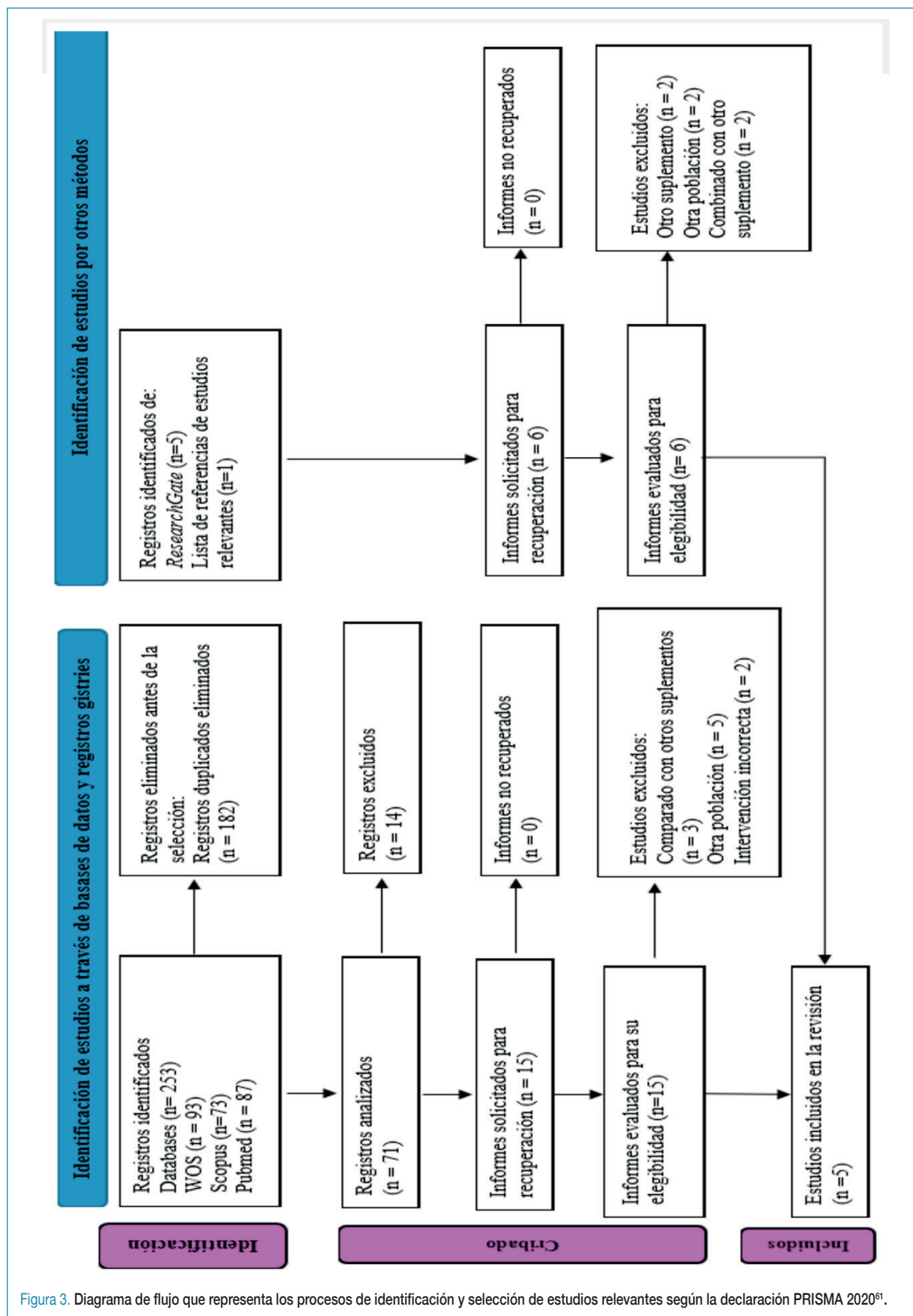
Por otro lado, al ser evaluados con la escala PEDro⁶⁶, cuatro de esos estudios obtuvieron la máxima puntuación, 10 puntos^{68,69,71,72}, y uno obtuvo 9 puntos (20)⁷⁰. Para todos los estudios incluidos⁶⁸⁻⁷² se consideran puntuaciones de calidad “excelente” en la evaluación con la escala PEDro⁶⁶ (tabla III).

Evaluación del riesgo de sesgos

En la tabla IV se muestran los resultados de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo RoB67 aplicada a los estudios en esta revisión⁶⁸⁻⁷². La figura 5 presenta un resumen de los juicios del autor sobre cada ítem de RoB en cada estudio incluido. Ninguno de los estudios seleccionados para esta revisión sistemática⁶⁸⁻⁷² fue evaluado como riesgo alto de sesgo, pero en todos ellos se detectó un riesgo de sesgo incierto en el enmascaramiento del evaluador de resultados y en notificación selectiva.

Características de los participantes e intervenciones

El número total de participantes al inicio de los estudios fue de 328 (89 hombres, 139 mujeres y 90 sujetos no especificados) en cinco ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados por placebo en humanos⁶⁸⁻⁷². Todos los participantes eran personas con EA diagnosticadas siguiendo, al menos, los criterios de *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINDS-ADRDA) y *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NI-AAA)^{73,74}. Los estudios incluidos se realizaron en personas de EA de Irán⁶⁸⁻⁷² y Taiwán⁷¹.



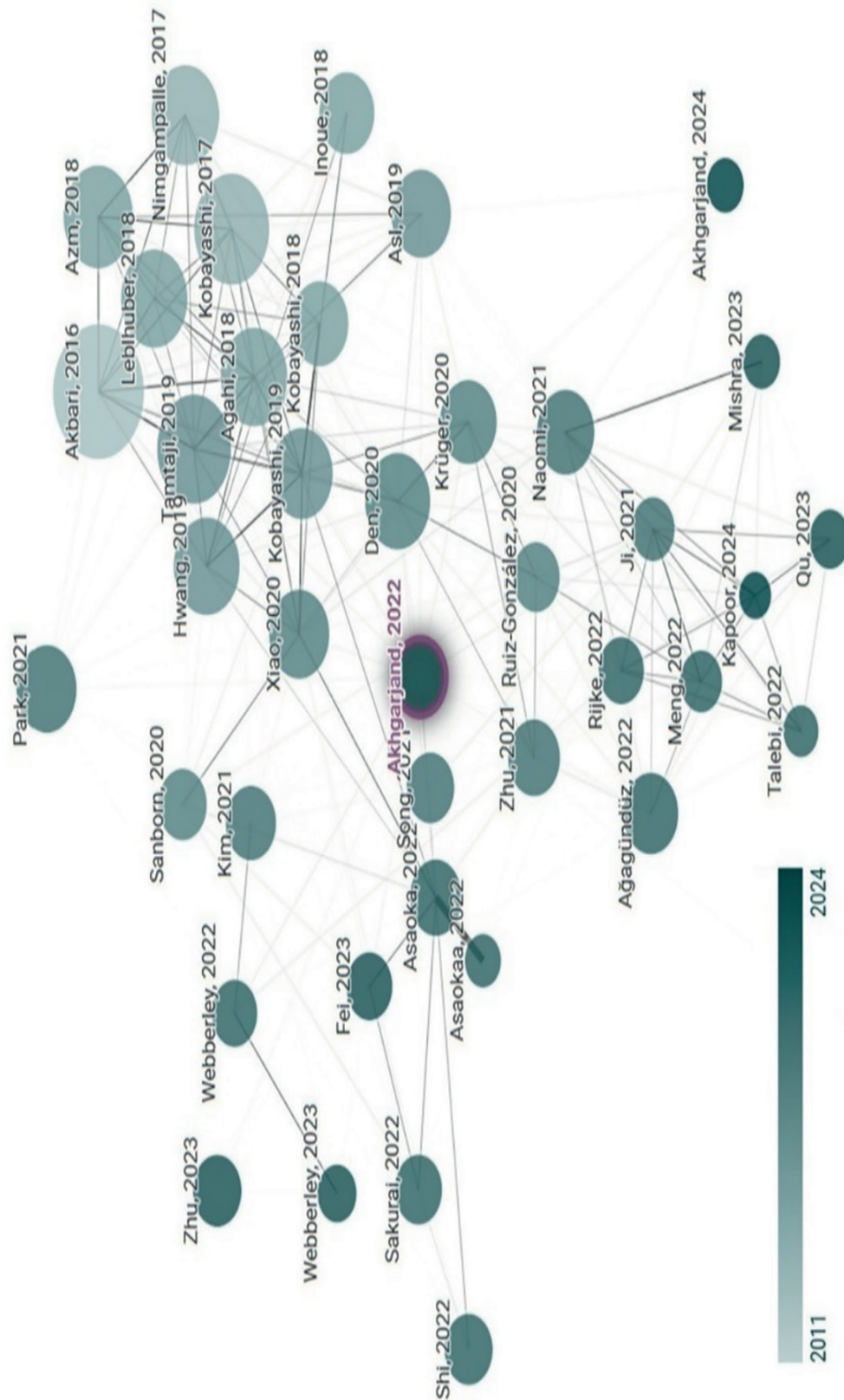


Figura 4. Diagrama de red de los ensayos de suplementación con probióticos en personas con Alzheimer. Este gráfico se desarrolló en www.connectedpapers.com y se consultó el 25 de junio de 2025.

TABLA II. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS. McMaster Critical Review Form⁶⁵

Estudio	Ítem																Total	%	Calidad
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Agahi <i>et al.</i> , 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
Akbari <i>et al.</i> , 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
Akhgarjand <i>et al.</i> , 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E
Hsu <i>et al.</i> , 2023	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15	93,8	E
Tamtaji <i>et al.</i> , 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E

E: excelente; 0: criterio no cumplido; 1: criterio cumplido. Ítem 1: propósito del estudio; ítem 2: revisión de la literatura; ítem 3: diseño del estudio; ítem 4: ciego; ítem 5: descripción de la muestra; ítem 6: tamaño de la muestra; ítem 7: ética y consentimiento; ítem 8: validez de los resultados; ítem 9: fiabilidad de los resultados; ítem 10: descripción de la intervención; ítem 11: importancia estadística; ítem 12: análisis estadístico; ítem 13: importancia clínica; ítem 14: conclusiones; ítem 15: implicaciones clínicas; ítem 16: limitaciones del estudio.

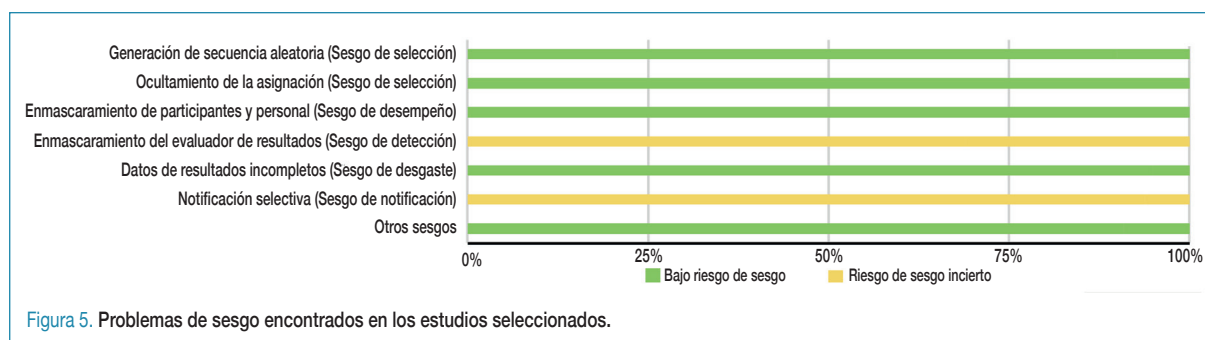
TABLA III. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS. PEDro⁶⁶

Estudio	Ítem											Total	%	Calidad
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11			
Agahi <i>et al.</i> , 2018	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100	E
Akbari <i>et al.</i> , 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100	E
Akhgarjand <i>et al.</i> , 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9	90	E
Hsu <i>et al.</i> , 2023	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	10	100	E
Tamtaji <i>et al.</i> , 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	100	E

E: excelente; 0: criterio no cumplido; 1: criterio cumplido. Ítem 1: criterios de elegibilidad especificados; 2: asignación aleatoria de los sujetos a los grupos; 3: ocultamiento de la asignación; 4: los grupos eran similares al inicio en relación con los indicadores pronósticos más importantes; 5: cegamiento de los participantes; 6: cegamiento del personal; 7: cegamiento del evaluador; 8: medidas de resultado en al menos el 85 % de los participantes; 9: si los resultados se presentaron para todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo de control, o si esto no fue posible, si al menos un resultado clave fue analizado por “intención de tratar”; 10: comparaciones estadísticas entre grupos para al menos un resultado clave; 11: medidas de variabilidad y de precisión.

TABLA IV. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE ESTUDIOS SELECCIONADOS ⁶⁷									
Estudio	Generación de secuencia aleatoria (Sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (Sesgo de selección)	Enmascaramiento de participantes y personal (Sesgo de desempeño)	Enmascaramiento del evaluador de resultados (Sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Notificación selectiva (Sesgo de notificación)	Otros sesgos	Valoración general del riesgo	El tamaño de la muestra fue justificado
Agahi <i>et al.</i> , 2018									Sí
Akbari <i>et al.</i> , 2016									Sí
Akhgarjand <i>et al.</i> , 2022									Sí
Hsu <i>et al.</i> , 2023									No
Tamtaji <i>et al.</i> , 2019									Sí

Verde: bajo riesgo de sesgo; amarillo: riesgo de sesgo incierto.



La composición de los probióticos empleados para la suplementación fue de la especie (*ssp.*) *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* de farmacéuticas comerciales en los cinco estudios incluidos⁶⁸⁻⁷², específicamente *Lactobacillus fermentum*^{68,69}, *Lactobacillus plantarum*^{68,71}, *Lactobacillus acidophilus*⁶⁸⁻⁷², *Lactobacillus Casei*⁶⁹ y *Lactobacillus Rhamnosus*⁷⁰, *Bifidobacterium lactis*⁶⁸, *Bifidobacterium bifidum*^{68,69,71,72}, *Bifidobacterium longum*^{68,69,71,72}, *Bifidobacterium breve*⁷¹ y *Bifidobacterium animalis*⁷¹. En la suplementación probiótica se empleó *ssp.* en combinación^{68,69,71,72} o individuales⁷⁰ con unas dosis en unidades formadoras de colonias (UFC) de 1-5 x 10⁹ UFC / día^{68,69,72}, 6-10 x 10⁹ UFC / día⁷¹ y >11 x 10⁹ UFC / día⁷⁰ administradas oralmente en cápsulas^{68,70-72} o solución⁶⁹, una vez al día^{69,71,72}, dos veces al día⁷⁰ o una vez cada 2 días⁶⁸ durante 12 semanas⁶⁸⁻⁷². La suplementación probiótica fue administrada en cápsulas gastroresistentes^{68,70-72} o en solución (mezcladas en leche)⁶⁹. Cuatro estudios usaron como grupo control (GC) un placebo^{68-70,72} y el estudio de Hsu *et al.*⁷¹ empleó un tratamiento simulado (control activo) con una dosis 5 x 10⁷ UFC/día. Esta dosis se considera insuficiente para lograr beneficios según lo descrito por *The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* en 2025⁷⁵, por lo que se puede considerar un adecuado comparador (tabla V).

Resultados obtenidos

En la tabla VI, se muestran los principales resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Función cognitiva

En los cinco estudios incluidos en esta revisión⁶⁸⁻⁷² se han utilizado herramientas validadas para medir la función cognitiva. La suplementación probiótica demostró un incremento sig-

nificativo ($p < 0,05$) en el MMSE⁷⁶ en tres^{69,70,72} de los cuatro estudios⁶⁹⁻⁷², que lo emplearon con respecto al GC. Además, Akhgarjand *et al.*²⁰ evalúan la fluidez verbal mediante el CFT70, que experimenta una mejoría significativa ($p < 0,05$) en ambos grupos de suplementados, grupo 1 y grupo 2, con 2 cápsulas diarias de 1x10¹⁵ UFC de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*, respectivamente, versus el GC. El estudio conducido por Agahi *et al.*⁶⁸ ha descrito un incremento no significativo ($p > 0,05$) en la mejora de las funciones cognitivas tras la suplementación mixta de probióticos en el test de memoria TYM *versus* el grupo placebo que recibió maltodextrina. En el test ADAS-Cog no se observaron cambios en el grupo intervención (GI) comparado con el GC activo⁷¹.

Estrés oxidativo

La capacidad antioxidante de las personas con EA mejoró con respecto al GC al encontrarse aumentos significativos ($p < 0,05$) de la actividad de la SOD⁷¹, y una tendencia al incremento no significativa ($p > 0,05$) del GSH^{68,72} y TAC⁷². Además, los dos biomarcadores de daño estructural de lípidos, 8-OHdG y MDA, descendieron significativamente ($p < 0,05$)⁷¹, y el MDA decreció notablemente ($p > 0,05$)^{68,69}. Con respecto a los otros mediadores del estrés oxidativo (OS), se produjeron descenso significativo ($p < 0,05$) de PCC⁷¹ y no significativo ($p > 0,05$) del NO⁶⁸.

Sin embargo, otros estudios^{68,69,72} no mostraron cambios tras 12 semanas de suplementación probiótica entre ambos grupos de estudio, GI y GC, para los biomarcadores de estrés oxidativo: TAC^{68,69}, MDA⁷² y NO^{69,72}.

Parámetros inflamatorios

Akbari *et al.*⁶⁹ observaron una reducción significativa ($p < 0,05$) hs-CRP en las personas con EA

TABLA V. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES Y PROTOCOLOS DE SUPLEMENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Características	Tipos	Estudios
Diagnóstico Alzheimer	NINS-ADRDA	(68-72)
	NI-AAA	(68-72)
	Otros	(68, 70-72)
Formulación de la cepa	Única	(70)
	Combinada	(68, 69, 71, 72)
Productos de suplementación	Producto registrado®	(68-72)
	Producto manufacturado	–
Dosis total (109 UFC) x día ⁻¹	1-5	(68, 69, 72)
	5-10	(71)
	>1	(70)
Grupo control	Placebo	(68-70, 72)
	Tratamiento simulado ¹	(71)
Duración	12 semanas	(68-72)
Esquema de dosis	Una vez al día	(69, 71, 72)
	Dos veces al día	(70)
	Una cada 2 días	(68)
Forma farmacéutica	Cápsulas	(68, 70-72)
	Solución	(69)

UFC: unidades formadoras de colonias; NI-AAA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; NINDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; Spp.: especies.

¹Ingesta de probióticos 5 x 10⁷ UFC se considera insuficiente para lograr beneficios descrito por *The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (2025).

suplementadas con 200 mL de leche con contenido probiótico (2 × 10⁹ UFC/g *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum*) comparado con el grupo que recibió leche sin probióticos. Además, Tamaji *et al.*⁷² informaron de una reducción no significativa (p > 0,05) de hs-CRP.

Con respecto a las citocinas inflamatorias, únicamente se observó una reducción significativa (p < 0,05) de la IL-1β⁷¹ y no significativa (p > 0,05) de TNF-α^{68,72} en el GI con respecto al GC. Sin

embargo, se observó un aumento significativo (p < 0,05) de la IL-6 en el grupo suplementado con probióticos comparado con el grupo placebo. Los niveles de IL-8 fueron similares en GI y GC de personas con EA al concluir las 12 semanas del ensayo clínico conducido por Tamaji *et al.*⁷².

El efecto de la actividad probiótica sobre las IL anti-inflamatorias fue muy limitado. La IL-10 aumentó⁷¹ o disminuyó⁶⁸ sin significación (p > 0,05) estadística tras la suplementación de las mezclas probióticas de las ssp. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*

TABLA VI. ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS SOBRE BIOMARCADORES DE SALUD EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Primer autor, año de publicación y país	Diseño del estudio	Participantes (tamaño de la muestra basal y características, retiradas y tamaño final de la muestra)	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Agahi <i>et al.</i> , 2018, Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n = 60 enrolados EA (NINDS-ADDA, NI-AAA TYM < 45 de 50)	3 × 10 ⁹ UFC × 1* cápsula A + 1* cápsula B cada 2 días vía oral	Antropometría IMC Función cognitiva TYM (sobre 50 puntos)	Gl _{res} , GC ↔ IMC ↑ TYM ↔ TAC
		n = 48 (17 ♂ y 31 ♀) incluidos Gl n = 25 (7 ♂ y 1 ♀) Edad (media + DE) 79,70 ± 1,72 años Peso (media + DE) 60,12 ± 1,12 kg Altura (media + DE) 156,77 ± 1,23 cm IMC (media + DE) 24,05 ± 1,07 kg/m ² GC n = 23 (10 ♂ y 13 ♀) Edad (media + DE) 80,57 ± 1,79 años Peso (media + DE) 60,63 ± 1,26 kg Altura (media + DE) 156,43 ± 1,86 cm IMC (media + DE) 24,44 ± 1,33 kg/m ² Retiradas muerte por envejecimiento (n = 12) (GC n = 7, Gl n = 5) 25 participantes GI 23 participantes GC	A: <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> (Zist Takhmir Company; Teherán, Irán) B: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> (Milad Farmed Company; Teherán, Irán) Placebo 500 mg maltodextrina 12 semanas	Estrés oxidativo TAC GSH MDA NO 8-OHdG Inflamación IL-6 IL-10 TNF-α	↑ GSH ↓ MDA ↓ NO ↓ 8-OHdG ↑* IL-6 ↓ IL-10 ↓ TNF-α

TABLA VI (CONT.). ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS SOBRE BIOMARCADORES DE SALUD EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Primer autor, año de publicación y país	Diseño del estudio	Participantes (tamaño de la muestra basal y características, retiradas y tamaño final de la muestra)	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Akbari <i>et al.</i> , 2016, Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n = 60 (12 ♂ y 48 ♀) EA (NINDS-ADIRDA, NI-AAA)	2 × 10 ⁹ UFC/g cepa: <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus fermentum</i>	Antropometría IMC	GL vs GC ↔ IMC
		GI n = 30 (6 ♂ y 24 ♀) Edad (media + DE) 77,67 ± 2,62 años Altura (media + DE) 157,77 ± 2,03 cm Peso (media + DE) 59,03 ± 1,99 kg IMC (media + DE) 23,77 ± 0,73 kg/m ²	200 mL leche + probióticos* día vía oral (Tak Gen Zist Pharmaceutical Company; Tehran, Irán)	Función cognitiva MMSE Estrés oxidativo MDA TAC GSH NO	*↑ MMSE ↓ MDA ↔ TAC ↔ GSH ↔ NO
		GC n = 30 (6 ♂ y 24 ♀) Edad (media + DE) 82,00 ± 1,69 años Altura (media + DE) 157,43 ± 1,86 cm Peso (media + DE) 56,63 ± 2,21 kg IMC (media + DE) 22,73 ± 0,68 kg/m ²	Placebo 200 mL leche* día vía oral 12 semanas	Inflamación hs-CRP Bioquímicos HOMA-B QUICKI FPG LDL HDL TG VLDL CT	*↓ hs-CRP ↓ HOMA-B ↑ QUICKI ↔ FPG ↔ LDL ↔ HDL *↑ TG *↓ VLDL ↔ CT
		Retiradas muerte por envejecimiento (n = 8) (GC n = 4, GI n = 4) 26 participantes GI 26 participantes GC			

TABLA VI (CONT.). ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS SOBRE BIOMARCADORES DE SALUD EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Primer autor, año de publicación y país	Diseño del estudio	Participantes (tamaño de la muestra basal y características, retiradas y tamaño final de la muestra)	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Akbari et al., 2022, Iran	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n = 90 (48 ♂ y 42 ♀) EA (NINDS-ADIRDA, NI-AAA, FAST leve o moderado)	1 × 1015 UFC 2 cápsulas* día vía oral	Función cognitiva MMSE	GI vs. GC *↑ MMSE *↑ CFT
		GI1: n = 30 (16 ♂ y 14 ♀) Edad (media ± DE) 67,93 ± 7,8 años Peso (media ± DE) 67,07 ± 6,6 kg IMC (media ± DE) 23,71 ± 1,4 kg/m²	Grupo 1: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Grupo 2: <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (Lallemand Company; Canadá)	Estado psicológico GAD7 Condición física ABVD → Barthel AIVD → Lawton	*↓ GAD7 ↔ ABVD *↑ AIVD
		GI2: n = 30 (16 ♂ y 14 ♀) Edad (media ± DE) 67,90 ± 7,9 años Peso (media ± DE) 65,97 ± 7,1 kg IMC (media ± DE) 23,93 ± 1,4 kg/m²	Placebo 2 cápsulas / día de xilitol, maltodextrina y ácido málico vía oral (Lallemand Company; Canadá) 12 semanas		GI2 vs. GC *↑ MMSE *↑ CFT *↓ GAD7 ↔ ABVD *↑ AIVD
		GC: n = 30 (16 ♂ y 14 ♀) Edad (media ± DE) 67,77 ± 7,9 años Peso (media ± DE) 62,27 ± 6,8 kg IMC (media ± DE) 23,93 ± 2,2 kg/m² Sin retiradas			

TABLA VI (CONT). ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS SOBRE BIOMARCADORES DE SALUD EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Primer autor, año de publicación y país	Diseño del estudio	Participantes (tamaño de la muestra basal y características, retiradas y tamaño final de la muestra)	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Hsu et al., 2023, Taiwán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y con control activo.	n = 40 (12 ♂ y 28 ♀) EA (DSM-V, NINCDS-ADRD, NI-AAA, MMSE 10-25; CDR 0,5-2) (Tratamiento con donepezilo o rivastigmina)	GI: 1 × 10 ¹⁰ UFC / día GC1: 5 × 10 ⁷ UFC / día 1 cápsula * día vía oral con 5 cepas probióticas igual proporción: <i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> BLI-02, <i>Bifidobacterium breve</i> Br-889, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> CP-9, <i>Bifidobacterium bifidum</i> VDD088 y <i>Lactobacillus plantarum</i> PL-02 (Glac Biotech Co., Ltd.; Tainan, Taiwán)	Función cognitiva MMSE ADAS-Cog CDR Estrés oxidativo MDA PCC SOD Marcadores inflamatorios	GI vs GC ↔ MMSE ↔ ADAS-Cog ↔ CDR ↓ * MDA ↓ * PCC ↑ * SOD * ↓ IL-1-β ↑ IL-10 ↔ ABVD * ↑ BDNF ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> ↑ <i>Clostridium</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Megamonas</i> ↓ * Cortisol
		GI: n = 20 (4 ♂ y 16 ♀) Edad (media ± DE) 75,4 ± 8,0 años			
		GC: n = 20 (8 ♂ y 12 ♀) Edad (media ± DE) 75,8 ± 7,3 años			
		Retiradas (n = 8) (GC n = 4, GI n = 4) 16 participantes GI 16 participantes GC	12 semanas	IL-1-β IL-10 Condición física ABVD Biomarcador EA BDNF Microbiota intestinal <i>Cepas</i> Hormonales Cortisol	

Tabla VI (cont.). ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS SOBRE BIOMARCADORES DE SALUD EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Primer autor, año de publicación y país	Diseño del estudio	Participantes (tamaño de la muestra basal y características, retiradas y tamaño final de la muestra)	Intervención	Variables analizadas	Resultados
Tamtaji et al., 2019, Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	n = 90 (género no especificado) EA (NINDS-ADRD, NI-AAA, Golabchi Welfare Organization, and Madar, Shayestegan, Amin Welfare Organizations)	2 × 10 ⁹ UFC/día cada cepa + 200 µg/día selenio 1 * cápsula vía oral	Función cognitiva MMSE Estrés oxidativo	GLTs, GC *↑ MMSE ↓ TNF-α ↔ IL-8 ↔ TGF-β ↓ hs-CRP ↑ TAC ↑ GSH ↔ MDA ↔ NO ↓ INS ↓ HOMA-IR
		GI Probióticos + selenio: n = 27 Edad (media + DE) 76,2 ± 8,1 años IMC (media + DE) 20,7 ± 3,2 kg/m ²	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	TAC GSH MDA NO	↓ LDL ↔ HDL ↓ TG ↔ VLDL ↔ QUICKI ↑ LDLR ↑ PPAR-γ
		GC1 Selenio: n = 26 Edad (media + DE) 78,8 ± 10,2 años IMC (media + DE) 21,2 ± 1,2 kg/m ²	(Tak Gen Zist Pharmaceutical Company; Tehran, Irán)	Inflamación IL-8 TNF-α TGF-β hs-CRP	
		GC2 placebo: n = 26 Edad (media + DE) 78,5 ± 8,0 años IMC (media + DE) 21,5 ± 2,4 kg/m ²	Selenio 200 µg/día 1 * cápsula vía oral	Bioquímicos INS HOMA-IR	
		Retiradas (n = 11) Motivos personales: (GC1 n = 4, GC2 n = 4, GI = 3) 27 participantes GI 26 participantes GC 26 participantes GC2	(Naturals Pharmaceutical Company; Coquitlam, Canadá)	LDL HDL TG VLDL QUICKI LDLR PPAR-γ	
			Placebo: almidón 1 * cápsula vía oral		
			(Tak Gen Zist Pharmaceutical Company; Tehran, Irán)		
			12 semanas		

♂: hombre; ♀: mujer; ↑: incremento no significativo; ↓: disminución no significativo; ↔: sin cambio significativo; *↑: incremento significativo; *↓: disminución significativa; 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina ultrasensible en suero; a: años; ABVD: actividades básicas de la vida diaria; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CDR: Clinical Dementia Rating; CFT: Categorical Verbal Fluency Test; CFU: colony forming units; CT: colesterol total; DASS-21: escala de ansiedad, depresión y estrés; DE: desviación estándar; DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición; EAST: Functional Assessment Staging Tool; FPG: glucosa en ayuno; GAD7: Generalized Anxiety Disorder-7; GC: grupo control; GI: grupo intervención; GSH: glutatión total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA-β: células β pancreáticas; HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; IL-β: interleucina β; IMC: índice de masa corporal; INS: insulina; kg: kilogramos; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LDLR: receptor de lipoproteína de baja densidad; m2: metros cuadrados; MDA: malondialdehído; MMSE: Mini-Mental State Examination; NI-AAA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; NIH TCB: batería cognitiva de la NIH (Institutos nacionales de salud de EE.UU.); NINDS-ADRD: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NO: óxido nítrico; PCC: protein carbonyl content; PPAR-γ: receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas; QUICKI: índice de sensibilidad a la insulina; SOD: antioxidante superóxido dismutasa; SWLS: escala de satisfacción con la vida; TAC: capacidad antioxidante total; TG: triglicéridos; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; TNF-α: tumor necrosis factor-α; T YM: test your memory; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad.

¹ Ingesta de probióticos 5 x 10⁹ UFC se considera insuficiente para lograr beneficios descrito por The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (2025)³⁰.

versus GC. Además, la intervención probiótica no tuvo un efecto diferente en los niveles de TGF- β ⁷² con respecto al grupo que recibió un tratamiento placebo de almidón.

Biomarcadores bioquímicos

La suplementación probiótica benefició el metabolismo lipídico en personas con enfermedades con EA tras reducciones significativas ($p < 0,05$) de TG⁶⁹ y VLDL⁶⁹. Además, Tamtaji *et al.*⁷² demostraron una tendencia al descenso ($p > 0,05$) de LDL y TG. Estos investigadores también describieron que la expresión de LDLR se incrementó sustancialmente ($p > 0,05$), permitiendo niveles más bajos de LDL⁷² en el GI comparado con el GC. Sin embargo, la suplementación con probióticos no informó de variaciones en los niveles de LDL⁶⁹, HDL^{69,72} y CT⁶⁹ con respecto al grupo no suplementado al finalizar los estudios^{69,72}.

Una disminución no significativa ($p > 0,05$), en la evaluación del HOMA- β ⁶⁸ y en la concentración de INS⁷², con una tendencia al aumento ($p > 0,05$) en la sensibilidad a la INS, QUICKI⁶⁸, y una reducción sustancial de la resistencia a la insulina HOMA-IR⁷² en el GI *versus* el GC serían beneficiosos para la salud. Esto mejoraría la sensibilidad a la insulina, lo que significa que el cuerpo utiliza la insulina de manera más eficiente para transportar la glucosa a las células, reduciendo así la cantidad de insulina necesaria para mantener niveles saludables de azúcar en la sangre, y se asocia con una mejor salud metabólica.

En el estudio conducido por Tamtaji *et al.*⁷², PPAR- γ se incrementó sin significación estadística ($p > 0,05$).

Estado físico

El estado físico de las personas con EA se evalúa a través de las ABVD y AIVD^{70,71}. Para las ABVD evaluadas en dos de los estudios incluidos^{70,71} no se observaron cambios entre ambos grupos de estudio. Sin embargo, las AIVD experimentaron una mejoría significativa ($p < 0,05$) en el estudio conducido por Akhgarjand *et al.*⁷⁰, evaluadas mediante la escala de Lawton y Brody⁷⁷, en el grupo suplementado (*Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum*) con respecto al GC.

Estado de la microbiota

En el estudio conducido por Hsu *et al.*⁷¹ comunicaron que la microbiota intestinal del GI mostró ligeros cambios con *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Akkermansia* a nivel de género, todos los cuales aumentaron, mientras que *Megamonas* disminuyó. Sin embargo, estos cambios a nivel de filo y género no fueron significativamente diferentes después de la intervención con suplementos probióticos de 12 semanas comparado con el GC.

Síntomas psicológicos

Akhgarjand *et al.*, evaluaron la ansiedad mediante la escala GAD-7 (*Generalized Anxiety Disorder-7*)⁷⁸, demostrando una reducción significativa ($p < 0,05$) de la ansiedad en personas con EA suplementadas con 1×10^{15} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* (GI1) y *Bifidobacterium longum* (GI2) comparado con el grupo que se administró un placebo.

Otros biomarcadores

El BNDF presenta un incremento significativo ($p < 0,05$) en niveles plasmáticos tras la suplementación probiótica con una suplementación combinada de cinco cepas probióticas⁷¹ *versus* el GC.

La disminución en el GI fue significativamente ($p < 0,05$) mayor que en el GC activo de los niveles de cortisol⁷¹.

No se observaron diferencias entre GI y GC en el IMC en dos de los estudios incluidos^{68,69}.

>>>DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática ha tenido como propósito investigar críticamente el efecto de la suplementación con probióticos en personas diagnosticadas de EA. Un total de cinco estudios⁶⁸⁻⁷² cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Los probióticos se administraron en cápsulas gastroresistentes^{68,70-72} o mezcladas en leche⁶⁹ que actúan como vehículos protectores de las *spp.* de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* frente a la acidez del estómago y otras condiciones desfavorables del sistema digestivo, garantizando

así que lleguen vivas y activas al intestino; por lo tanto, asumimos que podrían ejercer sus potenciales efectos beneficiosos. Los participantes que recibieron suplementos probióticos de las *ssp. Lactobacillus* y *Bifidobacterium* demostraron beneficios significativos en función cognitiva, BDNF, cortisol, GAD-7 y en las AIVD. Además, la suplementación probiótica mostró ciertos efectos protectores antioxidantes y/o antiinflamatorios y sobre el perfil metabólico. Para proporcionar un análisis más claro, se ha dividido en las siguientes secciones este apartado.

Función cognitiva

El deterioro cognitivo de las personas con EA es un proceso progresivo e irreversible, que comienza con la pérdida de memoria a corto plazo junto con la alteración de la atención, el lenguaje o funciones ejecutivas⁷⁹. La modulación del deterioro es fundamental para atenuar la afectación de las personas con AE⁸⁰. En este sentido, los resultados de esta revisión mostraron beneficios significativos en MMSE^{69,70,72} y CFT71, y sustanciales en TYM⁶⁸. Estos resultados son superiores a los descritos por Zhu *et al.*⁸¹ y Tripathi *et al.*⁸² para personas con EA, que comunicaron que la suplementación probiótica solo causó una modesta mejoría cognitiva. Las diferencias podrían deberse a los diferentes mecanismos específicos de acción de las *ssp. probióticas* administradas, al estado cognitivo de las personas con AE, al sesgo de las escalas cognitivas, como MMSE, y/o a los métodos del estudio empleados. Todos estos factores son esenciales para comprender el impacto exacto de los probióticos en diversos dominios cognitivos.

Los probióticos, de las *ssp. Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, utilizadas^{68-70,72} en los estudios incluidos en esta revisión sistemática, podrían influir sobre la salud cerebral, mejorando la función cognitiva, mediante un incremento en la producción endógena de neurotransmisores como serotonina, dopamina, GABA y acetilcolina. Estos neurotransmisores mejoran la cognición al participar en procesos clave como la atención, el estado de ánimo, la concentración, la memoria y el aprendizaje, especialmente en la EA⁸³. En este sentido, el eje intestino-cerebro, donde la microbiota intestinal se comunica con el cerebro, desempeña un papel crucial en el proceso cognitivo con un impacto beneficioso sobre la salud cere-

bral⁸⁴. Otros mecanismos que podrían justificar las mejoras en las escalas de evaluación cognitiva MMSE, CFT y TYM, sería por la capacidad de los probióticos de reducir la neuroinflamación⁸⁵, combatir el daño oxidativo en el cerebro⁸⁶ y reducir la resistencia a la insulina⁷². Además, la disminución significativa del cortisol en el GI comparado con el GC⁷¹ puede estar asociada con un deterioro cognitivo más lento en la EA. Se ha indicado que un nivel alto de cortisol puede contribuir a una pérdida de memoria más rápida y a la contracción del hipocampo⁸⁷.

Estrés oxidativo

El OS, caracterizado por la producción excesiva de radicales libres como especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, los radicales hidroxilos y los aniones superóxido, pueden dañar el ADN, proteínas y lípidos, lo que contribuye a la muerte neuronal y la neurodegeneración, común en la EA. Incluso el OS precede e influye en la formación de los dos eventos histopatológicos, placas amiloides y ovillos neurofibrilares, sugiriendo un estado precoz de EA. Además, el OS contribuye a la disfunción mitocondrial, neuroinflamación, daño en la función sináptica y deterioro cognitivo⁸⁸.

Las cepas probióticas pueden realizar la acción antioxidante mediante la eliminación directa de radicales libres, el aumento de los niveles de enzimas antioxidantes (SOD, catalasa [CAT] y glutatión peroxidasa [GPx]) y estimulando la síntesis de antioxidantes en el organismo (folato, GSH, vitamina K2, y vitaminas del grupo B como B₂ [riboflavina], B₅ [ácido pantoténico] y B₁ [tiamina]) e influir negativamente sobre la actividad de las enzimas que producen radicales libres (NADPH oxidasa y la ciclooxigenasa), reduciendo potencialmente su producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno⁸⁹. Además, los probióticos pueden regular el microbiota intestinal, atenuando la disbiosis, lo que puede contribuir indirectamente a la capacidad antioxidante del huésped⁹⁰. *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501 y *Lactobacillus. paracasei* IMC 502 redujeron el OS en atletas durante 4 semanas de entrenamiento intenso⁹¹. Shen *et al.*⁵⁵ han demostrado que *Bifidobacterium animalis* neutraliza los radicales libres, reduce la concentración de MDA y los niveles de lipofuscina, y mejora la actividad enzimática antioxidante en un modelo murino⁹². Además,

Lactobacillus plantarum P-8, administrado a ratas con dietas ricas en grasas, aumenta la capacidad antioxidante y protege la función hepática⁹³.

Por todo lo anterior, los suplementos probióticos de *ssp. Lactobacillus* y *Bifidobacterium* poseen potenciales propiedades antioxidantes sustanciales⁸⁶, que quedan reflejadas con la reducción del OS, significativa para 8-OHdG⁷¹, MDA⁷¹ y PCC⁷¹, y no significativa en MDA^{68,69} y NO⁶⁸. Además, se incrementó significativamente el poder antioxidante indirecto a través de la SOD y se observaron notables aumentos de la TAC⁷². Sin embargo, los resultados de estudios incluidos en esta revisión sistemática^{68,69,72} fueron menos evidentes al no mostrar diferencias entre GI y GC en TAC^{68,69}, MDA⁷² y NO^{69,72}. Esto podría sugerir que el efecto de los probióticos no es universal, sino que depende de las características individuales del sujeto suplementado, como la edad, el estado de salud, el estilo de vida o la alimentación. Además, la respuesta al probiótico puede depender de la patología predominante, y que no todas las cepas probióticas son igualmente eficaces para todos los síntomas⁵⁹, especialmente complejos en personas con EA.

Parámetros inflamatorios

Los procesos inflamatorios, neuroinflamatorios o sistémicos, concurren en el desarrollo y la progresión de la EA, contribuyendo al daño neuronal, pérdida sináptica y por tanto al deterioro cognitivo. La neuroinflamación sostenida estimula la formación acelerada de placas amiloides y los ovillos de t y comorbilidades asociadas como alteraciones del sueño, depresión y ansiedad, entre otras⁹⁴. En este sentido, la proteína Aβ podría estimular desproporcionadamente las microglía o los astrocitos, que serían los responsables de la producción de grandes cantidades de citocinas inflamatorias IL-1, IL-6 y TNF-α⁹⁵.

La comprensión de estos mecanismos fisiopatológicos inflamatorios es crucial para emprender innovadoras estrategias terapéuticas. En este sentido, la suplementación probiótica podría actuar sobre el estatus inflamatorio de la EA incrementando la producción de AGCC como el ácido butírico, estimular la protección antioxidante, la inhibición de la activación de la vía NF-κβ, estimular la producción de citocinas antiinflamatorias y suprimiendo la síntesis de

citocinas inflamatorias que modulen la inflamación⁸⁵. Esto proporcionaría a los probióticos la capacidad de influir en la neuroinflamación o inflamación sistémica más allá del intestino, con una potencial reducción de los marcadores de inflamación⁹⁶. En este sentido, Fernández-Lázaro *et al.*⁹⁷ han descrito posibles beneficios tras la suplementación de varias cepas de *Lactobacillus* y/o *Bifidobacterium* para la respuesta inflamatoria en comparación con atletas no suplementados después del ejercicio, específicamente basándose en los aumentos significativos de IL-10 y las disminuciones significativas de TNF-α, IL-6 e IL-8. Adicionalmente, De Marco *et al.*⁹⁸ encontraron que el sobrenadante de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei* puede reducir la liberación de TNF-α y estimular la secreción de IL-10. Sin embargo, los efectos de la suplementación con probióticos, *spp. Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, sobre los niveles de citocinas pueden ser inconsistentes porque en los estudios incluidos^{68,71,72} han mostrado resultados mixtos o contradictorios para las citocinas proinflamatorias^{68,71}. En este sentido, Hsu *et al.*⁷¹ describieron una reducción significativa de IL-1β; sin embargo, Agahi *et al.*⁶⁸ mostraron un aumento significativo de la IL-6 aunque dos estudios incluidos^{68,72} mostraron una tendencia notablemente descendente del TNF-α. De la misma forma ocurre con las citocinas antiinflamatorias, mostrando resultados opuestos con descensos o aumentos no significativos para la IL-1⁶⁸ y la IL-4⁷¹, respectivamente. Esta variabilidad podría deberse a factores como la *spp.* probiótica específica utilizada, la dosis y/o la duración de la suplementación, el estado de salud del paciente de EA (inflamación y neuroinflamación preexistente) y el momento de la medición de las citocinas^{99,100}. Por eso, son necesarios más ensayos controlados aleatorizados bien diseñados para comprender mejor los efectos de los probióticos sobre los perfiles de citocinas.

La capacidad observada de los probióticos para reducir significativamente⁶⁹ o notablemente⁷² la hs-PCR, un biomarcador inflamatorio clave en un trastorno complejo como la EA, representa un hallazgo altamente relevante. Estos resultados son similares a los descritos en dos metaanálisis^{101,102} en pacientes con nefropatía diabética¹⁰² y esquizofrenia¹⁰¹ que han demostrado una reducción significativa ($p < 0,05$) de los niveles de hs-PCR, o en un ensayo en adultos mayores¹⁰³ con

bajo grado de inflamación sistémica que mostraron efectos modestos, sin alcanzar la significación estadística para la reducción de la hs-PCR. Tal vez la reducción en los niveles séricos de hs-PCR, observada en personas con EA o en otras patologías que reciben tratamiento de suplementación con probióticos, se debería a los efectos beneficiosos demostrados por estos suplementos por su acción antiinflamatoria, antioxidante, y la restauración del microbioma que ayudan a disminuir la activación de las vías inflamatorias atenuando la inflamación sistémica, incluida la inflamación intestinal, y la neuroinflamación^{71,85,96,98}.

Biomarcadores bioquímicos

Perfil lipídico

La suplementación con probióticos mejoró modestamente el perfil lipídico en las personas con EA. Akabari *et al.*⁶⁹ han demostrado que 200 mL/día de leche con una mezcla de probióticos (2×10^9 UFC/g *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium bifidum*) ayudó a reducir significativamente VLDL y TG. Además, Tamtaji *et al.*⁷² informaron de un notable descenso de LDL y TG, con una tendencia al aumento del LDLR y PPAR- γ . De hecho, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado ampliamente sus efectos beneficiosos para reducir los niveles de colesterol *in vitro* en estudios con animales y en ensayos clínicos en humanos¹⁰⁴. Jones *et al.*¹⁰⁵ en su estudio doble ciego, aleatorizado y controlado en paralelo, demostraron que el consumo de yogur con *Lactobacillus reuteri* (NCIMB 30242) produjo reducciones TG (4,8 %), de las HDL (8,9 %) y LDL (6,0 %). Además, un metaanálisis informó de la efectividad de los probióticos para reducir los TG, el CT y el LDL¹⁰⁶. Los probióticos modulan el metabolismo del colesterol a través de la supresión de la síntesis de colesterol y la mejora de la transformación del colesterol¹⁰⁴.

Algunos de los mecanismos descritos por Jia *et al.*¹⁰⁷ para mejorar el perfil lipídico implican la adsorción y absorción de colesterol por las bacterias, hidrolización adicional de ácidos biliares secundarios conjugados por hidrolasas microbianas de sales biliares, y reducción del colesterol mediante la producción de metabolitos hipocolesterolemiantes, como AGCC y los ácidos

biliares secundarios. Los probióticos aceleran la transformación hepática del colesterol en ácidos biliares mediante la secreción de hidrolasa de sales biliares o colesterol reductasa, promoviendo así la entrada de colesterol de la sangre al hígado y reduciendo los niveles séricos de colesterol¹⁰⁸. En este sentido, un estudio reciente en peces (*C. nasus*) comunicó que la suplementación de 1×10^8 UFC/g con *Lactobacillus plantarum* y *Saccharomyces cerevisiae* (9:1) en dietas ricas en grasas promovió el metabolismo del colesterol, así como la β -oxidación de ácidos grasos, e inhibió la biosíntesis de ácidos grasos en el hígado de *C. nasus* reduciendo la acumulación de lípidos¹⁰⁹. Además, *Lactobacillus rhamnosus* reguló negativamente la expresión del ARNm de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa hepática en ratones alimentados con dieta rica en grasas, lo que demostró una disminución de los niveles séricos de CT^{110,111}, aunque el estudio incluido que evaluó el CT no describió diferencias entre el grupo suplementado con probióticos y el GC⁶⁹. Los probióticos de nueva generación, como *Bacterioides*, ofrecen mecanismos distintos en comparación con los probióticos tradicionales como son transformación del colesterol en coprostanol y en colesterol sulfonado, que serían vías más específicas y eficaces para la reducción del CT¹⁰⁷.

Las reducciones de TG^{69,72} descritas en esta revisión podrían estar relacionadas con el aumento de la activación sustancial ($p > 0,05$) sobre la vía de señalización PPAR- δ ⁷² que promovería la β -oxidación de los ácidos grasos¹¹². En este sentido, la suplementación con probióticos reduce significativamente los niveles séricos de TG en ratones alimentados con dietas ricas en grasas, vinculada al aumento de la expresión hepática de PPAR- δ y la disminución de la expresión de *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c* (SREBP-1c)¹¹³.

Las mejoras o evitar las fluctuaciones sobre el perfil lipídico, colesterol o TG, por acción de la suplementación probiótica, podría contribuir a una mejora de los parámetros antropométricos, aunque el IMC no experimentó variaciones con respecto al GC tras la suplementación con probióticos^{68,69} y una reducción del riesgo de padecer EA u otras demencias relacionadas y enfermedades cardiovasculares¹. El colesterol participa en la formación de balsas lipídicas, que son pequeñas

áreas en la membrana celular donde la APP se procesa en proteína A β , un componente clave de las placas amiloides en el EA. La síntesis de colesterol y el transporte de la ApoE, una proteína involucrada en el metabolismo del colesterol, pueden afectar la producción de A β , especialmente para la isoforma ApoE4⁵, o alterar el aislamiento de las células nerviosas del cerebro¹¹⁴.

Perfil glucídico

La resistencia a la insulina cerebral y periférica podría acelerar la disfunción cognitiva por hiperinsulinemia y señalización de insulina alterada. En personas con EA, los niveles de insulina son bajos en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo, pero altos en plasma, y esto puede estar relacionado con la transducción de señales alterada^{115,116}. En este sentido, en la EA tanto la formación hipocampal como la corteza cerebral presentan respuestas reducidas a la señalización de insulina, con un deterioro notable de las vías de señalización insulina-IR-IRS1-PI3-K e IGF-1-IR-IRS2-PI3-K. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina cerebral, estrechamente asociada a la disfunción de IRS-1, posiblemente desencadenada por la actividad de los oligómeros A β , podría promover el deterioro cognitivo, independientemente de la patología clásica de la EA, con la plasticidad hipocampal alterada debido a la resistencia a la insulina¹¹⁷.

En los dos estudios incluidos en la revisión sistemática^{69,72}, que evalúan el metabolismo glucídico, la suplementación con probióticos no tuvo un efecto significativo, aunque se mostró una tendencia notable a la reducción de HOMA- β ⁶⁹, HOMA-IR⁷² e INS⁷², con moderados aumentos de PPAR- γ ⁷² y QUICKI⁷². Estos resultados son semejantes a los descritos en un metaanálisis conducido por Kasińska *et al.*¹¹⁸, que informaron de una reducción no significativa de los niveles de HOMA-IR, una FPG e INS en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 suplementados con probióticos. Además, Mazloom *et al.*¹¹⁹ también informaron que la suplementación con probióticos tuvo un descenso no significativo sobre la glucemia en ayunas, beneficios sustanciales no significativos en los marcadores del metabolismo de la insulina.

Aunque, en su conjunto, la suplementación con probióticos mejoraría levemente la sensibilidad

y disminuirían la resistencia a la insulina, lo que significaría que las células del cuerpo responderían mejor a la insulina, requiriendo menos insulina para lograr la misma reducción en los niveles de glucosa en sangre. Los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática^{69,72} no son concluyentes y podrían estar relacionados con su metodología, como las dosis, la administración de nutrientes combinados o individuales, la duración de la intervención y otros posibles factores de confusión. Quizás una mayor corrección de la disbiosis podría sugerir la restauración de la disfunción del sistema neuroendocrino⁹⁰ o una mayor estimulación del GLP-1¹²⁰, directa o indirectamente mediada por AGCC, producidas por los probióticos, mejoraría el metabolismo de los carbohidratos y la sensibilidad a la insulina.

Estado físico

La mejora del estado físico de las personas con EA se refleja con una mejoría significativa en las AIVD ($p < 0,05$)⁷⁰ tras la suplementación de *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum* durante 12 semanas comparado con el GC. Los deportistas han usado la suplementación de probióticos con el propósito de incrementar el rendimiento físico¹²¹. Los posibles mecanismos que sustentan los beneficios ergogénicos de los probióticos son que potencialmente los probióticos pueden mejorar la absorción de oxígeno, reducir la inflamación y ayudar a mantener los niveles de energía por la mejora de absorción de nutrientes. Además, los probióticos pueden mejorar la biodisponibilidad del NO, lo que puede mejorar la vasodilatación intensificando el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno a los músculos, ayudar a modular y corregir esta inflamación, y el daño muscular inducido por el ejercicio^{122,123}. Incluso la reducción significativa ($p < 0,05$) de cortisol, descrita por Hsu *et al.*⁷¹, puede contribuir a una recuperación más rápida de las AIVD de las personas con EA. En su conjunto, los probióticos reducirían el tiempo de recuperación, mejorando el rendimiento físico general^{122,123}.

Sin embargo, extrapolar esto directamente a las personas con EA requiere una cuidadosa consideración, dado que en dos de los estudios incluidos^{70,71} no se encontraron diferencias para ABVD entre GI y GC al final del estudio. Por tanto, aunque los probióticos pueden tener efectos beneficiosos sobre la función cognitiva y otros aspectos

de la salud relevantes para las personas con EA —como la modulación de la microbiota intestinal restableciendo el equilibrio y reduciendo la disbiosis, reduciendo la inflamación, mejorando la sensibilidad a insulina u otros parámetros metabólicos, la función cognitiva y su acción antioxidante^{81,85,96,97}— los mecanismos y resultados pueden diferir de los observados en los deportistas.

Estado de la microbiota

La salud y equilibrio de la microbiota intestinal es clave en diversas enfermedades neurodegenerativas por su comunicación bidireccional con el sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro¹²⁴. En el estudio conducido por Hsu *et al.*⁷¹, mostraron que la microbiota intestinal del GI mostró ligeros cambios con aumentos de las *ssp. Lactobacillus*, *Bifidobacterium Ruminococcus*, *Clostridium* y *Akkermansia*, y disminución de *Megamonas*. De forma general, los probióticos modularían la disbiosis intestinal mediante diversos mecanismos, como la competencia con patógenos, la estimulación del sistema inmunitario (aumento de la producción y liberación de IgA, IL-10 y TGF- β) y la mejora de la función de la barrera intestinal (aumentar la producción de glicoproteínas de mucina, estimular las células caliciformes y fortalecer las uniones estrechas), inducir la producción de sustancias que inhiben el crecimiento de patógenos, como AGCC y las bacteriocinas⁵⁹. Un aumento de bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se asocia a una mejora de la barrera intestinal, de la respuesta inmunitaria y a una ralentización de la progresión del deterioro cognitivo de la EA¹²⁵. *Clostridium butyricum* induce butirato (que es un AGCC), con efectos antioxidantes y antiinflamatorios, y nutriente vital para la salud intestinal, ya que sirve como principal fuente de energía para las células del colon¹²⁶. *Akkermansia* reduce la inflamación sistémica (IL-6) y tiene un efecto positivo sobre los desajustes metabólicos al influir positivamente sobre el metabolismo de lípidos y glucosa¹²⁷. Además, en modelos de EA implementados en animales, el aumento de *Akkermansia* podría estimular un mejor y mayor desempeño cognitivo¹²⁷. La reducción de la población de *Megamonas* estaría relacionada con una mejoría en el proceso neuroinflamatorio¹²⁸, y su incremento sirve como biomarcador predictivo del deterioro cognitivo de rápida progresión¹²⁹.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El BDNF sérico es considerado como un biomarcador de la función cognitiva en adultos mayores¹³⁰. El papel fisiológico del BDNF incluye los procesos de neuroprotección, neuro-, glio- y sinaptogénesis, entre otros¹³¹. Dado que la formación y modificación adecuada de las memorias son esenciales para los procesos cognitivos y la salud mental, un desequilibrio en los niveles de BDNF se asocia con diversos trastornos psicológicos y neurodegenerativos como la EA. Consecuentemente, la disminución de BDNF asociada a la EA puede perjudicar rápidamente la plasticidad sináptica y conducir aceleradamente a la neurodegeneración¹³². De hecho, se ha demostrado que el nivel sérico de BDNF en personas con EA era inferior al de individuos sanos¹³².

Los resultados de un metaanálisis previo sugieren que una combinación de varias *spp. Lactobacillus* y *Bifidobacterium* aumentan significativamente los niveles de BDNF en personas con trastornos neurológicos con depresión y trastornos neurológicos¹³³. Estos resultados son acordes al estudio conducido por Hsu *et al.*⁷¹, incluido en esta revisión, que describieron un incremento significativo sérico de BDNF en el GI comparado con el grupo no suplementado tras 12 semanas de suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium longum* R0175 en personas con EA. Los incrementos de BDNF sugeriría una mejora en la memoria y la neuroplasticidad (capacidad del sistema nervioso de cambiar y adaptarse a nivel funcional y estructural). Es decir, que BDNF podría ofrecer una mayor protección cerebral y la ampliación de las redes neuronales que incrementa las funciones cognitivas-conductuales¹³¹. Esto quedaría respaldado con las mejoras significativas de las puntuaciones cognitivas MMSE⁷¹ de personas con EA suplementados en comparación con un GC. Se ha sugerido que la suplementación combinada de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría tener un efecto sinérgico (ser mayor que el de cada género por separado) sobre el incremento de los niveles séricos de BDNF que proporcionaría beneficios para la salud cerebral¹³⁴ mediante diversos mecanismos que involucran el eje intestino-cerebro, como la modulación de la composición de la microbiota intestinal, la producción de AGCC y la acción antiinflamatoria¹³⁵.

Ansiedad

La suplementación probiótica puede inducir efectos ansiolíticos en los adultos mayores sanos¹³⁶ y en deportistas. Por lo tanto, la suplementación con probióticos podría representar una intervención rentable y de fácil acceso para apoyar la salud mental y el bienestar en personas con EA. Hay que considerar que las personas con EA pueden experimentar ansiedad como reacción emocional a su deterioro cognitivo y su impacto en su vida¹³⁷. En este sentido, en el estudio incluido en la revisión sistemática conducido por Akhgarjand *et al.*⁷⁸, se demostró una reducción significativa de la ansiedad en personas con EA suplementadas con 1×10^{15} UFC de *Lactobacillus. rhamnosus* (GI1) y *Bifidobacterium longum* (GI2) durante 12 semanas *versus* GC. El eje intestino-cerebro desempeña un papel en la regulación del estado de ánimo y la ansiedad, y los probióticos pueden influir en esta conexión a través de la química cerebral, como la producción de neurotransmisores como la serotonina, crucial para la regulación del estado de ánimo¹³⁸.

Limitaciones y fortalezas del estudio

En primer lugar, un número limitado de manuscritos cumplió con los criterios de inclusión. En segundo lugar, la considerable heterogeneidad de los estudios en cuanto a los resultados, la dosis de la suplementación, la *ssp.* administrada y la duración de la intervención no permitió realizar un metaanálisis. La gran variabilidad en la suplementación con probióticos requiere cautela al interpretar los resultados; sin embargo, parece apuntar a que existen beneficios para la salud de los probióticos en poblaciones con EA^{82,139}. La variabilidad en los protocolos observada en esta revisión sistemática justifica futuros avances en el diseño de ensayos controlados destinados a determinar la dosis, las *ssp.* y la duración adecuados de la suplementación con probióticos para observar sus posibles beneficios para la salud. Los resultados de estudios más homogéneos podrían integrarse en futuros metaanálisis y contribuir a la evidencia en este campo. A pesar de las limitaciones mencionadas, las fortalezas de nuestra revisión sistemática residen en el uso de las directrices PRISMA⁶¹, la utilización de tres bases de datos principales y literatura gris para realizar la búsqueda, así como en el uso de la herramienta de evaluación McMaster⁶⁵ y PEDro⁶⁶

para la evaluación de la calidad metodológica, y la herramienta Cochrane⁶⁷ para evaluar el riesgo de sesgo que garantizan que los cinco ensayos clínicos aleatorizados doble ciego y controlados por placebo en personas con EA⁶⁸⁻⁷² seleccionados cumplieran con los criterios mínimos de calidad.

Aplicabilidad a la práctica clínica

En esta revisión sistemática se ha descrito que la suplementación probiótica tiene efectos positivos en personas con EA sobre biomarcadores cognitivos, físicos y biológicos. Estos resultados de la suplementación con probióticos los posicionaría como un enfoque complementario prometedor para el manejo de TND, especialmente en EA. La capacidad de los probióticos de modular la microbiota intestinal y potencialmente influir en el eje intestino-cerebro. Si bien es necesario más investigación en este ámbito, dado que los resultados no siempre son consistentes, los probióticos pueden ayudar a reducir la neuroinflamación, el estrés oxidativo y el deterioro cognitivo asociados con las TND. Los probióticos pueden ejercer efectos neuroprotectores y potencialmente ralentizar la progresión de la EA. Pero es necesario advertir que, si bien los probióticos son prometedores en el manejo de TND, es crucial comprender que no son una cura y deben considerarse como un enfoque complementario a otros tratamientos y modificaciones del estilo de vida.

Además, es necesario atender a algunas consideraciones clínicas como la especificidad de la cepa, ya que los efectos de los probióticos pueden variar según las cepas bacterianas específicas utilizadas; la dosis, la duración y la posología óptima de la suplementación con probióticos para TND aún no se han determinado, por lo que sugerimos más investigación; la variabilidad individual de respuesta al tratamiento con probióticos; el estilo de vida, la dieta, el ejercicio y el sueño pueden influir en la microbiota intestinal y potencialmente interactuar con los efectos probióticos. La EA es un proceso neurodegenerativo progresivo y los efectos de la suplementación probiótica son graduales y se requieren intervenciones más duraderas para influir en procesos complejos de la EA. Esto es porque la microbiota intestinal necesita un tiempo mayor para establecerse y producir efectos significativos en la salud cerebral y en el contexto de una enfermedad degenerativa, como la EA. Aunque

los estudios incluidos en esta revisión sugieren posibles beneficios sobre la función cognitiva y biomarcadores de salud, la suplementación a corto plazo no sería suficiente para una recomendación clínica generalizada. Por esto se requieren estudios que implementen una intervención más prolongada para observar cambios duraderos, determinar si los efectos son a corto o a largo plazo, cuál es su alcance y si tienen un potencial impacto beneficioso durante los estadios de los procesos neurodegenerativos asociados a la EA. En su conjunto, todos estos factores deben considerarse en la investigación y la práctica clínica.

>>CONCLUSIÓN

- La suplementación probiótica en adultos diagnosticados de EA presentó cambios significativos en las funciones cognitivas medidos mediante escalas validadas respecto al GC.
- Los parámetros relacionados con la calidad de vida demostraron beneficios significativos en las personas con EA suplementadas, reduciendo el estrés y la ansiedad, así como potenciando significativamente las actividades instrumentales de la vida diaria.
- El factor neurotrófico derivado del cerebro se incrementó significativamente en personas con EA suplementadas durante 12 semanas en los estudios que lo han medido respecto al grupo no suplementado.
- La suplementación con probióticos con respecto al GC sobre el estatus inflamatorio puede influir favorablemente con una tendencia a la disminución de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, IL- β , o TNF- α , pero sin cambios en IL-8, IL-10 o TNF- β .
- La suplementación con probióticos presentó un leve efecto sobre el estrato redox con una reducción no significativa del MDA y un incremento no significativo del TAC y GSH.
- El perfil metabólico de las personas con EA suplementadas con probióticos versus el grupo placebo demostró beneficios, con una disminución significativa de TG, VLDL y Homma- β , y descensos no significativos de LDL e insulina. No se observaron cambios en HDL y CT.
- La suplementación con probióticos mejoró la salud de la microbiota intestinal debido a una reducción significativa de bacterias proinflamatorias: *Prevotella*, *Dehalobacterium*, *Eubacterium* y *Allisonella*; incremento no significativo de *Bifidobacterium*, *Rummicoccus*, *Clostridium butyricum* y *Akkermansia*, y una tendencia descendente de *Megamonas* en las personas con EA suplementados con respecto al GC.
- La suplementación probiótica parece segura debido a que no se han encontrado efectos adversos en los estudios incluidos en esta revisión sistemática.
- Si bien la evidencia es prometedora, es importante señalar que se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y determinar las formulaciones y dosis óptimas de probióticos para personas con EA para mejorar su calidad de vida, el estatus redox, los biomarcadores relacionados con la salud y reducir la inflamación sistémica.
- Hay que tener precauciones para extrapolar a la EA, una condición crónica y de larga duración, la suplementación probiótica de 2 semanas, porque la microbiota intestinal necesita un tiempo mayor para establecerse y producir efectos significativos en la salud cerebral.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto al contenido de esta revisión.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo de Investigación en Neurobiología de la Universidad de Valladolid y al Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid su colaboración en la realización de esta revisión. La investigación, realizada en el Laboratorio de Neurobiología del Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología, dirigida por el autor, está financiada por el Plan TCUE 2024-2027, aprobado mediante el acuerdo del 16 de septiembre de 2024, y ha sido seleccionada en el marco de un programa operativo cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) y la Junta de Castilla y León (067/230003 POC). CIBEROBN es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III, España.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Bello-Corral L, Seco-Calvo J, Celorrio San Miguel M, Garrosa E, Fernández-Lázaro D, Sánchez-Valdeón L. Evaluating the Link Between Cardiovascular Risk and Alzheimer's Disease: A Comprehensive Case-Control Study in Castilla y León, Spain. *Appl Sci*. 2025;15(6):3409.
2. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):344-81.
3. World Health Organization. Dementia: fact sheet [consultado 24/06/2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
4. Mudrazija S, Aranda MP, Gaskin DJ, Monroe S, Richard P. Economic Burden of Alzheimer Disease and Related Dementias by Race and Ethnicity, 2020 to 2060. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2513931.
5. Bello-Corral L, Seco-Calvo J, Molina Fresno A, González AI, Llorente A, Fernández-Lázaro D, et al. Prevalence of ApoE Alleles in a Spanish Population of Patients with a Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: An Observational Case-Control Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(12):1941.
6. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evidence-Based Integr Med*. 2020;25:2515690X20957225.
7. Fuentes P. Enfermedad de Alzheimer: una nota histórica. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2003;41(SUPPL. 2):9-12.
8. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32.
9. Alzheimer's Disease International. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2024;20(5):3708-821.
10. Sociedad Española de Neurología. Día Mundial del Alzheimer 2024 [consultado 24/06/2025]. Disponible en: Available at: <https://www.sen.es/>.
11. Seabury J, Weinstein J, Varma A, Rosero SJ, Engebrecht C, Arky A, et al. Patient- and Caregiver-Reported Impact of Symptoms in Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *Neurol Clin Pract*. 2025;15(1):e200418.
12. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):1-37.
13. Xu Y, Sun Z, Jonaitis E, Deming Y, Lu Q, Johnson SC, et al. Mid-to-Late Life Healthy Lifestyle Modifies Genetic Risk for Longitudinal Cognitive Aging among Asymptomatic Individuals. *medRxiv [Preprint]*. 2024;2024.05.26.24307953.
14. Khatoon S, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Levels of normal and abnormally phosphorylated tau in different cellular and regional compartments of Alzheimer disease and control brains. *FEBS Lett*. 1994;351(1):80-4.
15. Maschio C, Ni R. Amyloid and Tau Positron Emission Tomography Imaging in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:838034.
16. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. *Sci World J*. 2012;2012(1):756357.
17. Serra J. Microbiota intestinal. *Atención Primaria*. 2016;48(6):345-6.
18. Kelsen JR, Wu GD. The gut microbiota, environment and diseases of modern society. *Gut Microbes*. 2012;3(4):374-82.
19. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(3):147-54.
20. Yang J, Wu J, Li Y, Zhang Y, Cho WC, Ju X, et al. Gut bacteria formation and influencing factors. *FEMS Microbiol Ecol*. 202;97(4):fiab043.
21. Bajinka O, Tan Y, Abdelhalim KA, Özdemir G, Qiu X. Extrinsic factors influencing gut microbes, the immediate consequences and restoring eubiosis. *AMB Express*. 2020;10(1):130.
22. Aguilar-Lopez M, Dinsmoor AM, Ho TTB, Donovan SM. A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-33.
23. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, Patwardhan S, Wiedrick J, Lapidus J, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy ageing and predicts survival in humans. *Nat Metab*. 2021;3(2):274-86.
24. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLOS Biol*. 2007;5(7):e177.
25. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17.
26. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
27. Turrone F, Peano C, Pass DA, Foroni E, Severgnini M, Claesson MJ, et al. Diversity of Bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS One*. 2012 May 11;7(5):e36957. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0036957.

28. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans ADL. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol.* 2002;68(1):219-26. DOI:10.1128/AEM.68.1.219-226.2002.
29. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, De Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(Suppl 1):4586-91. DOI:10.1073/pnas.1000097107.
30. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* 2012;488(7410):178-84. DOI: 10.1038/NATURE11319.
31. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63. DOI: 10.1038/NATURE12820.
32. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, et al. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature.* 2013;499(7456):97-101. DOI: 10.1038/NATURE12347.
33. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070-5. DOI: 10.1073/pnas.0504978102.
34. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, Metabolites, and "Western-Lifestyle" Inflammatory Diseases. *Immunity.* 2014;40(6):833-42. DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2014.05.014.
35. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health benefits of the Mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):318-26. DOI: 10.1093/gerona/glx227.
36. King CH, Desai H, Sylvestry AC, LoTempio J, Ayanyan S, Carrie J, et al. Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222074. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0222074.
37. Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut microbiota: The brain peacekeeper. *Front Microbiol.* 2016;7:345. DOI: 10.3389/FMICB.2016.00345.
38. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol.* 2016;39(1):1-12. DOI: 10.1016/J.NEWMIC.2016.03.001.
39. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024-33. DOI: 10.1111/CMI.12308.
40. Kato LM, Kawamoto S, Maruya M, Fagarasan S. The role of the adaptive immune system in regulation of gut microbiota. *Immunol Rev.* 2014;260(1):67-75. DOI: 10.1111/IMR.12186.
41. Paul JK, Azmal M, Haque ASNB, Meem M, Talukder OF, Ghosh A. Unlocking the secrets of the human gut microbiota: Comprehensive review on its role in different diseases. *World J Gastroenterol.* 2025;31(5). DOI: 10.3748/WJG.V31.I5.
42. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24. DOI: 10.1007/S00394-017-1445-8.
43. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473-93. DOI: 10.1007/S00018-018-2943-4.
44. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 2004;28(4):405-40. DOI: 10.1016/J.FEMSRE.2004.02.002.
45. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol.* 2008;104(2):305-44. DOI: 10.1111/J.1365-2672.2007.03520.X.
46. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G, Crabtree J, Orvis J, Hall AB, et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature.* 2017;550(7674):61-6. DOI: 10.1038/NATURE23889.
47. Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021;70(6):1174-82. DOI: 10.1136/GUTJNL-2020-321071.
48. Wu G, Xu T, Zhao N, Lam YY, Ding X, Wei D, et al. A core microbiome signature as an indicator of health. *Cell.* 2024;187(23):6550-6565. DOI: 10.1016/J.CELL.2024.07.020.
49. Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):1-40. DOI: 10.1038/S41392-022-01136-9.
50. Zheng Y, Bonfili L, Wei T, Eleuteri AM. Understanding the Gut-Brain Axis and Its Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders. *Nutrients.* 2023;15(21):4631. DOI: 10.3390/NU15214631.
51. He Y, Wang K, Su N, Yuan C, Zhang N, Hu X, et al. Microbiota-gut-brain axis in health and neurological disease: Interactions between gut microbiota and the nervous system. *J Cell Mol Med.* 2024;28(18):3955-70. DOI: 10.1111/JCMM.18202.
52. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):1-53. DOI: 10.1038/S41392-024-01244-9.
53. Shekarabi A, Qureishy I, Puglisi CH, Dalseth M, Vuong HE. Host-microbe interactions: communication in the microbiota-gut-brain axis. *Curr Opin Microbiol.* 2024;80:101902. DOI: 10.1016/J.MIB.2024.101902.
54. Lu J, Synowiec S, Lu L, Yu Y, Bretherick T, Takada S, et al. Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice. *PLoS One.* 2018;13(8). DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0201829.
55. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3047-52. DOI: 10.1073/PNAS.1010529108.

56. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*. 2013;18(6):666-73. DOI: 10.1038/MP.2012.77.
57. Luczynski P, Neufeld KAMV, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a bubble: Using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(8):1-17. DOI: 10.1093/IJNP/PIW020.
58. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022;10(9):1903. DOI: 10.3390/MICROORGANISMS10091903.
59. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128-33. DOI: 10.1016/J.BRAINRES.2018.03.015.
60. Hsu YC, Huang YY, Tsai SY, Kuo YW, Lin JH, Ho HH, et al. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. *Nutrients*. 2024;16(1):1-18. DOI: 10.3390/NU16010117.
61. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2015;64(11):1744-54. DOI: 10.1136/GUTJNL-2014-307913.
62. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*. 2014;156(1-2):84-96. DOI: 10.1016/J.CELL.2013.12.016.
63. O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: Therapeutic implications. *Cell Rep Med*. 2025;6(3). DOI: 10.1016/J.XCRM.2025.100727.
64. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:25. DOI: 10.3389/FENDO.2020.00025.
65. Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Front Microbiol*. 2023;14. DOI: 10.3389/FMICB.2023.1166924.
66. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med*. 2022;73:439-53. DOI: 10.1146/ANNUREV-MED-042120-021640.
67. Chen C, Liao J, Xia Y, Liu X, Jones R, Haran J, et al. Gut microbiota regulate Alzheimer's disease pathologies and cognitive disorders via PUFA-associated neuroinflammation. *Gut*. 2022;71(11):2233-52. DOI: 10.1136/GUTJNL-2021-324617.
68. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, Zeng F, Gui L, et al. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(4):1337-46. DOI: 10.3233/JAD-180176.
69. Elkins M, Jain N, Tükel Ç. The menace within: bacterial amyloids as a trigger for autoimmune and neurodegenerative diseases. *Curr Opin Microbiol*. 2024;79. DOI: 10.1016/J.MIB.2024.102136.
70. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):48-60. DOI: 10.5056/JNM18134.
71. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol*. 2020;57(12):5026-43. DOI: 10.1007/S12035-020-02046-1.
72. Buawangpong N, Pinyopornpanish K, Siri-Angkul N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The role of trimethylamine-N-oxide in the development of Alzheimer's disease. *J Cell Physiol*. 2022;237(3):1661-85. DOI: 10.1002/JCP.30825.
73. Gao Q, Wang Y, Wang X, Fu S, Zhang X, Wang RT, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: A potential therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8642-63. DOI: 10.18632/AGING.102315.
74. Van Olst L, Roks SJM, Kamermans A, Verhaar BJH, Van der Geest AM, Muller M, et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2021;12. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.668242.
75. Kang JW, Vemuganti V, Kuehn JF, Ulland TK, Rey FE, Bendlin BB. Gut microbial metabolism in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurotherapeutics*. 2024;21(6). DOI: 10.1007/S13311-024-01350-5.
76. Liu JY, Tan CY, Luo L, Yin X. Gut microbiota may affect Alzheimer's disease through synaptic function mediated by CAMs pathway: A study combining Mendelian randomization and bioinformatics. *J Alzheimers Dis Rep*. 2025 Jan;9:1-14. DOI: 10.3233/ADR-230066.
77. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019;4(3):396-403. DOI: 10.1038/S41564-018-0307-3.
78. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021;13(6):2099. DOI: 10.3390/NU13062099.
79. Carello-Collar G, Bellaver B, Ferreira PCL, Ferrari-Souza JP, Ramos VG, Theriault J, et al. The GABAergic system in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2023;28(12):5025-36. DOI: 10.1038/S41380-022-01812-5.
80. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutr*. 2013;5(4):1417-35. DOI: 10.3390/NU5041417.

81. Wlodarska M, Willing B, Keeney KM, Menendez A, Bergstrom KS, Gill N, et al. Antibiotic treatment alters the colonic mucus layer and predisposes the host to exacerbated *Citrobacter rodentium*-induced colitis. *Infect Immun*. 2011;79(4):1536-45.
82. Chandrasekaran P, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Effects of Probiotics on Gut Microbiota: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11). DOI: 10.3390/ijms25116022.
83. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetizou M, Cogdill AP, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science*. 2021;374(6575):1632-40. DOI: 10.1126/science.aaz7015.
84. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
85. Santos DHM, Magnani AB. Evidence-Based Law: A New Approach to Legal Practice under the Scope of the Pragmatic Methodologies of Evidence-Based Medicine. *Beijing Law Rev*. 2024;15(03):1493-504. DOI: 10.4236/blr.2024.153087.
86. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M, et al. How to formulate research recommendations. *Br Med J*. 2006;333(7572):804-6. DOI: 10.1136/bmj.38970.651909.7C.
87. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010;8(1):18. DOI: 10.1186/1741-7015-8-18.
88. Law M, Stewart D, Letts L, Pollock N, Bosch JWM. Guidelines for critical review of qualitative studies. *McMaster Univ Occup Ther evidence-based Pr Res Gr*. 1998
89. Moseley AM, Elkins MR, Van der Wees PJ, Pinheiro MB. Using research to guide practice: The Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Braz J Phys Ther*. 2020;24(5):384-91.
90. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
91. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghpour 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;9:390.
92. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki 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. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00256.
93. Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, Etesam F, Djafarian K. Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Front Aging Neurosci*. 2022;14. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1032494.
94. 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(6):2569-75. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.027.
95. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
96. Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association workgroups. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-62. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
97. Prebiotics ISA for P and ISA for P and. Probióticos - Hoja informativa para profesionales de la salud [Internet] [consultado 29/05/2025]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-HealthProfessional/>.
98. Mitchell AJ, Mitchell AJ. The Mini-Mental State Examination (MMSE): An Update on Its Diagnostic Validity for Cognitive Disorders. En: *Cognitive Screening Instruments*. 2013. p. 15-46. DOI: 10.1007/978-1-4471-2452-8_2.
99. Katz S. Evaluación del autocuidado: actividades de la vida diaria, movilidad y actividades instrumentales de la vida diaria. *J Am Geriatr Soc*. 1983;31(12):721-7.
100. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166(10):1092-7.
101. Guarino A, Favieri F, Boncompagni I, Agostini F, Cantone M, Casagrande M. Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*. 2019;10:437. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00437.
102. Sánchez-Valdeón L, Bello-Corral L, Mayo-Isar A, Fernández-Lázaro D, Seco-Calvo J. Impact of discontinuing non-pharmacological interventions on cognitive impairment in dementia patients by COVID-19 lockdown. A pilot observational, longitudinal, retrospective study carried out in an adult day center in Spain during the COVID-19 pandemic. *Front Med*. 2023;10. DOI: 10.3389/fmed.2023.1168453.
103. Zhu G, Zhao J, Zhang H, Chen W, Wang G. Probiotics for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Foods*. 2021;10(7). DOI: 10.3390/foods10071601.
104. Tripathi S, Kaushik M, Dwivedi R, Tiwari P, Tripathi M, Dada R. The effect of probiotics on select cognitive domains in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis Rep*. 2024;8(1):1422-33. DOI: 10.3233/ADR-230122.

105. Akyuz E, Arulsamy A, Aslan FS, Sarisözen B, Guney B, Hekimoglu A, et al. An expanded narrative review of neurotransmitters on Alzheimer's disease: The role of therapeutic interventions on neurotransmission. *Mol Neurobiol*. 2024;62(2). DOI: 10.1007/s12035-023-03474-3.
106. Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, Ng CX, Chan HH, Yeow SH, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):1-53. DOI: 10.1038/s41392-024-01743-1.
107. Mombelli E, Lopizzo N, Marizzoni M, Mirabelli P, Luongo D, Salvatore M, et al. Effect of a probiotic administration on inflammatory profile and clinical features in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(S9):e042737. DOI: 10.1002/alz.042737.
108. Kim H, Kim JS, Kim YG, Jeong Y, Kim JE, Paek NS, et al. Antioxidant and probiotic properties of lactobacilli and bifidobacteria of human origins. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 2020;25(3):421-30. DOI: 10.1007/s12257-020-0147-x.
109. Ouanes S, Popp J. High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A review of the literature. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:43. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00043.
110. Dash UC, Bhol NK, Swain SK, Samal RR, Nayak PK, Raina V, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications. *Acta Pharm Sin B*. 2025;15(1):15-34. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.11.011.
111. Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, et al. Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients*. 2017;9(5). DOI: 10.3390/nu9050522.
112. Kleniewska P, Pawliczak R. The link between dysbiosis, inflammation, oxidative stress, and asthma—The role of probiotics, prebiotics, and antioxidants. *Nutrients*. 2025;17(1). DOI: 10.3390/nu17010163.
113. Martarelli D, Verdenelli MC, Scuri S, Cocchioni M, Silvi S, Cecchini C, et al. Effect of a probiotic intake on oxidant and antioxidant parameters in plasma of athletes during intense exercise training. *Curr Microbiol*. 2011;62(6):1689-96. DOI: 10.1007/s00284-011-9933-x.
114. Shen Q, Shang N, Li P. In vitro and in vivo antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* 01 isolated from centenarians. *Curr Microbiol*. 2011;62(4):1097-103. DOI: 10.1007/s00284-010-9746-7.
115. Bao Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Wang L, Dong X, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* P-8 on lipid metabolism in hyperlipidemic rat model. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2012;114(11):1230-6. DOI: 10.1002/ejlt.201100393.
116. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The impact of systemic inflammation on Alzheimer's disease pathology. *Front Immunol*. 2022;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.787862.
117. Smith JA, Das A, Ray SK, Banik NL. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*. 2012;87(1):10-20. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.10.004.
118. Obianwuna UE, Agbai Kalu N, Wang J, Zhang H, Qi G, Qiu K, et al. Recent trends on mitigative effect of probiotics on oxidative-stress-induced gut dysfunction in broilers under necrotic enteritis challenge: A review. *Antioxidants*. 2023;12(4). DOI: 10.3390/antiox12040874.
119. Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Rabail R, Aadil RM, Mielgo-Ayuso J, Radesca Fabiano K, et al. Is probiotics supplementation an appropriate strategy to modulate inflammation in physically active healthy adults or athletes? A systematic review. *Appl Sci*. 2023;13(6):3448. DOI: 10.3390/app13063448.
120. De Marco S, Sichetti M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, et al. Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018. DOI: 10.1155/2018/1756308.
121. Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body. *Front Immunol*. 2021;12:578386. DOI: 10.3389/fimmu.2021.578386.
122. Aparicio-Pascual D, Clemente-Suárez VJ, Tornero-Aguilera JF, Rubio-Zarapuz A. The effect of probiotic supplementation on cytokine modulation in athletes after a bout of exercise: A systematic review and meta-analysis. *Sport Med Open*. 2025;11(1):58. DOI: 10.1186/s40798-025-00860-7.
123. Romero-Ferreiro V, García-Fernández L, Biscaia JM, Romero C, González-Soltero R, De la Fuente M, et al. Effect of probiotics on C-reactive protein levels in schizophrenia: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2025;89:103126. DOI: 10.1016/j.ctim.2025.103126.
124. Bohlouli J, Namjoo I, Borzoo-Isfahani M, Hojjati Kermani MA, Balouch Zehi Z, Moravejolahkami AR. Effect of probiotics on oxidative stress and inflammatory status in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Heliyon*. 2021;7(1):e05925. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05925.
125. Lazou-Ahrén I, Björklund M, Molin G, Xu J, Önning G, Elmståhl S, et al. Probiotic-Reduced Inflammaging in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2024;1-11. DOI: 10.1007/s12602-024-10310-7.
126. Wang Y, Ai Z, Xing X, Fan Y, Zhang Y, Nan B, et al. The ameliorative effect of probiotics on diet-induced lipid metabolism disorders: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(11):3556-72. DOI: 10.1080/10408398.2023.2196336.
127. Jones ML, Martoni CJ, Parent M, Prakash S. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. *Br J Nutr*. 2012;107(10):1505-13. DOI: 10.1017/S0007114511005546.

128. Zarezadeh M, Musazadeh V, Faghfour AH, Roshanravan N, Dehghan P. Probiotics act as a potent intervention in improving lipid profile: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;63(2):145-58. DOI: 10.1080/10408398.2021.1883533.
129. Jia B, Zou Y, Han X, Bae JW, Jeon CO. Gut microbiome-mediated mechanisms for reducing cholesterol levels: implications for ameliorating cardiovascular disease. *Trends Microbiol*. 2023;31(1):76-91. DOI: 10.1016/j.tim.2022.10.008.
130. Wang G, Huang W, Xia Y, Xiong Z, Ai L. Cholesterol-lowering potentials of *Lactobacillus* strain overexpression of bile salt hydrolase on high cholesterol diet-induced hypercholesterolemic mice. *Food Funct*. 2019;10(3):1684-95. DOI: 10.1039/c8fo02181c.
131. Gao J, Mang Q, Sun Y, Xu G. Probiotic supplementation improves lipid metabolism disorders and immune suppression induced by high-fat diets in *Coilia nasus* liver. *Biology (Basel)*. 2025;14(4). DOI: 10.3390/biology14040293.
132. Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, Hemalatha R, Ramakrishna A, Sudarshan V, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition*. 2013;29(3):574-9. DOI: 10.1016/j.nut.2012.09.006.
133. Park S, Kang J, Choi S, Park H, Hwang E, Kang Y, et al. Cholesterol-lowering effect of *Lactobacillus rhamnosus* BFE5264 and its influence on the gut microbiome and propionate level in a murine model. *PLoS One*. 2018;13(8):e0203150. DOI: 10.1371/journal.pone.0203150.
134. Choi ID, Kim SH, Jeong JW, Lee DE, Huh CS, Hong SS, et al. Triglyceride-lowering effects of two probiotics, *Lactobacillus plantarum* KY1032 and *Lactobacillus curvatus* HY7601, in a rat model of high-fat diet-induced hypertriglyceridemia. *J Microbiol Biotechnol*. 2016;26(3):483-7. DOI: 10.4014/jmb.1512.12018.
135. Ren T, Zhu J, Zhu L, Cheng M. The combination of blueberry juice and probiotics ameliorate non-alcoholic steatohepatitis (NASH) by affecting SREBP-1c/PNPLA-3 pathway via PPAR- α . *Nutrients*. 2017;9(3). DOI: 10.3390/nu9030246.
136. Blanchard JW, Akay LA, Davila-Velderrain J, Von Maydell D, Mathys H, Davidson SM, et al. APOE4 impairs myelination via cholesterol dysregulation in oligodendrocytes. *Nature*. 2022;611(7937):769-79. DOI: 10.1038/s41586-022-05463-x.
137. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - Is this type 3 diabetes? *J Alzheimer's Dis*. 2005;7(1):63-80. DOI: 10.3233/JAD-2005-7107.
138. Ghasemi R, Dargahi L, Haeri A, Moosavi M, Mohamed Z, Ahmadiani A. Brain insulin dysregulation: Implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol*. 2013;47(3):1046-65. DOI: 10.1007/s12035-013-8404-z.
139. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1316-38. DOI: 10.1172/JCI59903.
140. Kasińska MA, Drzewoski J. Effectiveness of probiotics in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(11):803-13. DOI: 10.20452/pamw.3133.
141. Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. *Iran J Med Sci*. 2013;38(1):38-43.
142. Pegah A, Abbasi-Oshaghi E, Khodadadi I, Mirzaei F, Tayebinia H. Probiotic and resveratrol normalize GLP-1 levels and oxidative stress in the intestine of diabetic rats. *Metab Open*. 2021;10:100093. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100093.
143. Di Dio M, Calella P, Pelullo CP, Liguori F, Di Onofrio V, Gallè F, et al. Effects of Probiotic Supplementation on Sports Performance and Performance-Related Features in Athletes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2226. DOI: 10.3390/ijerph20032226.
144. Jarrett H, Medlin S, Morehen JC. The Role of the Gut Microbiome and Probiotics in Sports Performance: A Narrative Review Update. *Nutrients*. 2025;17(4):781. DOI: 10.3390/nu17040781.
145. Aykut MN, Erdoğan EN, Çelik MN, Gürbüz M. An Updated View of the Effect of Probiotic Supplement on Sports Performance: A Detailed Review. *Curr Nutr Rep*. 2024;13(2):251-63. DOI: 10.1007/s13668-024-00527-x.
146. Khedr EM, Omeran N, Karam-Allah Ramadan H, Ahmed GK, Abdelwarith AM. Alteration of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease and Their Relation to the Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2022;88(3):1103-14. DOI: 10.3233/JAD-220494.
147. Kumar A, Sivamaruthi BS, Dey S, Kumar Y, Malviya R, Prajapati BG, et al. Probiotics as modulators of gut-brain axis for cognitive development. *Front Pharmacol*. 2024;15:1385994. DOI: 10.3389/fphar.2024.1385994.
148. Su Y, Wang D, Liu N, Yang J, Sun R, Zhang Z. *Clostridium butyricum* improves cognitive dysfunction in ICV-STZ-induced Alzheimer's disease mice via suppressing TLR4 signaling pathway through the gut-brain axis. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286408. DOI: 10.1371/journal.pone.0286408.
149. Zhu X, Shen J, Feng S, Huang C, Wang H, Huo F, et al. *Akkermansia muciniphila*, which is enriched in the gut microbiota by metformin, improves cognitive function in aged mice by reducing the proinflammatory cytokine interleukin-6. *Microbiome*. 2023;11(1):105. DOI: 10.1186/s40168-023-01555-w.

150. Zhou Y, Wang Y, Quan M, Zhao H, Jia J. Gut Microbiota Changes and Their Correlation with Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2021;81(2):583-95. DOI: 10.3233/JAD-210236.
151. Yang J, Wang L, Liu H, Xu H, Liu F, Song H, et al. Dysregulation of Ruminococcaceae and Megamonas could be predictive markers for rapid progression of mild cognitive impairment. *Microb Pathog.* 2023;183:106272. DOI: 10.1016/j.micpath.2023.106272.
152. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, et al. A large, cross-sectional observational study of serum BDNF, cognitive function, and mild cognitive impairment in the elderly. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:69. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00069.
153. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(3):579-93. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.
154. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RCM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):257. DOI: 10.3390/ijms20020257.
155. Dehghani F, Abdollahi S, Shidfar F, Clark CCT, Soltani S. Probiotics supplementation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci.* 2023;26(10):942-52. DOI: 10.1080/1028415X.2022.2112007.
156. Ngoc APT, Zahoor A, Kim DG, Yang SH. Using Synbiotics as a Therapy to Protect Mental Health in Alzheimer's Disease. *J Microbiol Biotechnol.* 2024;34(9):1-10. DOI: 10.4014/jmb.2408.08012.
157. Molska M, Mruczyk K, Cisek-Woźniak A, Prokopowicz W, Szydełko P, Jakuszczyńska Z, et al. The Influence of Intestinal Microbiota on BDNF Levels. *Nutrients.* 2024;16(17):2891. DOI: 10.3390/nu16172891.
158. Handajani YS, Hengky A, Schröder-Butterfill E, Hogervorst E, Turana Y. Probiotic supplementation improved cognitive function in cognitively impaired and healthy older adults: a systematic review of recent trials. *Neurol Sci.* 2023;44(4):1163-9. DOI: 10.1007/s10072-022-06540-8.
159. Mendez MF. The Relationship Between Anxiety and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis Rep.* 2021;5(1):171-7. DOI: 10.3233/ADR-200264.
160. Ferrari S, Mulè S, Parini F, Galla R, Ruga S, Rosso G, et al. The influence of the gut-brain axis on anxiety and depression: A review of the literature on the use of probiotics. *J Tradit Complement Med.* 2024;14(3):237-55. DOI: 10.1016/j.jtcme.2024.01.007.
161. Mishra V, Yadav D, Solanki KS, Koul B, Song M. A Review on the Protective Effects of Probiotics against Alzheimer's Disease. *Biology.* 2024;13(1):8. DOI: 10.3390/biology13010008.

>>ANEXO I

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA		
Base de datos	Fórmulas de búsqueda	Registros identificados
Pubmed	"Alzheimer disease" AND "gastrointestinal microbiome" AND "neuroinflammation"	87
	"Alzheimer disease" AND "probiotics" OR "dietary supplements"	
Scielo	"Alzheimer disease" AND "probiotics" AND "microbiota"	73
	"Alzheimer Disease" AND "probiotics" AND "inflammation"	
WOS	"Alzheimer" OR "Alzheimer Disease" AND "probiotic*" OR "probiotics" AND "cognition" OR "memory" OR "cognition disorders"	93
	"Alzheimer disease" AND "probiotics" AND "dietary supplements" AND "clinical trial"	