

Nutrición Clínica en Medicina

Revista científica dedicada a la revisión de temas relevantes en el área de la Nutrición Clínica y la Alimentación

VOLUMEN XIX • N° 3 • 2025

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

Diego Fernández-Lázaro, Elena Jiménez-Callejo, Mario Longás, Ángela Molina Fresno, Ana M. Celorrio San Miguel y Daniel de Luis

Eficacia de los suplementos nutricionales orales en la enfermedad renal crónica avanzada

Víctor Cantín Lahoz, Carlos Moreno Gálvez, Lidia Olivar Gómez, Ana Ros Anadón y Alejandro Sanz Paris

Influencia de factores nutricionales en la incidencia y el pronóstico de la fractura de cadera

Luis Ignacio Navas Vela, Francisco José Sánchez-Torralvo y Gabriel Oliveira

Nutrición y diabetes mellitus tipo 3: implicaciones metabólicas y abordaje nutricional integral

Irene González Navarro, Andrés Jiménez Sánchez y Miriam Zambrano Mármol

www.nutricionclinicaenmedicina.com

ISSN 2255-1700

NUTRISENS 
Juntos, innovando en nutrición.

[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.

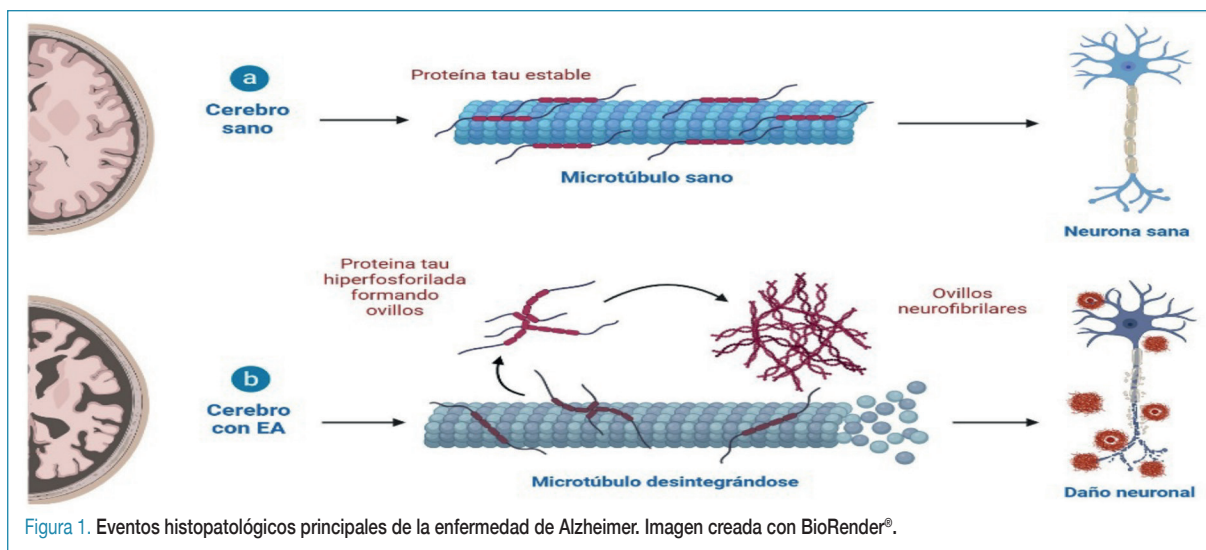
La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que representa el 80 % de las demencias en todo el mundo, especialmente en personas mayores de 60 años⁸. Según *Alzheimer's Disease International*, más de 55 millones de personas en todo el mundo viven con demencia, y la EA representa una proporción 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



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.

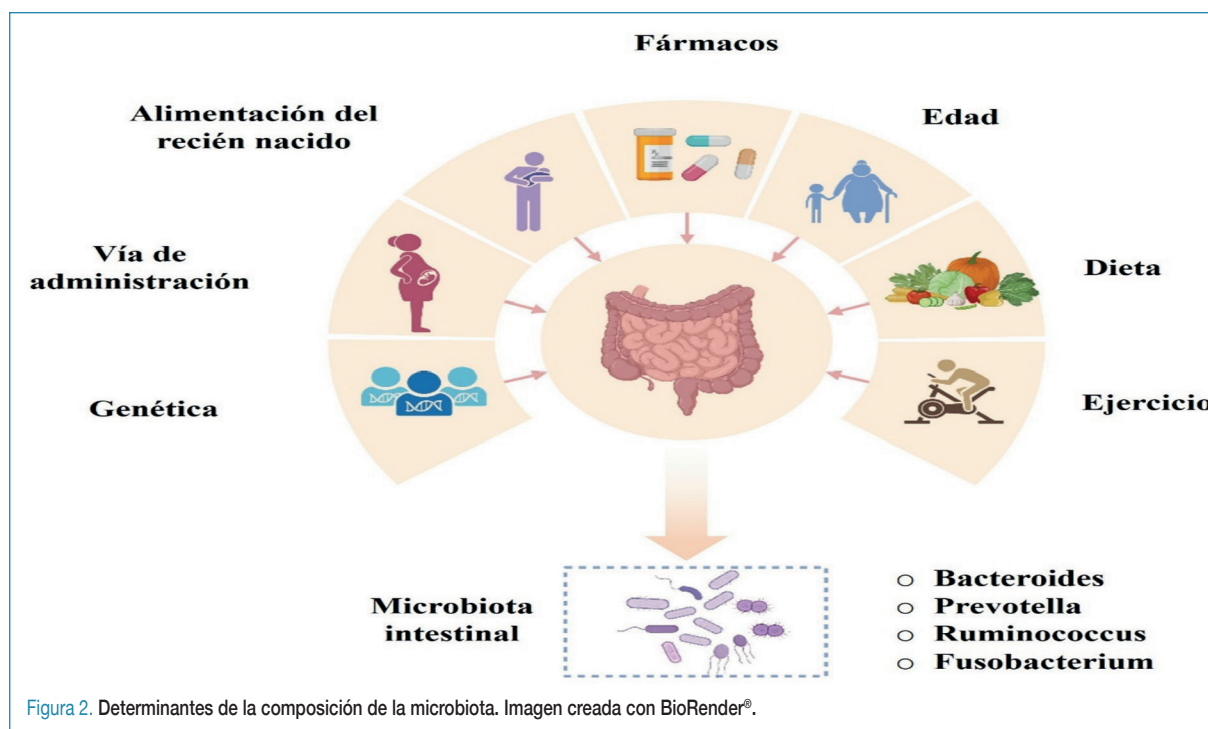
>> MICROBIOTA INTESTINAL

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.

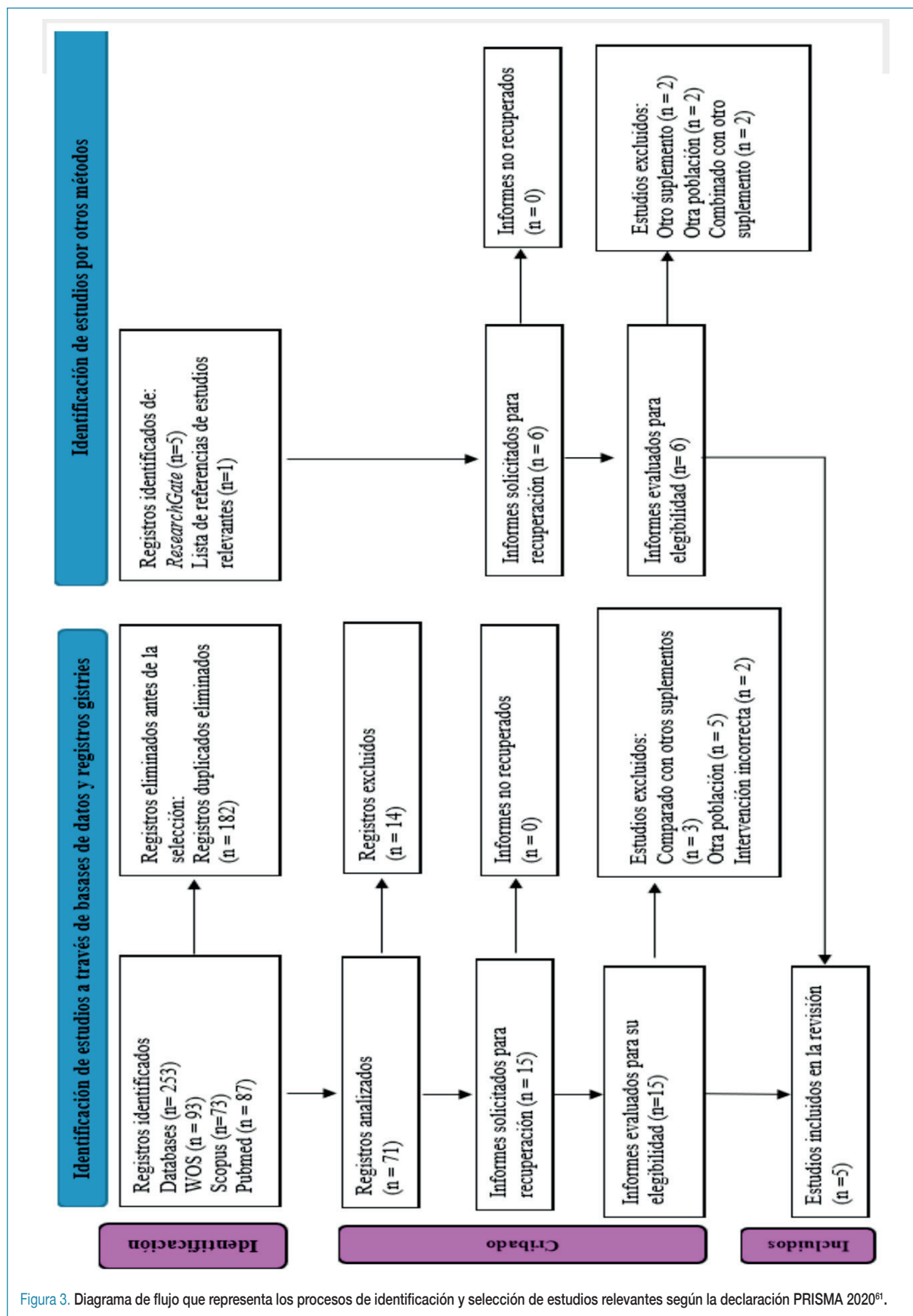


Figura 3. Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de estudios relevantes según la declaración PRISMA 2020⁶¹.

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.

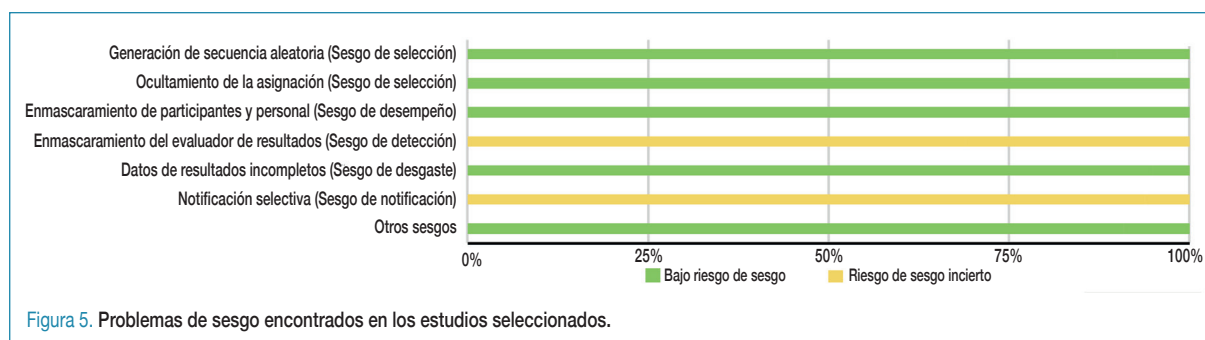
TABLA III. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS. PEDro⁶⁶

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-ADIRDA, 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 Gl 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 Inflamación hs-CRP	*↑ MMSE ↓ MDA ↔ TAC ↔ GSH ↔ NO *↓ hs-CRP ↓ HOMA-B ↑ QUICKI ↔ FPG
		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	Bioquímicos HOMA-B QUICKI FPG LDL HDL TG VLDL CT	↔ 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 ± 2,4 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 <i>et al.</i> , 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	↔ IL-8 ↔ TGF-β ↓ hs-CRP
		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	↑ TAC ↑ GSH ↔ MDA ↔ NO
		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	TNF-α TGF-β hs-CRP	↑ GSH ↔ MDA ↔ NO ↓ INS
			(Naturals Pharmaceutical Company; Coquitlam, Canadá)	Bioquímicos INS	↓ HOMA-IR ↓ LDL ↔ HDL
			Placebo: almidón 1 * cápsula vía oral	HOMA-IR LDL HDL	↔ HDL ↓ TG ↔ VLDL
			(Tak Gen Zist Pharmaceutical Company; Tehran, Irán)	TG VLDL	↔ QUICKI ↑ LDLR
		Retiradas (n = 11) Motivos personales: (GC1 n = 4, GC2 n = 4, GI = 3) 27 participantes GI 26 participantes GC 26 participantes GC2	12 semanas	QUICKI LDLR PPAR-γ	↑ PPAR-γ

♂: 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, 5.ª 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 Y M: 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, Duchampt 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"	

[r e v i s i ó n]

Eficacia de los suplementos nutricionales orales en la enfermedad renal crónica avanzada

Efficacy of oral nutritional supplements in advanced chronic kidney disease

Víctor Cantín Lahoz¹, Carlos Moreno Gálvez², Lidia Olivar Gómez², Ana Ros Anadón² y Alejandro Sanz Paris²

¹Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España

Cómo citar este trabajo

Cantín Lahoz V, Moreno Gálvez C, Olivar Gómez L, Ros Anadón A, Sanz Paris A. Eficacia de los suplementos nutricionales orales en la enfermedad renal crónica avanzada. Nutr Clin Med 2025;19(3):143-154

Palabras clave

Desnutrición, enfermedad renal crónica, diálisis, suplementos nutricionales orales.

>>RESUMEN

La prevalencia de desnutrición en los pacientes en hemodiálisis varía de un estudio a otro, pero suele ser entre el 20 y el 50 % de los pacientes. Existen varias recomendaciones nutricionales internacionales que se traducen, por una parte, en restricciones dietéticas e hídricas y, por otra, en el seguimiento cercano del estado nutricional para evitar la desnutrición. La mayoría de los pacientes no ingieren la cantidad de proteínas y calorías recomendadas por las guías internacionales, que son 25-35 kcal/kg/día de energía y 1-1,2 g/kg/día de proteínas. Cuando las recomendaciones dietéticas no son suficientes para conseguir aportar las calorías y proteínas necesarias, el uso de suplementos nutricionales orales (SON) es el siguiente paso para prevenir y/o tratar la desnutrición. Los resultados de los cuatro metaanálisis revisados parece que muestran un efecto muy favorable para el uso de SON en las personas con desnutrición e insuficiencia renal crónica. Las guías KDOQI de 2020 sugieren el uso de SON de prueba durante un mínimo de 3 meses para mejorar el estado nutricional si la ingesta de proteínas y energía no alcanza los requerimientos nutricionales. Además, el consumo de SON intradiálisis presenta una tendencia a disminuir el riesgo de mortalidad, sin observarse una relación con eventos adversos durante la diálisis como hipotensión o síntomas gastrointestinales.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 143-154

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0014

Correspondencia

Alejandro Sanz Paris
Email: asanzp@unizar.es

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Malnutrition, chronic kidney disease, dialysis, oral nutritional supplements.

<<ABSTRACT

The prevalence of malnutrition in hemodialysis patients varies from study to study, but it is usually between 20% and 50%. Several international nutritional recommendations exist, which translate into dietary and fluid restrictions, as well as close monitoring of nutritional status to prevent malnutrition. Most patients do not consume the amount of protein and calories recommended by international guidelines, which are 25–35 kcal/kg/day of energy and 1–1.2 g/kg/day of protein. When dietary recommendations are insufficient to provide the recommended calories and protein, the use of oral enteral nutrition supplements is the next step to prevent and/or treat malnutrition. The results of the four meta-analyses reviewed appear to show a very favourable effect for the use of oral enteral nutrition supplements in people with malnutrition and chronic kidney disease. The 2020 KDOQI guidelines suggest trial use of oral nutrition supplements (ONS) for a minimum of 3 months to improve nutritional status if protein and energy intake does not meet nutritional requirements. Furthermore, intradialytic oral enteral nutrition supplements use tends to decrease the risk of mortality, with no observed association with adverse events during dialysis such as hypotension or gastrointestinal symptoms.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 143-154

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0014

>>INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una situación clínica de origen heterogéneo, caracterizada por la presencia de una alteración estructural o funcional del riñón, que persiste durante más de 3 meses, con aumento de la albuminuria por encima de 30 mg/g y/o un filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1,73 m². La ERC constituye un importante problema de salud pública, con una prevalencia mundial estimada del 8-16 % de la población, lo que corresponde a unos quinientos millones de personas afectadas. En España¹, el estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España) observó una prevalencia del 15 %, mientras que el estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España) reportó una prevalencia del 9,2 %.

Desde el punto de vista nutricional, los pacientes en estadio terminal, especialmente aquellos en tratamiento con hemodiálisis (HD) periódica, presentan la mayor prevalencia de desnutrición y son, por ello, la población más estudiada. En estas personas se observa una pérdida progresiva de la masa muscular esquelética, hipoalbuminemia e inflamación crónica con un metabolismo proteico alterado². En 2008, la International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) definió este síndrome como desgaste proteico-energético o *protein-energy wasting* (PEW)³. La prevalencia

de PEW varía entre el 20 % y el 50 % según la herramienta diagnóstica empleada y las características de la población (edad, tiempo en diálisis, comorbilidad). El metaanálisis de Carrero *et al.* (2018) describió una prevalencia de entre el 28 % y el 54 % en pacientes en HD⁴.

La desnutrición en pacientes con HD se asocia a aumento de la frecuencia y duración de los ingresos hospitalarios, así como a una mayor mortalidad cardiovascular, mayor susceptibilidad a infecciones y dificultades para corregir los trastornos del metabolismo mineral y óseo^{5,6}.

La presencia de desnutrición cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 15 mL/min/1,73 m² es un criterio para el inicio de terapia renal sustitutiva. Una vez iniciada la HD, suele observarse una mejoría clínica global, incluidos los aspectos nutricionales, gracias a la corrección parcial de las alteraciones derivadas de la retención de toxinas urémicas⁷.

Existen diversas recomendaciones nutricionales internacionales⁸⁻¹² que incluyen recomendaciones nutricionales específicas para pacientes con ERC. Estas recomendaciones combinan, por un lado, restricciones dietéticas e hídricas individualizadas y, por otro, un seguimiento estrecho del estado nutricional para prevenir la desnutrición. En todas ellas, el aporte calórico recomendado para pacientes con ERC se sitúa entre 25-35

kcal/kg/día, con el objetivo de prevenir la desnutrición y compensar el catabolismo. Este rango debe ajustarse en función de la edad, el sexo, el peso inicial, la actividad física y las comorbilidades. Respecto al peso en estos pacientes con retención de líquidos, se ha utilizado el peso real, así como el peso ideal (peso para un índice de masa corporal [IMC] de 23 kg/m²), peso ajustado (0,33 por la diferencia entre el peso real y el peso ideal) e incluso el peso seco.

Las recomendaciones en el aporte de grasas más frecuentes para el paciente con ERC son las propias de la población general o de la enfermedad de base. En el caso de que se asocie dislipemia, en general se siguen los de la American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) y National Cholesterol Education Program Therapeutic Lifestyle Changes (NCEP TLC)^{13,14}, que consisten en una ingesta de 25-35 % del aporte calórico diario total repartido en el 20 % para ácidos grasos monoinsaturados y 10 % poliinsaturados, con restricción de ácidos grasos saturados a menos del 7-10 %.

La guía KDOQI 2020¹⁰, además, recomienda suplementar omega 3 para reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos y LDL colesterol con aumento de HDL colesterol a dosis de 1,3-4 g/día en grado de sugerencia en los pacientes con ERC en grado 5 tanto en HD como diálisis peritoneal (DP) o a dosis de 2 g/día en ERC grados 3-5, pero no recomienda suplementar rutinariamente con omega 3.

Respecto al aporte de hidratos de carbono, se recomienda priorizar los hidratos de carbono complejos y altos en fibra. El consumo adecuado de fibra ofrece múltiples beneficios para la salud, como el aumento del volumen de heces, con reducción del estreñimiento, favorece una microbiota beneficiosa, con mejoría de la barrera intestinal y la disminución de la inflamación y oxidación, así como la disminución de la producción de toxinas urémicas y del riesgo cardiovascular. La mayoría de las personas con ERC consumen menos fibra de la recomendada, debido a la tradicional restricción de potasio en la dieta, si bien las guías KDOQI recientes subrayan que la restricción de potasio debe ser menos rígida y más individualizada, buscando mantener la normopotasemia más que limitar universalmente los alimentos ricos en potasio.

La elección de los hidratos de carbono complejos se debe a la resistencia a la insulina asociada o incluso a la existencia de diabetes *mellitus* franca. La Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹⁵ establece que no existe un porcentaje ideal de macronutrientes universal para personas con diabetes, y que la distribución debe individualizarse, atendiendo a los requerimientos calóricos y objetivos metabólicos de cada paciente.

Una mención importante merecen las recomendaciones nutricionales de ingesta de proteínas. La restricción proteica como estrategia dietética en el paciente con ERC pone en riesgo el estado nutricional en estos pacientes, con un mayor riesgo de desarrollar PEW. En las personas con ERC en tratamiento sustitutivo con diálisis existe un aumento de los requerimientos proteicos y claramente no está indicada su restricción en los pacientes en diálisis. En 2024, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)¹¹ emitió unas recomendaciones nutricionales para pacientes hospitalizados con enfermedad renal aguda o crónica. En esta guía clínica, en la recomendación 39 insiste en la no reducción del aporte de proteínas con el objetivo de evitar o retrasar la terapia sustitutiva en el enfermo renal crónico, en especial en los pacientes críticos con fallo renal agudo o fallo renal agudo en el contexto de ERC.

En su recomendación número 38 puntualiza el aporte de proteínas en diferentes situaciones:

- En personas hospitalizadas con ERC sin un proceso agudo o enfermedad crítica, aportar 0,6-0,8 g/kg de peso y día.
- En personas hospitalizadas con ERC y un fallo renal en tratamiento sustitutivo convencional intermitente sin un proceso agudo o enfermedad crítica, aportar >1,2 g/kg de peso y día.
- En pacientes hospitalizados con fallo renal agudo, en el contexto de ERC, sin un proceso agudo o enfermedad crítica, aportar 0,8-1,0 g/kg de peso y día.
- En pacientes hospitalizados con fallo renal agudo, en el contexto de ERC, con un proceso agudo o enfermedad crítica, empezar con 1,0 g/kg de peso y día y subir gradualmente a 1,3 g/kg de peso y día.

- En pacientes críticos con fallo renal agudo, en el contexto de ERC o con ERC y un fallo renal en tratamiento sustitutivo convencional intermitente, aportar 1,3-1,5 g/kg de peso y día.
- En pacientes críticos con fallo renal agudo, en el contexto de ERC o con ERC y un fallo renal en tratamiento sustitutivo convencional, aportar 1,5-1,7 g/kg de peso y día.

Las guías KDOQI de 2020 sobre desnutrición y ERC¹⁰ recomiendan realizar una valoración nutricional completa en pacientes con ERC en estadio G3 al menos una vez al año, y cada seis meses en estadios G4-G5.

Tradicionalmente, los niveles séricos de albúmina se han utilizado como marcadores de desnutrición y como criterios diagnósticos de PEW². Además, la albúmina sérica es un predictor robusto de mortalidad en diálisis. Mutsert *et al.*¹⁶ observaron que una disminución de 1 g/dL de albúmina sérica se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes en HD del 47 % y del 38 % en pacientes en DP. De forma similar, Araujo *et al.*¹⁷ observaron que niveles de albúmina sérica justo por debajo de la normalidad (<3,5 g/dL) se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes en HD de más de 10 años de evolución. Las guías KDOQI de 2020¹⁰ indican que la albúmina puede utilizarse como predictor de hospitalización y mortalidad en adultos sometidos a HD.

El IMC es un parámetro antropométrico clásico. En la mayoría de los estudios, los pacientes en HD con bajo peso presentan un alto riesgo de mortalidad, mientras que es menor en los pacientes con obesidad y sobrepeso (paradoja de la obesidad), aunque se han publicado resultados dispares en pacientes en DP¹⁸. Las guías KDOQI 2020¹⁰ indican que un IMC bajo se puede usar como predictor de mayor mortalidad en pacientes con DP, mientras que en los pacientes en HD, un IMC alto se asocia con una evolución más favorable.

El metaanálisis de Liu *et al.*¹⁹ de 2023 consigue demostrar que el uso de suplementos nutricionales orales (SON) mejora el IMC, mientras que en el metaanálisis de Mah *et al.*²⁰ no encuentran diferencias significativas. La razón de esta discordancia es que Mah *et al.* solo recogen SON basados en proteínas, mientras que Liu *et al.* de 2023 también

recoge estudios con SON mixtos. Además, Liu *et al.* en 2023 aporta cinco estudios más.

La fuerza de agarre de la mano se ha usado como indicador sencillo de la capacidad funcional del paciente. Se ha reportado su asociación con mortalidad tanto en pacientes en HD como en DP. El metaanálisis de Liu *et al.* de 2023 presenta como novedad que el uso de SON en pacientes en HD puede mejorarla significativamente, lo que indicaría una mejora de su capacidad funcional¹⁹.

Respecto a las herramientas integradas, las guías KDOQI 2020¹⁰ y KDIGO 2024⁶ recomiendan la utilización de las escalas *Subjective Global Assessment* (SGA), con nivel de evidencia 1B, *Malnutrition Inflammation Score* (MIS), con nivel de evidencia 2C, y *Mini Nutritional Assessment* (MNA).

También se puede utilizar el diagnóstico de desnutrición según la definición de PEW, que incluye:

1. Encuesta dietética:

- Ingesta proteica medida por la tasa de catabolismo proteico <0,8 g/kg/día en diálisis o <0,6 g/kg/día en personas con ERC estadios 2-5.
- Ingesta calórica <25 kcal/kg/día durante al menos 2 meses.

2. Laboratorio:

- Albúmina sérica <3,8 g/dL (determinación por verde bromocresol).
- Prealbúmina <30 mg/dL (únicamente para pacientes en diálisis).
- Colesterol sérico <100 mg/dL.

3. Antropometría:

- Índice de masa corporal <23 kg/m² (excepto en algunas áreas geográficas).
- Pérdida de peso no intencionada de >5 % del peso en 3 meses o >10 % en 6 meses.
- Disminución del área muscular del brazo >10 % en relación con el percentil 50 de la población de referencia.

4. Composición corporal:

- Grasa corporal <10 % de la masa corporal.
- Pérdida de la masa muscular de >5 % en 3 meses o >10 % en 6 meses.

En la práctica clínica actual, la valoración morfofuncional se está consolidando como enfoque central. Este modelo desplaza el protagonismo del IMC hacia un análisis más preciso de la composición corporal y la funcionalidad, integrando técnicas de composición corporal como la tomografía computarizada, la bioimpedancia vectorial o la ecografía muscular, junto con medidas funcionales como la determinación de la fuerza de agarre de la mano o la prueba de velocidad de la marcha o del equilibrio.

Este enfoque integra la cantidad y calidad de la masa muscular con el desempeño funcional, siguiendo el marco conceptual de la sarcopenia²¹. Rosenberg acuñó el término en 1989 para describir la pérdida crónica de masa muscular (atrofia) asociada a disminución de fuerza (dinapenia). La presencia de disfunción física es indispensable para diagnosticar sarcopenia. Su importancia clínica radica en su fuerte asociación con morbilidad y disminución de la calidad de vida²².

Las personas con desnutrición presentan un mayor riesgo de sarcopenia, ya que el desequilibrio entre ingesta y gasto calórico en general, y proteico en particular, se traduce en un deficiente aporte de los requerimientos nutricionales necesarios para mantener la homeostasis muscular. En ERC, este riesgo se ve potenciado por la inflamación crónica, exacerbada por la propia HD²³.

ESPEN⁹ recomienda la determinación tanto de la cantidad muscular (atrofia muscular), como de la calidad muscular por su infiltración grasa (mioesteatosis). La definición de malnutrición según los criterios de la Iniciativa Global de Liderazgo en Desnutrición (GLIM en inglés) también incluye la valoración muscular dentro de sus criterios fenotípicos²⁴. Además, cuando esté disponible, las guías ESPEN 2024 recomiendan utilizar la calorimetría indirecta para estimar los requerimientos calóricos, al ser el método más preciso para calcular el gasto energético en reposo en pacientes hospitalizados con ERC o con fallo renal agudo.

>> SOPORTE NUTRICIONAL: SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES

Las alternativas de soporte nutricional abarcan desde la adaptación de texturas y la educación dietética hasta la nutrición enteral oral, la nutrición enteral por sonda y la nutrición parenteral. En pacientes con enfermedad renal, se prioriza siempre la vía oral frente a la parenteral, siendo los SON la estrategia más utilizada.

La mayoría de los pacientes con ERC no alcanzan las recomendaciones internacionales de ingesta, situadas en 25-35 kcal/kg/día de energía y 1-1,2 g/kg/día de proteínas¹⁰.

Cuando las recomendaciones dietéticas no son suficientes para conseguir aportar las calorías y proteínas recomendadas, el uso de SON es el siguiente paso para prevenir o tratar la desnutrición. Estudios observacionales han mostrado que su consumo mejora parámetros nutricionales como la albúmina sérica y ciertas medidas antropométricas en pacientes en HD²⁵. Algunos trabajos también sugieren una mejor evolución clínica²⁶ y reducciones en hospitalizaciones y mortalidad en estudios retrospectivos²⁷.

La primera revisión la presentan Ikizler *et al.*²⁸ en el consenso de la ISRNM 2013, en el que revisaban la bibliografía desde 1980 a 2009 recogiendo 10 estudios. Concluyó que la respuesta nutricional se relaciona directamente con la gravedad de la malnutrición y con la cantidad de nutrientes aportados. Además, la respuesta inflamatoria sistémica subyacente no obstaculiza los efectos beneficiosos de la suplementación nutricional. Respecto a la vía de administración de la suplementación nutricional, ya sea oral o parenteral, no parece tener efecto significativo en la respuesta al tratamiento, siempre que se proporcionen cantidades adecuadas de proteínas y calorías. Por último, consideran que los marcadores nutricionales como la albúmina sérica y la prealbúmina pueden utilizarse como marcadores no solo del estado nutricional, sino también de hospitalización, resultados cardiovasculares y supervivencia.

El primer metaanálisis de 15 artículos lo publican Liu *et al.*²⁹ con una revisión hasta julio de 2018, en el que concluyen que los SON mejoran significativamente los niveles de albúmina plasmática y

el IMC, sin variar significativamente los niveles plasmáticos de potasio y fósforo. Estos autores incluyeron muchos estudios aleatorizados, pero con muestras muy pequeñas y de baja calidad. Además, presentaban una considerable heterogeneidad, por lo que este metaanálisis concluye que la evidencia es de baja calidad.

En 2019, el Grupo Andaluz de Revisión e Investigación en Nutrición (GARIN)¹² evaluó 60 estudios hasta febrero de 2018. Sus recomendaciones sugieren el uso de SON cuando no se alcanzan los requerimientos nutricionales, tanto en pacientes en HD como en ERC avanzada, pese a la baja calidad de la evidencia sobre resultados clínicos duros. También recomiendan considerar los SON durante la sesión de HD en pacientes desnutridos.

Otro metaanálisis posterior con metodología Cochrane Library publicado por Mah *et al.* en 2020²⁰, que recoge 22 estudios con 1278 pacientes hasta diciembre de 2019, concluyó que los SON basados en proteínas pueden mejorar eficazmente el estado nutricional en aspectos como los niveles plasmáticos de albúmina y prealbúmina en pacientes en HD, aunque con alta heterogeneidad entre los estudios. En este metaanálisis no consiguen encontrar mejoría estadísticamente significativa con la toma de SON de peso, pliegue cutáneo tricipital, circunferencia muscular del brazo o masa muscular. Aunque coincide con las anteriores revisiones en que no empeora significativamente los niveles plasmáticos de potasio y fósforo. Además, observa que no hay intolerancia digestiva a su toma de forma estadísticamente significativa, y su impacto en resultados clínicos significativos como la mortalidad continúa siendo incierto.

En 2023 Liu *et al.*¹⁹ publicaron su segundo metaanálisis con 22 estudios aleatorizados, de los cuales 16 ya estaban en su primer metaanálisis y 6 nuevos ensayos aleatorizados más, uno de ellos con una muestra considerable de 240 pacientes, de los que se recogen 5 estudios en DP y 17 en HD. En este metaanálisis, el efecto de los SON sobre la albuminemia se estudió desde diferentes subgrupos: mejoró significativamente en los pacientes en HD, pero no en DP. También mejoró en los estudios con intervención corta (menos de 6 meses), y en los que no se administró durante la sesión de HD. Por otra parte, encuentra mejoría tanto en los que el SON solo aportaba proteí-

nas y/o aminoácidos, como en los que el SON aportaba todos los nutrientes. Llama la atención que los niveles de albuminemia se asocian en los estudios epidemiológicos con el riesgo de mortalidad, pero la mejoría de los niveles de albúmina con SON no incide en una disminución de la mortalidad. Esto puede ser debido a la alta heterogeneidad de los estudios recogidos en los tres metaanálisis. Existen múltiples factores que pueden incidir en los resultados, como tipo de diálisis, tipo de SON, estado nutricional y edad del paciente y sus comorbilidades, duración de la intervención nutricional, cumplimiento, momento de la suplementación, etc. Los efectos de los SON sobre el IMC fueron significativos, con un incremento de 0,30 kg/m² en 14 estudios, pero en los 7 estudios que se valoró la masa muscular se encontró incremento que no fue estadísticamente significativo, 0,11 kg. Resultados sobre la fuerza de agarre de la mano aparecen en 5 estudios con un incremento estadísticamente significativo de 0,96 kg, mientras que la mejoría del ángulo de fase medido por impedancia no alcanzó significación estadística con 0,15°. Los niveles plasmáticos de proteína C reactiva solo se valoraron en 3 estudios, con una disminución de 0,16 mg/L, que no alcanza significación estadística.

Como se ha comentado, uno de los argumentos en contra del uso de SON es su posible efecto deletéreo sobre los electrolitos plasmáticos. En el metaanálisis de Liu *et al.* de 2023, se presentan 10 estudios que valoran los niveles séricos de fósforo y 7 estudios de potasio, sin observar influencia significativa en ambos (-0,20 mg/dL de fósforo y 0,03 mmol/L de potasio).

Un estudio más exhaustivo de este tema nos muestra que de los estudios que valoran el efecto de los SON sobre los niveles de fósforo en plasma, solo en dos se observan cambios significativamente diferentes entre el grupo con SON y el grupo control.

Otro metaanálisis de 2023 publicado por Ren *et al.*³⁰, también recoge 22 estudios multicéntricos, 16 en HD y solo 4 en DP. Coincide con el metaanálisis de Liu *et al.* de 2023 en observar una mejora de los niveles de albuminemia (+1,44 g/L) e IMC (+0,35 kg/m²), además de no encontrar variaciones significativas en los electrolitos. Por otra parte, observa una mejoría en la proteína C reactiva (PCR) (-0,07 g/kg/dL) y en MIS

(-2,75). Pero no observa efectos estadísticamente significativos en prealbúmina, hemoglobina, circunferencia muscular del brazo, ni en la composición corporal (masa grasa o masa muscular) y calidad de diálisis medida por Kt/V.

Ren *et al.* también realizan un estudio por subgrupos, observando que la mejoría en albuminemia, IMC y MIS tras el uso de SON fue significativa solo en tratamientos cortos de menos de 3 meses y en pacientes en HD, pero no en tratamientos largos ni en pacientes en DP.

Los resultados de estos cuatro metaanálisis^{19,20,28-30} parece que muestran un efecto nutricional consistentemente favorable del uso de SON en las personas con ERC y desnutrición. Las guías KDOQI de 2020 recomiendan realizar una prueba terapéutica de SON durante un mínimo de 3 meses cuando no se alcanzan los requerimientos de energía y proteínas¹⁰. Sin embargo, no existe consenso en el tipo, momento de inicio o duración óptima de la suplementación en pacientes en HD.

>>SOPORTE NUTRICIONAL: SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES INTRADIÁLISIS

La administración de SON durante la sesión de HD de forma individualizada ajustando el tipo, cantidad y momento de administración, constituye una alternativa anabólica adecuada. Sus efectos persisten incluso tras la sesión de HD, son fisiológicamente efectivos, asequibles y pueden ayudar a aportar las necesidades nutricionales de estos pacientes¹⁰. La suplementación intradiálisis realizada durante las sesiones semanales de HD puede aportar un suplemento adicional estimado de 7-10 kcal/kg/día de energía y 0,3-0,4 g/kg/día de proteínas.

A pesar de las ventajas clínicas del aporte de SON, su uso durante la sesión de HD no está ampliamente utilizado en todos los centros por la posibilidad de asociarse a algunos efectos secundarios como hipotensión intradiálisis, disminución de la eficiencia de la diálisis, síntomas gastrointestinales (náuseas, malestar o dolor abdominal), riesgo de aspiración o atragantamientos y, finalmente, por preocupaciones políticas o logísticas (según el país o proveedor de los servicios)³¹.

En 2023 se publicó un metaanálisis³² con 10 estudios que analiza el efecto de SON cuando se administra durante la sesión de diálisis sobre la mortalidad, calidad de vida, efectos adversos y apetito. Los SON que estudia pueden ser tanto sólidos (comidas o galletas) como líquidos con cualquier contenido en macro y micronutrientes.

Respecto a la mortalidad, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque observaron una tendencia a un efecto protector en pacientes con HD crónica e hipoalbuminemia.

La calidad de vida³³ es un aspecto poco valorado, a pesar de ser un objetivo prioritario de los pacientes. Los autores observan una mejoría estadísticamente significativa en el dominio del dolor corporal y percepción personal de salud, de forma que el 70 % de los pacientes están interesados en recibir soporte nutricional durante la diálisis. La capacidad funcional está íntimamente ligada con la calidad de vida, y en este metaanálisis observan mejoría de la fuerza de agarre. También encontraron mejoría en la velocidad de la marcha, pero de escasa intensidad. Estos efectos sobre la capacidad funcional se han observado incluso en pacientes que no realizaban ejercicio físico durante la HD³⁴.

Entre las barreras para su implementación destaca el temor a la hipotensión intradiálisis, aunque los datos disponibles no son concluyentes³⁵. Asimismo, la osmolaridad de los SON se ha asociado teóricamente a síntomas gastrointestinales; sin embargo, en los estudios revisados, estos episodios (náuseas, diarrea, dolor abdominal) fueron poco frecuentes y rara vez requirieron suspender la suplementación³⁶.

Para minimizar riesgos y optimizar el beneficio nutricional, se recomienda que los pacientes coman en posición erguida y que elijan alimentos seguros, fáciles de manejar y compatibles con la dieta renal. Se deben priorizar alimentos ricos en proteínas y con bajo contenido en fósforo, evitando comidas voluminosas, ricas en hidratos de carbono simples o muy calientes, dado su posible efecto hipotensor. Asimismo, se aconseja seleccionar alimentos que no incrementen la sed, no requieran preparación en el centro y no aumenten el riesgo de atragantamiento o molestias digestivas. Los pacientes deben tomar

el quelante de fósforo junto con la ingesta y procurar mantener una pauta de consumo regular entre sesiones³⁶⁻³⁹.

En la [tabla I](#) se resumen los resultados de los cuatro metaanálisis sobre la eficacia de los SON

en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se observa que la mejoría de albuminemia es una constante en todos los estudios^{19,20,28-30}. Su significación clínica ha decaído en los últimos años por ser un reactante de fase aguda, además de un marcador nutricional, pero sigue siendo un

TABLA I. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DE LOS METAANÁLISIS

	Liu 2018	Mah 2020	Liu 2023	Ren 2023
Albuminemia	+	+	+	+
	(Mejora en 14 estudios)	(Mejora en 16 estudios)	(Mejora en 20 estudios)	(Mejora en 23 estudios)
Prealbuminemia	SC	+	SC	=
		(Mejora en 4 estudios)		(NO mejora en 6 estudios)
PCR	SC	SC	+	+
			(Mejora en 4 estudios)	(Mejora en 11 estudios)
IL-6	SC	SC	SC	+
				(Mejora en 6 estudios)
Potasemia	=	=	=	SC
	(NO empeora en 7 estudios)	(NO empeora en 7 estudios)	(NO empeora en 7 estudios)	
Fosfatemia	=	=	=	SC
	(NO empeora en 5 estudios)	(NO empeora en 7 estudios)	(NO empeora en 10 estudios)	
Peso	SC	=	SC	SC
		(NO mejora en 8 estudios)		
IMC	+	SC	+	+
	(Mejora en 9 estudios)		(Mejora en 15 estudios)	(Mejora en 17 estudios)
MAMC	SC	+	SC	=
		(Mejora en 4 estudios)		(NO mejora en 5 estudios)
PCT	SC	=	SC	SC
		(NO mejora en 6 estudios)		
Masa grasa	SC	SC	SC	=
				(NO mejora en 6 estudios)
Masa muscular	SC	=	=	=
		(NO mejora en 5 estudios)	(NO mejora en 7 estudios)	(NO mejora en 8 estudios)
Fuerza de agarre mano	SC	SC	+	SC
			(Mejora en 5 estudios)	
Ángulo de fase	SC	SC	+	SC
			(Mejora en 3 estudios)	
MIS	SC	SC	SC	+
				(Mejora en 7 estudios)

+: cuando el resultado es beneficioso; =: cuando varía; IL-6: interleucina 6 en plasma; IMC: índice de masa corporal; MAMC: circunferencia muscular del brazo; MIS: *Malnutrition Inflammation Score*; PCT: pliegue cutáneo tricipital; PCR: proteína C reactiva en plasma; SC: sin cambios.

marcador fundamental de morbilidad. Los resultados en prealbuminemia son contradictorios entre el metaanálisis de Mah *et al.*²⁰ y el de Ren *et al.*³⁰. Esto puede deberse a que la vida media de la prealbúmina en plasma es muy corta y, por tanto, los resultados en diferentes estudios son en ocasiones muy variables. Los niveles de reactantes de fase aguda como PCR e interleucina 6 (IL-6) mejoran en los dos metaanálisis que los estudian^{19,30}. Estos resultados estarían en concordancia con la mejoría de la albuminemia y el MIS. Respecto a la antropometría, llama la atención que no mejora el peso en el metaanálisis de Mah *et al.*²⁰, pero sí mejora el IMC en el resto de metaanálisis. La masa muscular medida por circunferencia muscular del brazo mejora en el metaanálisis de Mah *et al.*²⁰, pero no mejora en el de Ren *et al.*³⁰. Lo que concuerda es la ausencia de eficacia en mejorar la masa muscular medida por impedancia. Por contra, mejora el ángulo de fase y la fuerza de agarre de la mano, que serían unos indicadores de capacidad funcional.

>>CONCLUSIONES

Los hallazgos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis refuerzan el papel de los SON como una intervención eficaz, accesible y segura para mejorar la ingesta proteico-energética en pacientes en HD, especialmente en aquellos con riesgo de desnutrición o PEW. En este contexto, la administración de SON, tanto en domicilio como de forma intradiálítica, debe considerarse una herramienta terapéutica con utilidad demostrada para optimizar marcadores nutricionales, favorecer la estabilidad metabólica y contribuir a la preservación de la masa muscular y la funcionalidad. En la práctica asistencial, los resultados apoyan la necesidad de detectar precozmente el riesgo nutricional mediante herramientas validadas, prescribir el uso de SON de forma individualizada ajustando tipo, cantidad y momento de administración según las necesidades reales en las sesiones de HD y, por último, integrar los SON en un plan de soporte nutricional multimodal que incluya educación dietética, monitorización periódica y participación activa de dietistas o nutricionistas.

El uso de SON de forma consistente mejora los niveles de albúmina plasmática, además de los reactantes de fase aguda como PCR e IL-6. En

cambio, los resultados sobre prealbúmina plasmática son contradictorios. Esta mejoría podría tener su importancia clínica, porque se ha observado una disminución de la mortalidad asociada a la toma de SON intradiálisis en pacientes con desnutrición e hipoalbuminemia. También se ha encontrado una mejoría significativa de la capacidad funcional asociada a la toma de SON durante la HD independiente del ejercicio. Se ha observado mejoría del ángulo de fase, fuerza de agarre de la mano y test de la marcha.

El punto negativo de esta revisión es que no se ha podido demostrar una mejoría de la composición corporal, tanto de la masa muscular como de la grasa. Posiblemente, el efecto sea evidente en marcadores de vida media como albuminemia y fuerza muscular, mientras que los cambios de la composición corporal requieran más tiempo del que se evalúa en la mayoría de los estudios. Respecto a los posibles efectos secundarios de usar SON en estos pacientes, no se observa aumento de los niveles plasmáticos de potasio y fósforo, y tampoco presentan una relación con eventos adversos durante la diálisis como hipotensión o síntomas gastrointestinales.

Por último, se necesitan estudios de mayor calidad metodológica que permitan confirmar el impacto real de los SON en resultados clínicos relevantes como ensayos clínicos aleatorizados, estandarizar las intervenciones analizando el efecto según el tipo de diálisis, estado nutricional basal e inflamación crónica, profundizando en el uso de SON intradiálisis y su relación con la calidad de vida y adherencia incluyendo resultados centrados en el paciente como el apetito, fuerza y bienestar.

Fuentes de financiación

Ninguna ayuda económica ha sido percibida para la realización o publicación del presente artículo.

Conflictos de intereses

Los autores del presente artículo manifiestan la ausencia de conflictos de intereses relacionados con él.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, De la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología (Engl Ed)*. 2018;38(6):606-15. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.04.004.
2. Oliveira EA, Zheng R, Carter CE, Mak RH. Cachexia/Protein energy wasting syndrome in CKD: Causation and treatment. *Semin Dial*. 2019 Nov;32(6):493-499. doi: 10.1111/sdi.12832. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286575.
3. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):202-211. doi: 10.1159/000504240. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851983.
4. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018 Nov;28(6):380-392. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.006. PMID: 30348259.
5. Ho LC, Wang HH, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, et al. Clinical utility of malnutrition-inflammation score in maintenance hemodialysis patients: focus on identifying the best cut-off point. *Am J Nephrol*. 2008;28(5):840-6. doi: 10.1159/000137684. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18535370.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.
7. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, Jager KJ, Lameire N, Lindley E, et al.; ERBP Advisory Board. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2082-6. DOI: 10.1093/ndt/gfr168.
8. Naylor HL, Jackson H, Walker GH, Macafee S, Magee K, Hooper L, et al.; Renal Nutrition Group of the British Dietetic Association; British Dietetic Association. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the protein requirements of adults undergoing maintenance haemodialysis or peritoneal dialysis. *J Hum Nutr Diet*. 2013;26(4):315-28. DOI: 10.1111/jhn.12052.
9. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1644-68. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.01.028.
10. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006. Fe de erratas en: *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):308. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.11.004.
11. Sabatino A, Fiaccadori E, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. *Clin Nutr*. 2024;43(9):2238-54. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.08.002. Epub 2024 Aug 20. Fe de erratas en: *Clin Nutr*. 2024;43(10):2394-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.09.019.
12. Alhambra Expósito MR, Molina Puerta MJ, Oliveira G, Arraiza Irigoyen C, Fernández Soto M, García Almeida JM, et al. Recomendaciones del grupo GARIN para el tratamiento dietético de los pacientes con enfermedad renal crónica [Recommendations of the GARIN group for dietary managing of patient with chronic kidney disease]. *Nutr Hosp*. 2019;36(1):183-217. DOI: 10.20960/nh.1823.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. Fe de erratas en: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz826.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S239-S251. DOI: 10.2337/dc25-S011.
16. De Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Brandts H, Van Manen JG, Krediet RT, et al.; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-2 Study Group. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):787-93. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26970.
17. Araújo IC, Kamimura MA, Draibe SA, Canziani ME, Manfredi SR, Avesani CM, et al. Nutritional parameters and mortality in incident hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16(1):27-35. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.10.003.

18. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, Mehrotra R, Rhee CM, Kovesdy CP, et al. Association of Body Mass Index With Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perit Dial Int.* 2016;36(3):315-25. DOI: 10.3747/pdi.2015.00052.
19. Liu PJ, Guo J, Zhang Y, Wang F, Yu K. Effects of oral nutritional supplements on the nutritional status and inflammatory markers in patients on maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Kidney J.* 2023;16(11):2271-88. DOI: 10.1093/ckj/sfad130.
20. Mah JY, Choy SW, Roberts MA, Desai AM, Corken M, Gwini SM, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD012616. DOI: 10.1002/14651858.CD012616.pub2.
21. García-Almeida JM, García-García C, Ballesteros-Pomar MD, Oliveira G, López-Gómez JJ, Bellido V, et al. Expert Consensus on Morphofunctional Assessment in Disease-Related Malnutrition. Grade Review and Delphi Study. *Nutrients.* 2023;15(3):612. DOI: 10.3390/nu15030612.
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169. Fe de erratas en: *Age Ageing.* 2019 Jul 1;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046.
23. He Y, Duan W, Xu P, Lin T, Xiang Q, Dong B, et al. Exploring the impact of interleukins on sarcopenia development: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2024;193:112480. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112480.
24. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
25. Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8):960-5. DOI: 10.1177/0148607113517266.
26. Benner D, Brunelli SM, Brosch B, Wheeler J, Nissen AR. Effects of Oral Nutritional Supplements on Mortality, Missed Dialysis Treatments, and Nutritional Markers in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2018;28(3):191-6. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.10.002.
27. Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(4):591-600. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.04.019.
28. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al.; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84(6):1096-107. DOI: 10.1038/ki.2013.147.
29. Liu PJ, Ma F, Wang QY, He SL. The effects of oral nutritional supplements in patients with maintenance dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203706. DOI: 10.1371/journal.pone.0203706.
30. Ren S, Yao X, Ren S, Feng Y. Oral nutritional supplement helps to improve nutritional status of dialysis dependent patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1294064. DOI: 10.3389/fnut.2023.1294064.
31. Kistler B, Benner D, Burgess M, Stasios M, Kalantar-Zadeh K, Wilund KR. To eat or not to eat-international experiences with eating during hemodialysis treatment. *J Ren Nutr.* 2014;24(6):349-52. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.08.003.
32. López-Cisneros S, Ramos-Acevedo S, González-Ortiz A, González-Garay AG, Serralde-Zúñiga AE, Espinosa-Cuevas Á. Is intradialytic oral nutritional supplementation safe and effective on clinical outcomes? A systematic review with conventional meta-analysis and network meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2023;58:301-10. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.10.005.
33. Martín-Alemañy G, Valdez-Ortiz R, Olvera-Soto G, Gomez-Guerrero I, Aguirre-Esquivel G, Cantu-Quintanilla G, et al. The effects of resistance exercise and oral nutritional supplementation during hemodialysis on indicators of nutritional status and quality of life. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(10):1712-20. DOI: 10.1093/ndt/gfw297.
34. Martín-Alemañy G, Espinosa-Cuevas MLÁ, Pérez-Navarro M, Wilund KR, Miranda-Alatrás P, Cortés-Pérez M, et al. Effect of Oral Nutritional Supplementation With and Without Exercise on Nutritional Status and Physical Function of Adult Hemodialysis Patients: A Parallel Controlled Clinical Trial (AVANTE-HEMO Study). *J Ren Nutr.* 2020;30(2):126-36. DOI: 10.1053/j.jrn.2019.06.010.
35. Choi MS, Kistler B, Wiese GN, Stremke ER, Wright AJ, Moorthi RN, et al. Pilot Study of the Effects of High-Protein Meals During Hemodialysis on Intradialytic Hypotension in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2019;29(2):102-111. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.06.002.
36. Kistler BM, Biruete A, Chapman-Novakofski K, Wilund KR. The Relationship Between Intradialytic Nutrition and Gastrointestinal Symptoms Using a Modified Version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale. *J Ren Nutr.* 2018;28(2):129-34. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.08.006.

37. Kistler BM, Benner D, Burrowes JD, Campbell KL, Fouque D, Garibotto G, et al. Eating During Hemodialysis Treatment: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28(1):4-12. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.10.003. P
38. Piccoli GB, Lippi F, Fois A, Gendrot L, Nielsen L, Vigreux J, et al. Intradialytic Nutrition and Hemodialysis Prescriptions: A Personalized Stepwise Approach. *Nutrients*. 2020;12(3):785. DOI: 10.3390/nu12030785.
39. Fotiadou E, Georgianos PI, Chourdakis M, Zebekakis PE, Liakopoulos V. Eating during the Hemodialysis Session: A Practice Improving Nutritional Status or a Risk Factor for Intradialytic Hypotension and Reduced Dialysis Adequacy? *Nutrients*. 2020;12(6):1703. DOI: 10.3390/nu12061703.

[r e v i s i ó n]

Influencia de factores nutricionales en la incidencia y el pronóstico de la fractura de cadera

Influence of nutritional factors on the incidence and prognosis of hip fractures

Luis Ignacio Navas Vela¹, Francisco José Sánchez-Torralvo² y Gabriel Olveira²

¹Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. España

Cómo citar este trabajo

Navas Vela LI, Sánchez-Torralvo FJ, Olveira G. Influencia de factores nutricionales en la incidencia y el pronóstico de la fractura de cadera. Nutr Clin Med 2025;19(3):155-167

Palabras clave

Desnutrición, fractura de cadera, índice de masa corporal, valoración nutricional, vitamina D.

>>RESUMEN

La desnutrición se ha asociado a una mayor incidencia de complicaciones, peor recuperación funcional y mayor mortalidad en pacientes que han sufrido una fractura de cadera. El índice de masa corporal se ha asociado con el riesgo de fractura de cadera y su pronóstico, mientras que distintas herramientas de valoración nutricional y determinación de composición corporal son útiles como herramientas pronósticas. Índices de laboratorio derivados de la albúmina y otros parámetros, como el índice nutricional pronóstico o el Geriatric

Nutritional Risk Index también tienen utilidad para predecir el riesgo de fractura y mortalidad; y los niveles de vitamina D se han relacionado con el riesgo de fractura, aunque no parece que su suplementación reduzca el riesgo si no es conjunta con calcio. La evidencia en cuanto al papel de los lácteos es variada, y la ingesta o suplementación de algunos micronutrientes podría aumentar o reducir el riesgo de fractura de cadera. La evidencia en cuanto a la toma de suplementos nutricionales orales es variada, pero hay indicios de que podría mejorar la funcionalidad y la supervivencia en pacientes que han sufrido una fractura de cadera.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 155-167

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0015

Correspondencia

Luis Ignacio Navas Vela
Email: luis.navas.vela@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Malnutrition, hip fracture, body mass index, nutritional assessment, vitamin D.

<<ABSTRACT

Malnutrition has been associated with a higher incidence of complications, poorer functional recovery, and higher mortality in patients who have suffered a hip fracture. BMI has been associated with the risk of hip fracture and its prognosis, while various nutritional assessment and body composition determination tools are useful as prognostic tools. Laboratory indices derived from albumin and other parameters, such as PNI or GNRI, are also useful for

predicting fracture risk and mortality; and vitamin D levels have been linked to fracture risk, although supplementation does not appear to reduce risk unless combined with calcium. The evidence regarding the role of dairy products is mixed, and the intake or supplementation of some micronutrients may increase or reduce the risk of hip fracture. The evidence regarding oral nutritional supplementation is mixed, but there are indications that it may improve functionality and survival in patients who have suffered a hip fracture.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 155-167
DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0015

>>INTRODUCCIÓN

La creciente incidencia de osteoporosis en la población anciana da lugar a la necesidad de desarrollar estrategias para la prevención y el manejo de fracturas por fragilidad, las cuales afectan principalmente a localizaciones corporales, entre las que se encuentra la cadera. La nutrición desempeña un papel importante en su prevención, puesto que se ha encontrado asociación entre la presencia de desnutrición y la incidencia de fracturas de cadera. Además, la desnutrición se ha asociado a una mayor incidencia de complicaciones, peor recuperación funcional y mayor mortalidad en pacientes que han sufrido una fractura de cadera. En esta revisión se repasan una serie de factores nutricionales para los que se ha demostrado o sugerido su influencia en la incidencia de fractura de cadera o en el pronóstico de pacientes que la han sufrido.

>>ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal (IMC) se ha utilizado clásicamente como un marcador del estado nutricional de los pacientes, y aún hoy sigue formando parte de los criterios de desnutrición según distintas herramientas de valoración nutricional como Mini Nutritional Assessment (MNA) o los criterios de la Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM). El IMC ha demostrado asociación tanto con la incidencia como con el pronóstico en pacientes que han

sufrido fractura de cadera. En un metaanálisis de doce cohortes prospectivas que estudió la asociación entre IMC y el riesgo ajustado por edad de cualquier tipo de fractura, fractura osteoporótica y fractura de cadera, el riesgo de los tres tipos de fractura aumentaba con el descenso de IMC. Tras incorporar un ajuste por densidad mineral ósea (DMO) al modelo, la asociación desapareció para cualquier tipo de fractura y para fractura osteoporótica, aunque se mantuvo leve para cadera, con una relación no lineal de protección con el aumento de IMC, con una duplicación del riesgo de un IMC de 20 frente a 25 y diferencias menores en valores más altos¹.

En cuanto al pronóstico, un metaanálisis sistemático de once estudios retrospectivos analizó la mortalidad precoz (a 30 días) y a largo plazo (más de un año) según categorías de IMC. De forma llamativa, al comparar la mortalidad con el grupo con normopeso, el grupo de pacientes con obesidad presentó una menor mortalidad precoz y a un año; y el grupo de sobrepeso, una menor mortalidad al año. Los pacientes con bajo peso mostraron un 44 % más de riesgo de mortalidad precoz y un 23 % más de mortalidad a largo plazo en comparación con el grupo de normopeso. En los análisis ajustados por edad, sexo y comorbilidades, la obesidad se mantuvo como factor pronóstico independiente, con una reducción del 34 % en el riesgo de muerte, y el sobrepeso alcanzó un 22 % de menor riesgo respecto al IMC normal².

Complementando estos datos, en un estudio retrospectivo japonés, los pacientes fallecidos presentaban un IMC preoperatorio más bajo y se determinó un IMC menor a 18,9 kg/m² como predictor de mortalidad a 4 años (sensibilidad 78 %, especificidad 50 %)³.

>>HERRAMIENTAS DE VALORACIÓN NUTRICIONAL

Como se ha comentado anteriormente, la desnutrición se relaciona con la incidencia y el pronóstico en la fractura de cadera. Sin embargo, los datos disponibles varían en función de la herramienta utilizada.

En un estudio prospectivo, una puntuación elevada en el Nutritional Risk Score (NRS) se asoció de forma independiente a mayor mortalidad durante el ingreso y a los 120 días, así como con mayor probabilidad de pérdida de independencia tras la fractura⁴.

En un estudio retrospectivo en el que se clasificó nutricionalmente a los pacientes según el MNA al ingreso, las tasas de complicaciones infecciosas y cardiovasculares fueron similares entre grupos, pero el riesgo de muerte intrahospitalaria fue cinco veces mayor en desnutridos, y la mortalidad al año se triplicó⁵. En un estudio prospectivo que también evaluó el MNA, los pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición presentaron el doble de riesgo de complicaciones posoperatorias, una menor probabilidad de alta directa a domicilio, casi cinco veces mayor riesgo de ingresos hospitalarios, una prolongación significativa de la estancia total y una mortalidad a 5 años casi cuatro veces superior, sin que el estado nutricional influyera en el riesgo de nuevas fracturas a largo plazo. La recuperación funcional en los 6 meses posteriores, medida mediante la Groningen Activity Restriction Scale (GARS), mostró trayectorias paralelas entre las tres categorías, dependiendo el nivel de funcionalidad final de la funcionalidad al inicio del periodo. El grupo de desnutridos mostró un deterioro adicional entre el tercer y sexto mes en actividades instrumentales y discapacidad global⁶.

En una cohorte prospectiva de 322 pacientes, la desnutrición definida por valoración subjetiva global (VSG) se relacionó con una mayor

mortalidad al año, así como con estancias hospitalarias más prolongadas y mayor frecuencia de complicaciones infecciosas⁷.

Por último, un estudio prospectivo en 300 pacientes evaluó la relación entre desnutrición diagnosticada mediante la forma abreviada del MNA (MNA-SF), VSG y criterios GLIM con la mortalidad a 3, 6 y 12 meses. Tras ajustar por edad, sexo e índice de comorbilidad de Charlson, la desnutrición según MNA-SF y VSG se asoció a un mayor riesgo de mortalidad; no así la desnutrición según criterios GLIM⁸.

>>COMPOSICIÓN CORPORAL

La evaluación de la composición corporal tiene cada vez más cabida en la valoración nutricional, hasta el punto de que la pérdida de masa muscular se ha incluido como criterio fenotípico GLIM de desnutrición. Tanto la cantidad como la calidad del músculo han mostrado relación pronóstica en pacientes con fractura de cadera. Un estudio en el que se midió la masa muscular mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) asoció la masa muscular reducida a una peor funcionalidad al alta según el índice de Barthel y una menor tasa de alta a domicilio, así como una mortalidad al año significativamente aumentada⁹. En otro estudio en el que se hicieron mediciones utilizando la tomografía computarizada de pelvis realizada en las 48 primeras horas tras la cirugía, se asoció la densidad del glúteo mayor a nivel del trocánter mayor y del glúteo medio y mínimo a nivel de S3 con un mayor riesgo de muerte de forma independiente, sin encontrar poder predictivo del área de sección transversal de estos músculos¹⁰.

En un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se midió la masa muscular apendicular (ASM) mediante DXA, el índice ASM/altura² discriminó de modo consistente la mortalidad a 1, 2 y 5 años tras la fractura de cadera en ambos sexos, mostrando los pacientes sarcopénicos por esta definición tasas de mortalidad significativamente superiores¹¹.

En cuanto a la evaluación mediante bioimpedanciometría (BIA), frente a la estimación de la masa de los distintos compartimentos musculares, ha cobrado importancia la medición de parámetros

TABLA I. EFECTOS DE FACTORES NUTRICIONALES SOBRE LA INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE FRACTURA DE CADERA

IMC	Reducción del riesgo de fractura de cadera mediado por el aumento de DMO (1). Aumento de supervivencia a 30 días (2), al año (2) y a 4 años (3).
DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN	
NRS	Aumento de mortalidad durante el ingreso y a los 120 días (4). Pérdida de funcionalidad tras la fractura (4).
MNA	Aumento de mortalidad intrahospitalaria (5), al año (5) y a 5 años (6). Prolongación de estancia hospitalaria (6). Aumento de riesgo de complicaciones posoperatorias (6). Sin influencia en complicaciones infecciosas y cardiovasculares (5). Reducción de funcionalidad a 3-6 meses tras alta (6). Sin influencia en riesgo de refractura (6). Mayor probabilidad de reingreso (6).
MNA-SF	Aumento de mortalidad a 3, 6 y 12 meses (8).
VSG	Aumento de mortalidad a 3 meses (8), 6 meses (8) y 12 meses (7, 8). Prolongación de estancia hospitalaria (7). Aumento de riesgo de complicaciones infecciosas (7).
COMPOSICIÓN CORPORAL	
Pérdida de masa muscular medida por DXA	Aumento de estancia hospitalaria (9). Aumento de mortalidad al año (9, 11), 2 y 5 años (11). Reducción de funcionalidad al alta (9).
Masa muscular troncular medida por BIA	Menor riesgo de fractura (15).
Densidad de glúteo mayor, medio y mínimo	Aumento de mortalidad (10).
Parámetros bioeléctricos	
Reactancia	Aumento de supervivencia en fase aguda y a 12 meses (12).
Resistencia	Aumento de supervivencia en fase aguda (12).
Ángulo de fase	Menor riesgo de fractura (15). Aumento de supervivencia a 3, 6 y 12 meses (13). Mayor preservación de funcionalidad al alta (14).
PARÁMETROS E ÍNDICES DE LABORATORIO	
Albúmina	Aumento de supervivencia al año (17), 4 años (3) y largo plazo sin especificar (16).
PCR	Aumento de mortalidad al año (17).
CAR	Aumento de mortalidad al año (17).
NPAR	Aumento de mortalidad al año (18).
PNI	Aumento de supervivencia a 2 años (19) o sin efecto en plazo sin especificar (24). Reducción del riesgo de complicaciones posoperatorias (19). Mayor recuperación funcional a los 120 días (20). Mayor calidad de vida a 30 días, 120 días y al año (20).
GNRI	Aumento de supervivencia a 5 años (21) y sin especificar plazo (24). Descenso de funcionalidad al alta (21). Menor riesgo de fracturas contralaterales (21). Menor riesgo de refractura a 10 años (22).
CONUT	Mayor riesgo de complicaciones posoperatorias (23). Aumento de mortalidad (24).

TABLA I (CONT.). EFECTOS DE FACTORES NUTRICIONALES SOBRE LA INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE FRACTURA DE CADERA

CALCIO Y VITAMINA D	
Baja concentración sérica de 25(OH)D	Mayor riesgo de fractura (25, 26). Mayor gravedad de la fractura (29). Sin asociación con mortalidad al año (27); mayor riesgo de mortalidad al año y 2 años (28). Sin relación con estancia hospitalaria (28). Mayor riesgo de delirio (27). Mayor tasa de reingresos a 30 días y 12 semanas (27). Sin asociación con complicaciones ortopédicas (27).
Suplementación con vitamina D	
Pauta diaria de colecalciferol en posología variable	Sin efecto en riesgo de fractura de cadera (26, 30).
Dosis única 100 000 UI de colecalciferol	Reducción de riesgo de complicaciones ortopédicas a 30 días (27). Sin efectos en reingresos ni mortalidad (27).
3 mg de calcifediol cada 3 meses + programa de ejercicio físico	Aumento de supervivencia a 4 años (31). Menor tasa de reingresos por complicaciones médicas a 6 y 9 meses (31). Sin efecto en incidencia de refracturas (31).
400-800 UI/día de colecalciferol + calcio	Reducción de riesgo de fractura de cadera (30).
PATRONES DIETÉTICOS	
Dieta vegana sin suplementación de calcio y vitamina D	Mayor riesgo de fractura (32).
Dieta vegana con suplementación de calcio y vitamina D	Sin efecto en riesgo de fractura (32).
Consumo de lácteos	
Total	Sin efecto en riesgo de fractura de cadera (33).
Leche	Mayor riesgo de fractura de cadera (33). Menor riesgo de fractura de cadera (34).
Queso	Menor riesgo de fractura de cadera (33). Tendencia a menor riesgo de fractura de cadera (34).
Yogur	Menor riesgo de fractura de cadera (33). Sin efecto en riesgo de fractura de cadera (34).
VITAMINAS Y MICRONUTRIENTES	
Suplementación con vitamina B₆	Aumento del riesgo de fractura (35).
Suplementación con vitamina B₁₂	Aumento del riesgo de fractura (35).
Suplementación con multivitamínicos	Reducción del riesgo de fractura (36).
Suplementación preoperatoria con hierro i.v.	Menor estancia hospitalaria (37). Menor volumen de sangre transfundida (37). Sin relación con mortalidad ni complicaciones infecciosas (37).
Ingesta de carotenoides	
Totales	Reducción de riesgo de fractura (38).
Beta-carotenos	Reducción de riesgo de fractura (38).
Otros carotenoides	Sin efecto en riesgo de fractura (38).

TABLA I (CONT.). EFECTOS DE FACTORES NUTRICIONALES SOBRE LA INCIDENCIA Y PRONÓSTICO DE FRACTURA DE CADERA

Suplementos de ácidos grasos	
EPA y DHA	Menor riesgo de fractura (39) o sin efecto (40). Sin efecto en riesgo de refractura (39).
Ácido α -linolénico	Menor riesgo de fractura (40).
Suplementación con vitamina C	Menor riesgo de fractura (41).
SNO	
Evidencia heterogénea (ver texto).	

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; BIA: bioimpedanciometría eléctrica; CAR: relación proteína C reactiva/albúmina; CONUT: Controlling Nutritional Status; DHA: ácido docosahexaenoico; DMO: densidad mineral ósea; DXA: absorciometría de rayos X de energía dual; EPA: ácido eicosapentaenoico; GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition; GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index; IMC: índice de masa corporal; MNA: Mini Nutritional Assessment; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form; NPAR: razón de porcentaje de neutrófilos y albúmina sérica; NRS: Nutritional Risk Screening; PCR: proteína C reactiva; PNI: índice pronóstico nutricional; SNO: suplementación nutricional oral; VSG: valoración subjetiva global.

bioeléctricos crudos (resistencia y reactancia) y la obtención a partir de ellos del ángulo de fase (AF), que se ha relacionado con el pronóstico en distintas patologías. En un estudio prospectivo, se observó que valores bajos de reactancia, reflejo de desequilibrios hidroelectrolíticos y cambio en la distribución de fluidos, se asociaron de modo significativo con mayor riesgo de muerte tanto en la fase aguda de la fractura de cadera como a los 12 meses. Por otro lado, la reducción de resistencia eléctrica se relacionó con la mortalidad temprana¹². Otro estudio prospectivo mostró que un AF bajo (definido en este estudio como $<4,05^\circ$ en mujeres y $<4,65^\circ$ en hombres) se relacionó con menor masa libre de grasa, masa muscular apendicular y masa celular corporal; niveles más bajos de albúmina y prealbúmina, y mayor proteína C reactiva (PCR) y relación PCR/albúmina; peor estado funcional previo (índice de Barthel) y mayor comorbilidad (índice de comorbilidad de Charlson), y una mayor mortalidad al primer, 3, 6 y 12 meses tras la cirugía¹³. En otro estudio prospectivo que dividió a los pacientes en terciles según el AF, los pacientes con AF en el tercil más bajo presentaron menor peso corporal, menor masa celular corporal e intracelular, menor masa muscular de la pierna no afectada y menor fuerza de prensión, junto con mayor proporción de agua extracelular y PCR elevada. Tras 2 semanas de rehabilitación integral, estos pacientes alcanzaron puntuaciones significativamente inferiores en el Functional Ambulation Category y en la Berg Balance Scale al alta, tras ajuste por otras variables¹⁴. En un estudio de

casos y controles, los pacientes con fractura de cuello femoral tenían una reducción significativa de la masa muscular troncular y del AF, tanto en mujeres como en varones. Cada kilogramo extra de músculo troncular se asoció con un 22 % menos de riesgo de fractura en mujeres y un 26 % menos de riesgo en hombres, mientras que cada grado adicional de AF redujo el riesgo un 14 % en mujeres y un 29 % en hombres¹⁵.

>> PARÁMETROS DE LABORATORIO

La albúmina, un parámetro de laboratorio relacionado con el estado nutricional y cuya reducción puede significar un estado de mayor inflamación, se ha relacionado con el pronóstico en pacientes con fractura de cadera. En un estudio retrospectivo, los pacientes fallecidos tras la cirugía tenían niveles de albúmina notablemente reducidos y un nivel de albúmina inferior a 3,6 g/dL se estableció como punto de corte para predecir la mortalidad a 4 años, multiplicando casi por 6 el riesgo de fallecer³. Otros estudios retrospectivos también han hallado una mayor mortalidad a largo plazo en pacientes con una menor concentración preoperatoria de albúmina^{16,17}, así como mayor PCR y relación PCR/albúmina (CAR), comportándose una CAR $\geq 1,03$ como predictor independiente de mortalidad a un año¹⁷. En un estudio retrospectivo que analizó la relación entre la razón del porcentaje de neutrófilos y la albúmina sérica (NPAR) con el pronóstico en fractura de cadera, el grupo con un NPAR más

alto mostró una mortalidad mayor al año de forma independiente, obteniendo un punto de corte de 2,25 como indicativo de mayor riesgo¹⁸.

Con el objetivo de contar con parámetros nutricionales fácilmente calculables y obtenibles, se han obtenido distintos índices a partir de la albúmina y otros parámetros analíticos y antropométricos. Por ejemplo, el índice nutricional pronóstico (PNI) se calcula utilizando los niveles de albúmina sérica y el recuento de linfocitos. En un estudio de cohortes retrospectivo, los pacientes con un PNI en el tercil inferior mostraron mayor riesgo de complicaciones posoperatorias y mortalidad a los dos años¹⁹. En un estudio prospectivo, los pacientes con un PNI por encima de la mediana mostraron mayor probabilidad de recuperación de la movilidad sin ayuda a los 120 días, aunque sin diferencias significativas ni al alta o a los 30 días, al año o a los 3 años. Asimismo, este grupo mostró una mayor calidad de vida según la escala EQ-5D al mes de la cirugía, presentando una correlación positiva a los 30 días, 120 días y al año, pero no a los 3 años²⁰.

Otro índice estudiado es el Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), obtenido a partir de la albúmina sérica y el peso ajustado. En un estudio multicéntrico prospectivo, el GNRI emergió como predictor independiente de mortalidad a largo plazo, con una mortalidad a 5 años superior en los pacientes con una puntuación menor, así como con un descenso del índice de Barthel al alta y una mayor incidencia acumulada de fracturas de cadera contralaterales²¹. En un estudio transversal en pacientes con enfermedad hepática crónica, el GNRI se asoció de forma lineal con la DMO y se correlacionó negativamente con las probabilidades a 10 años de fractura de cadera y de fractura osteoporótica mayor²².

Un estudio retrospectivo reveló al índice Controlling Nutritional Status (CONUT), calculado a partir de la albúmina sérica, el colesterol total y el recuento de linfocitos, como un predictor independiente de complicaciones²³.

Por último, en un metaanálisis de 13 cohortes, el GNRI se asoció con un riesgo de muerte hasta tres veces superior en los valores más bajos y el PNI no alcanzó significación estadística. El CONUT solo pudo evaluarse en un único estudio, que encontró mortalidad superior en desnutridos.

Las principales limitaciones fueron la variabilidad de los puntos de corte y los periodos de seguimiento heterogéneos entre publicaciones²⁴.

>> CALCIO Y VITAMINA D

El mantenimiento de unos niveles adecuados de vitamina D es un pilar del manejo de aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir fracturas óseas y, como tal, ha sido objeto de estudio en cuanto a su asociación con la fractura de cadera. Un metaanálisis de 20 estudios prospectivos investigó la asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y el riesgo de fracturas osteoporóticas en el anciano. Concentraciones elevadas de 25(OH)D se vincularon a un 11 % menos de riesgo de fractura de cadera²⁵. Una revisión sistemática incluyó un metaanálisis de estudios de caso-control, según el cual el nivel medio de 25(OH)D era aproximadamente un 33 % inferior en los casos frente a los controles; y tres cohortes con seguimiento a largo plazo, en que los sujetos con concentraciones bajas de 25(OH)D presentaron entre un 20 % y un 70 % más de riesgo de fractura de cadera que aquellos con niveles superiores a 47,5-62,5 nmol/L²⁶.

En cuanto la relación de la vitamina D sérica con el pronóstico en pacientes con fracturas de cadera, en un estudio observacional en Oslo, los pacientes con déficit de vitamina D mostraron mayor riesgo de delirio, reingresos médicos a los 30 días y a las 12 semanas, así como mayor incidencia de nueva fractura de cadera contralateral en el primer año. No se encontró asociación significativa entre el déficit de vitamina D y las complicaciones ortopédicas ni con la mortalidad al año²⁷. En un análisis retrospectivo unicéntrico de 1510 pacientes de 50 años o más con fractura de cadera, la deficiencia de vitamina D definida como valores inferiores a 50 nmol/L se asoció de manera independiente con un descenso de la supervivencia de un 26 % a lo largo de todo el seguimiento, siendo también mayor al año (7,3 %) y a los 2 años (10,7 %), sin asociación con la duración de la estancia hospitalaria²⁸. Por último, en un estudio transversal sobre pacientes ancianos ingresados por fractura de cadera tras un traumatismo de baja energía, aquellos con fracturas más graves (Garden III-IV o Kyle III-IV) mostraron niveles significativamente más bajos de vitamina D y mayor prevalencia

de hipovitaminosis. En el análisis multivariante, cada descenso de 1 ng/mL de 25(OH)D se asoció con un aumento de un 2 % en el riesgo de fractura grave, y la hipovitaminosis D, entendida como una concentración sérica por debajo de 25 ng/mL, elevó un 47 % las probabilidades de presentar fracturas Garden III-IV o Kyle III-IV²⁹.

En cuanto a los efectos de la suplementación con vitamina D, un metaanálisis de ensayos clínicos no mostró reducción significativa del riesgo de fractura de cadera con suplementación de vitamina D sin calcio, independientemente de la dosis (400 frente a 700-800 UI/día). En cambio, la suplementación conjunta de vitamina D (700-800 UI/día en cinco estudios y 400 UI/día en uno) y calcio (sin especificar dosis) sí redujo el riesgo de fractura de cadera en un 18 %. El análisis ajustado confirmó un beneficio adicional de la coadministración de calcio, con un 25 % menos de fracturas de cadera frente a la vitamina D sola³⁰. Una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos que solo estudió la suplementación con vitamina D tampoco mostró reducciones significativas en la incidencia de fractura de cadera con suplementación con dosis bajas (<800 UI/día) o altas (≥800 UI/día) de vitamina D²⁶. Un estudio observacional mostró que, entre los pacientes con déficit de 25OH-vitamina D, entendido como una concentración sérica inferior a 50 nmol/L, aquellos que recibieron una dosis única de 100 000 UI de colecalciferol presentaron menor riesgo de complicaciones ortopédicas en los primeros 30 días y menor necesidad de cirugía de revisión en ese mismo periodo, aunque sin efecto significativo sobre reingresos médicos ni mortalidad²⁷. Por último, en un estudio aleatorizado sobre pacientes con fractura, la suplementación oral con 3 mg de calcifediol cada 3 meses más un programa de ejercicio diario mostró una supervivencia a los 4 años del 93 % en el grupo de intervención frente al 62 % en el grupo control, así como menos reingresos por complicaciones médicas a 6 y 9 meses, sin diferencias significativas en la incidencia de nuevas fracturas. A los 12 meses, el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D aumentó significativamente en los pacientes tratados con calcifediol³¹.

>>PATRONES DIETÉTICOS

Un estudio prospectivo sobre patrones alimentarios mostró un riesgo 55 % mayor de fractura de

cadera en mujeres veganas respecto a omnívoras. Esta asociación se explicó por los bajos aportes de calcio y vitamina D de las veganas no suplementadas, que triplicaron su riesgo de fractura, con equiparación del riesgo cuando las veganas tomaron conjuntamente suplementos de calcio y vitamina D³².

La evidencia en cuanto al efecto del consumo de lácteos en el riesgo de fractura de cadera es variada. En un metaanálisis de 13 cohortes, el consumo de leche mostró un aumento no lineal de riesgo de fractura de cadera, con un incremento gradual del riesgo hasta 400 g/día de leche frente a ingesta nula. En contraste, la ingesta de yogur y de queso se asoció de forma lineal con una reducción del riesgo de fractura de cadera. El consumo total de lácteos no mostró asociación significativa con el riesgo de fractura de cadera³³.

En dos grandes cohortes prospectivas de Estados Unidos, se evaluó cada 4 años la ingesta de lácteos durante 32 años de seguimiento. Según el análisis multivariable, cada vaso adicional diario de leche se asoció con un descenso significativo del 8 % en el riesgo de fractura de cadera, el consumo de queso mostró una tendencia protectora en mujeres y el yogur, consumido en cantidades muy bajas, no se vinculó a variaciones en el riesgo³⁴.

Vitaminas y micronutrientes

En un estudio de cohortes prospectivo en mujeres posmenopáusicas, la mayor ingesta de vitamina B6 y de vitamina B12 se asoció con un mayor riesgo de fractura de cadera, atribuyéndose a la toma de suplementos más que a su presencia en la dieta³⁵.

En un metaanálisis de estudios observacionales, el consumo combinado de multivitamínicos se asoció de forma significativa con un menor riesgo de sufrir una fractura de cadera por fragilidad³⁶.

Un metaanálisis de estudios que comparaban suplementación con hierro intravenoso frente a placebo previa a la cirugía asoció la suplementación a un menor volumen de sangre transfundida y estancia hospitalaria sin relación significativa con la mortalidad ni complicaciones infecciosas, aunque concluía que los datos eran limitados como para emitir una conclusión definitiva³⁷.

En un metaanálisis de siete estudios observacionales, los participantes con ingestas altas de carotenoides totales y de β -carotenos presentaron riesgos menores de fractura de cadera. Otros carotenoides evaluados de forma individual (α -caroteno, β -criptoxantina, licopeno, luteína / zeaxantina) no mostraron asociación significativa con la reducción del riesgo³⁸.

En un estudio de cohortes prospectivo, el uso habitual de suplementos de aceite de pescado (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]) se asoció con una reducción significativa del riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y totales; sin efecto sobre la tasa de recaídas de fractura de cadera³⁹. En un estudio de cohortes prospectivo en 904 adultos seguidos durante 17 años, los pacientes que consumían más ácido α -linolénico mostraron un 54 % menos de riesgo de fractura de cadera. La reducción fue significativa en hombres, no así en mujeres. Los consumos de EPA, DHA, EPA + DHA, LA, el cociente (n-6) / (n-3) y las raciones de pescado (fresco, enlatado o graso) no se asociaron con el riesgo de fractura de cadera⁴⁰.

Un estudio de cohortes asoció la mayor ingesta total de vitamina C por medio de suplementos con menor riesgo de fractura de cadera, no así con la vitamina C de la dieta⁴¹.

>>SOPORTE NUTRICIONAL: SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES

La intervención nutricional se ha asociado con una mejora del estado nutricional y una mayor recuperación funcional. Varios ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales han evaluado el impacto de la suplementación nutricional en pacientes con fractura de cadera, con diseños y momentos de intervención variados. Por ejemplo, un estudio prospectivo observacional multicéntrico en adultos desnutridos de 75 años o más mostró una mejora del estado nutricional tras 12 semanas de suplementación con un suplemento nutricional oral (SNO) hiperproteico-hipercalórico enriquecido con FOS, CaHMB y vitamina D, aunque los cambios en las medidas funcionales (representadas por el índice de Barthel) no fueron clínicamente relevantes y no se incluyó grupo control⁴². En un ensayo clínico aleatorizado realizado en Suecia, pacientes

mayores de 60 años que recibieron nutrición parenteral durante un breve periodo de tiempo, con inicio de SNO en las primeras 48 horas posteriores al traumatismo y mantenido durante 7 días, presentaron menos complicaciones y menor mortalidad a los 120 días, en comparación con los que recibieron una dieta hospitalaria estándar⁴³. Otros estudios, incluido un cuasiexperimental que proporcionó soporte nutricional durante 5 días tras la cirugía⁴⁴ y ensayos clínicos aleatorizados en Israel y Países Bajos^{45,46}, sugieren en general que el inicio temprano de SNO, ya sea limitado a la estancia hospitalaria o mantenido tras el alta, puede mejorar biomarcadores nutricionales, preservar la masa muscular e incluso reducir infecciones y úlceras por presión. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos no han encontrado diferencias significativas en mortalidad, reingresos ni cirugías de revisión^{47,48}. Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en una unidad de rehabilitación mostró que los pacientes que recibieron SNO mantuvieron un IMC y masa magra apendicular (ALM) estables, mientras que en el grupo control estos parámetros disminuyeron. No obstante, las medidas funcionales, como la recuperación de las actividades de la vida diaria (ADL), no mostraron diferencias significativas⁴⁹.

Un ensayo clínico controlado realizado en España en pacientes mayores de 65 años con fractura de cadera estudió los efectos de la administración de SNO durante 4 meses, resultando en una mejora significativa frente a placebo del AF y en el área transversal y la circunferencia del recto femoral. No se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, índice de Barthel o índice de comorbilidad de Charlson, y la mortalidad no fue evaluada⁵⁰.

Metaanálisis previos encontraron tendencias hacia una reducción de mortalidad y reingresos⁵¹, no siempre con significación estadística, posiblemente debido a variaciones en la adherencia o en la dosificación de los suplementos. La evidencia procedente de revisiones narrativas^{52,53} y de una revisión Cochrane de 2016⁵⁴ sugiere que la intervención nutricional temprana, especialmente si se mantiene durante la hospitalización y se prolonga tras el alta, puede mitigar la sarcopenia y favorecer la recuperación funcional, lo que a su vez tendría un efecto positivo sobre la supervivencia. Algunos estudios han apuntado a un efecto

dosis-dependiente en los resultados⁵², subrayando que el impacto positivo de la suplementación podría estar estrechamente ligado al número y continuidad de los suplementos recibidos.

>>CONCLUSIONES

El IMC ha demostrado asociación tanto con el riesgo de fractura de cadera, posiblemente mediado por la DMO, como con el pronóstico de pacientes que han sufrido una.

La desnutrición diagnosticada mediante MNA, MNA-SF, NRS y VSG se ha relacionado con una mayor mortalidad en pacientes con fractura de cadera. MNA y NRS se han asociado también con pérdida de funcionalidad; y MNA y VSG, con mayor riesgo de complicaciones posoperatorias y duración de la estancia hospitalaria.

En cuanto a la composición corporal, la pérdida de masa muscular se ha relacionado con una mayor mortalidad, pero también se ha sugerido una mayor mortalidad cuando el músculo es más graso. Asimismo, un AF bajo se ha asociado con una mayor mortalidad y menor recuperación funcional en estos pacientes.

Niveles inferiores de albúmina y superiores de PCR y ratio PCR/albúmina se han relacionado con una mayor mortalidad a largo plazo. Valores mayores del PNI se han asociado con una menor mortalidad a largo plazo, menor incidencia de complicaciones posoperatorias y mayor calidad de vida en el primer año tras la cirugía. Valores mayores del GNRI se han relacionado con un menor riesgo de fractura de cadera y con una menor mortalidad a largo plazo y pérdida de funcionalidad a corto plazo en pacientes que la han sufrido. Se ha sugerido que el índice CONUT puede ser un predictor independiente de complicaciones.

Niveles séricos inferiores de vitamina D se han relacionado con un mayor riesgo de fractura de cadera y de gravedad de la fractura, así como de delirio, prolongación de la estancia hospitalaria, reingresos y fractura contralateral en pacientes con fractura de cadera. La suplementación diaria con vitamina D no parece tener efecto sobre la incidencia de fracturas de cadera independientemente de la dosis, a menos que también se suple-

mente calcio. Algunos estudios han sugerido mejor pronóstico con dosis única de colecalciferol o trimestral de calcifediol.

La evidencia en cuanto al consumo de lácteos es variada, aunque el metaanálisis consultado asoció el consumo de leche a un mayor riesgo de fractura de cadera, mientras que el queso y el yogur tenían un efecto protector.

En cuanto a vitaminas y micronutrientes, parece que una mayor ingesta de suplementos de vitamina B6 y B12 se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera; mientras que un mayor consumo de multivitamínicos, suplementos de vitamina C, carotenoides totales y β -carotenos, suplementos de aceite de pescado (EPA y DHA) y ácido α -linolénico se asocia a un menor riesgo de fractura.

La evidencia en cuanto al efecto de las intervenciones con SNO en pacientes con fractura de cadera no es uniforme, aunque hay indicios de que mejora el estado nutricional de estos pacientes, mejora la funcionalidad y reduce la mortalidad.

La amplia disponibilidad del IMC lo revela como una herramienta valiosa y accesible para estimar el pronóstico en la población en riesgo de sufrir fracturas de cadera. Sin embargo, debido a la posible dificultad de esta población para tomar medidas en bipedestación, especialmente cuando ya han sufrido una fractura de cadera, el uso de parámetros de composición corporal con dispositivos que permitan su medición en decúbito, así como el uso de índices de laboratorio, son una opción accesible y útil en esta población. La suplementación conjunta con calcio y vitamina D podría reducir el riesgo de fractura de cadera, así como la suplementación con distintas vitaminas y micronutrientes. El uso de SNO podría ser útil para mejorar la supervivencia en pacientes que han sufrido una fractura de cadera.

Fuentes de financiación

Ninguna ayuda económica ha sido percibida para la realización o publicación del presente artículo.

Conflictos de intereses

Los autores del presente artículo manifiestan la ausencia de conflictos de intereses relacionados con él.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-8.
2. Li J, Li D, Wang X, Zhang L. The impact of body mass index on mortality rates of hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(9):1859-69.
3. Miyanishi K, Jingushi S, Torisu T. Mortality after Hip Fracture in Japan: The Role of Nutritional Status. *J Orthop Surg.* 2010;18(3):265-70.
4. Millrose M, Schmidt W, Krickl J, Ittermann T, Ruether J, Bail HJ, et al. Influence of Malnutrition on Outcome after Hip Fractures in Older Patients. *J Pers Med.* 2023;13(1):109.
5. Van Wissen J, Van Stijn MFM, Doodeman HJ, Houdijk APJ. Mini nutritional assessment and mortality after hip fracture surgery in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(9):964-8.
6. Dagnelie PC, Willems PC, Jørgensen NR. Nutritional status as independent prognostic factor of outcome and mortality until five years after hip fracture: a comprehensive prospective study. *Osteoporos Int.* 2024;35(7):1273-87.
7. Bell JJ, Pulle RC, Crouch AM, Kuys SS, Ferrier RL, Whitehouse SL. Impact of malnutrition on 12-month mortality following acute hip fracture. *ANZ J Surg.* 2016;86(3):157-61.
8. Sánchez-Torralvo FJ, Pérez-del-Río V, García-Olivares M, Porras N, Abuín-Fernández J, Bravo-Bardají MF, et al. Global Subjective Assessment and Mini Nutritional Assessment Short Form Better Predict Mortality Than GLIM Malnutrition Criteria in Elderly Patients with Hip Fracture. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(8). Disponible en: /pmc/articles/PMC10140871/
9. Iida H, Seki T, Sakai Y, Watanabe T, Wakao N, Matsui H, et al. Low muscle mass affect hip fracture treatment outcomes in older individuals: a single-institution case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):259.
10. Wang L, Yin L, Yang M, Cheng X. Muscle composition and the imminent mortality risk after hip fracture. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(6):2752-3.
11. Kim HS, Park J, Lee Y, Yoo J, Choi Y, Yoon B, et al. Prevalence of sarcopenia and mortality rate in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2022;70(8):2379-85.
12. Schiper L, Sadigursky D, Rosario DA V, Schiper SP, Passos LC, Faintuch J. Hip fracture prognosis: could bioimpedance be an alternative to conventional nutritional assessment? *Nutr Hosp.* 2011;26(4):904-6.
13. Sánchez-Torralvo F, Pérez-del-Río V, Navas Vela L, García-Olivares M, Porras N, Abuín Fernández J, et al. Phase Angle as a Predictor of Mortality in Older Patients with Hip Fracture. *Nutrients.* 2024;16(14):2221.
14. Lim SK, Lim JY. Phase angle as a predictor of functional outcomes in patients undergoing in-hospital rehabilitation after hip fracture surgery. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;89:104060.
15. Chen J, Lu K, Chen H, Hu N, Chen J, Liang X, et al. Trunk Skeletal Muscle Mass and Phase Angle Measured by Bioelectrical Impedance Analysis are Associated with the Chance of Femoral Neck Fracture in Very Elderly People. *Clin Interv Aging.* 2020;15:889-95.
16. Huang H, Liu Y, Zhang BF. Elevated albumin: a protective factor against mortality in geriatric hip fracture patients. *J Orthop Surg Res.* 2025;20(1):485.
17. Aydın A, Kaçmaz O. CRP/albumin ratio in predicting 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(18):8438-46.
18. Jiao S, Zhou J, Feng Z, Huang J, Chen L, Li Z, et al. The role of neutrophil percentage to albumin ratio in predicting 1-year mortality in elderly patients with hip fracture and external validation. *Front Immunol.* 2023;14.
19. Wang Y, Jiang Y, Luo Y, Lin X, Song M, Li J, et al. Prognostic Nutritional Index with Postoperative Complications and 2-year Mortality in Hip Fracture Patients: An Observational Cohort Study. *Int J Surg.* 2023;109(11):3395-406.
20. Chen Y, Bei M, Liu G, Zhang J, Ge Y, Tan Z, et al. Prognostic nutritional index (PNI) is an independent predictor for functional outcome after hip fracture in the elderly: a prospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2024;19(1):107.
21. Tsutsui T, Fujiwara T, Matsumoto Y, Kimura A, Kanahori M, Arisumi S, et al. Geriatric nutritional risk index as the prognostic factor in older patients with fragility hip fractures. *Osteoporos Int.* 2023;34(7):1207-21.
22. Kamioka H, Saeki C, Oikawa T, Kinoshita A, Kanai T, Ueda K, et al. Low geriatric nutritional risk index is associated with osteoporosis and fracture risk in patients with chronic liver disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2024;24(1):376.
23. Yagi T, Oshita Y, Okano I, Kuroda T, Ishikawa K, Nagai T, et al. Controlling nutritional status score predicts postoperative complications after hip fracture surgery. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):243.
24. Liu N, Lv L, Jiao J, Zhang Y, Zuo XL. Association between nutritional indices and mortality after hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(6):2297-304.
25. Wang N, Chen Y, Ji J, Chang J, Yu S, Yu B. The relationship between serum vitamin D and fracture risk in the elderly: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):81.

26. Jefferys A, Lenguerrand E, Cornthwaite K, Johnson A, Lynch M, Hyde J, et al. Deflation versus maintained inflation of gastric band in pregnancy: A national cohort study. *Obstet Med [Internet]*. 2017;10(2):67. Disponible en: / pmc / articles / PMC5480645 /
27. Ingstad F, Solberg LB, Nordsletten L, Thorsby PM, Hestnes I, Frihagen F. Vitamin D status and complications, readmissions, and mortality after hip fracture. *Osteoporos Int*. 2021;32(5):873-81.
28. Bayram JM, Kanesan H, Clement ND. Vitamin D deficiency in hip fracture patients is associated with an increased mortality risk. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2024;35(1):33.
29. Larrosa M, Gómez A, Casado E, Moreno M, Vázquez I, Orellana C, et al. Hypovitaminosis D as a risk factor of hip fracture severity. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):607-14.
30. Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for Additional Calcium to Reduce the Risk of Hip Fracture with Vitamin D Supplementation: Evidence from a Comparative Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1415-23.
31. Laiz A, Malouf J, Marin A, Longobardi V, De Caso J, Farrerons J, et al. Impact of 3-monthly vitamin D supplementation plus exercise on survival after surgery for osteoporotic hip fracture in adult patients over 50 years: A pragmatic randomized, partially blinded, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):413-20.
32. Thorpe DL, Beeson WL, Knutsen R, Fraser GE, Knutsen SF. Dietary patterns and hip fracture in the Adventist Health Study 2: combined vitamin D and calcium supplementation mitigate increased hip fracture risk among vegans. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(2):488-95.
33. Mishra S, Baruah K, Malik VS, Ding EL. Dairy intake and risk of hip fracture in prospective cohort studies: non-linear algorithmic dose-response analysis in 486 950 adults. *J Nutr Sci*. 2023;12:e96.
34. Feskanich D, Meyer HE, Fung TT, Bischoff-Ferrari HA, Willett WC. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):385-96.
35. Meyer HE, Willett WC, Fung TT, Holvik K, Feskanich D. Association of High Intakes of Vitamins B6 and B12 From Food and Supplements With Risk of Hip Fracture Among Postmenopausal Women in the Nurses' Health Study. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193591.
36. Beeram I, Mortensen SJ, Yeritsyan D, Momenzadeh K, Von Keudell A, Nazarian A. Multivitamins, and risk of fragility hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):29.
37. Chen R, Li L, Xiang Z, Li H, Hou XL. Association of iron supplementation with risk of transfusion, hospital length of stay, and mortality in geriatric patients undergoing hip fracture surgeries: a meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(1):5-15.
38. Xu J, Song C, Song X, Zhang X, Li X. Carotenoids, and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(2):2391-9.
39. Mei Z, Chen GC, Hu J, Lin C, Sun Z, Liu C, et al. Habitual use of fish oil supplements, genetic predisposition, and risk of fractures: a large population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(3):945-54.
40. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Dietary Intakes of Arachidonic Acid and α -Linolenic Acid Are Associated with Reduced Risk of Hip Fracture in Older Adults. *J Nutr*. 2011;141(6):1146-53.
41. Sahni S, Hannan MT, Gagnon D, Blumberg J, Cupples LA, Kiel DP, et al. Protective effect of total and supplemental vitamin C intake on the risk of hip fracture—a 17-year follow-up from the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1853-61.
42. Pareja Sierra T, Hünicken Torrez F, Pablos Hernández M, López Velasco R, Ortés Gómez R, Cervera Díaz M, et al. A Prospective, Observational Study of the Effect of a High-Calorie, High-Protein Oral Nutritional Supplement with HMB in an Old and Malnourished or at-Risk-of-Malnutrition Population with Hip Fractures: A FracNut Study. *Nutrients*. 2024;16(8):1223.
43. Eneroth M, Olsson UB, Thorngren KG. Nutritional Supplementation Decreases Hip Fracture-related Complications. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;451:212-7.
44. Gunnarsson A, Lönn K, Gunningberg L. Does nutritional intervention for patients with hip fractures reduce postoperative complications and improve rehabilitation? *J Clin Nurs*. 2009;18(9):1325-33.
45. Anbar R, Beloosesky Y, Cohen J, Madar Z, Weiss A, Theilla M, et al. Tight Calorie Control in geriatric patients following hip fracture decreases complications: A randomized, controlled study. *Clinical Nutrition*. 2014;33(1):23-8.
46. Myint MWW, Wu J, Wong E, Chan SP, To TSJ, Chau MWR, et al. Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2013;42(1):39-45.
47. Kim CH, Lee BR, Park JS, Kim JB, Kwon SW, Kim WJ, et al. Efficacy of Postoperative Oral Nutritional Supplements in Geriatric Hip Fracture Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *J Clin Med*. 2024;13(18):5580.
48. Ashkenazi I, Rotman D, Amzalleg N, Graif N, Amal Khoury, Ben-Tov T, et al. Efficacy of Oral Nutritional Supplements in Patients Undergoing Surgical Intervention for Hip Fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2022;13.
49. Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, Martinez JA, Zulet MA. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial. *Maturitas*. 2017;101:42-50.

50. Fernández Jiménez R, García-Rey S, Vegas Aguilar IM, Jiménez-Sánchez A, Montero Madrid N, Roque Cuellar MC, et al. Impact of an oral nutritional supplement on the recovery of the nutritional status of older patients with fragility hip fracture: Controlled and randomized clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2025;68:348-58.
51. Chen B, Zhang JH, Duckworth AD, Clement ND. Effect of oral nutritional supplementation on outcomes in older adults with hip fractures and factors influencing compliance. *Bone Joint J*. 2023;105-B(11):1149-58.
52. Malafarina V, Reginster JY, Cabrerizo S, Bruyère O, Kanis J, Martinez J, et al. Nutritional Status and Nutritional Treatment Are Related to Outcomes and Mortality in Older Adults with Hip Fracture. *Nutrients*. 2018;10(5):555.
53. Rempel AN, Rigassio Radler DL, Zelig RS. Effects of the use of oral nutrition supplements on clinical outcomes among patients who have undergone surgery for hip fracture: A literature review. *Nutr Clin Pract*. 2023;38(4):775-89.
54. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. En: Avenell A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.

[r e v i s i ó n]

Nutrición y diabetes *mellitus* tipo 3: implicaciones metabólicas y abordaje nutricional integral

Nutrition and Type 3 Diabetes Mellitus: Metabolic Implications and Comprehensive Nutritional Management

Irene González Navarro, Andrés Jiménez Sánchez y Miriam Zambrano Mármol

Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España.

Cómo citar este trabajo

González Navarro I, Jiménez Sánchez A, Zambrano Mármol M. Nutrición y diabetes *mellitus* tipo 3: implicaciones metabólicas y abordaje nutrición integral. Nutr Clin Med 2025;19(3):168-188

Palabras clave

Diabetes *mellitus* tipo 3, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis crónica, soporte nutricional, terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

>>RESUMEN

La diabetes *mellitus* tipo 3 (DM3), o diabetes pancreatogénica, es una forma secundaria de diabetes asociada a enfermedades del páncreas exocrino, como pancreatitis crónica o cáncer de páncreas. Se caracteriza por una alteración combinada de la función endocrina y exocrina pancreática, lo que da lugar a un perfil metabólico y nutricional distintivo, con elevada variabilidad glucémica y alto riesgo de desnutrición, superior al observado en otros tipos de diabetes. Esto es debido a la combinación de hipofagia, malabsorción, inflamación crónica y estado catabólico aumentado. Esta situación conduce a un déficit energético y de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y también de minerales como calcio, magnesio y zinc. La valoración nutricional debe ser sistemática e incluir cribado con herramientas validadas y confirmación diagnóstica mediante criterios actuales de la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), así como evaluación de la sarcopenia. La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (*pancreatic enzyme replacement therapy*, PERT) constituye el pilar fundamental del tratamiento nutricional en la DM3 con insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Su uso correcto mejora la digestión y absorción de nutrientes, corrige la esteatorrea, favorece la recuperación del estado nutricional y puede contribuir indirectamente a una mayor estabilidad glucémica. No existen publicadas guías específicas que aborden los aspectos nutricionales en la DM3. En la práctica clínica, se recomienda un enfoque individualizado, similar al de la diabetes insulín dependiente, pero priorizando el mantenimiento o

Correspondencia

Irene González Navarro
Email: irenegonzalez1@gmail.com

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



la recuperación del estado nutricional frente a un control glucémico excesivamente estricto. Se aconseja una dieta equilibrada de patrón mediterráneo, normo- o hipercalórica según el estado nutricional, fraccionada en varias tomas, con un aporte proteico elevado ($\geq 1,0$ - $1,2$ g/kg/día, o mayor en presencia de sarcopenia), consumo adecuado de grasas saludables y ajuste de la PERT, en lugar de restricciones lipídicas sistemáticas. Cuando la ingesta oral es insuficiente o existe malabsorción significativa, puede ser necesario recurrir a soporte nutricional artificial (oral, enteral o parenteral), aplicando los criterios generales de la terapia médica nutricional y prestando especial atención al manejo de la hiperglucemia y al riesgo de hipoglucemias. La intervención nutricional activa e individualizada es esencial para mejorar el control metabólico, reducir complicaciones y optimizar la calidad de vida de estos pacientes.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 168-188

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0016

Key words

Type 3 diabetes mellitus, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, nutritional support, pancreatic enzyme replacement therapy

<<ABSTRACT

Type 3 diabetes mellitus (T3DM), or pancreatogenic diabetes, is a secondary form of diabetes associated with diseases of the exocrine pancreas, such as chronic pancreatitis or pancreatic cancer. It is characterized by a combined impairment of pancreatic endocrine and exocrine function, resulting in a distinctive metabolic and nutritional profile with marked glycemic variability and a high risk of malnutrition, greater than that observed in other types of diabetes. This increased risk is driven by the coexistence of hypophagia, malabsorption, chronic inflammation, and an enhanced catabolic state. Consequently, patients frequently

develop energy deficits and deficiencies of fat-soluble vitamins (A, D, E, and K), as well as minerals such as calcium, magnesium, and zinc. Nutritional assessment should be systematic and include screening with validated tools, diagnostic confirmation using GLIM criteria, and evaluation of sarcopenia. Pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) represents the cornerstone of nutritional management in T3DM with exocrine pancreatic insufficiency. When appropriately prescribed, PERT improves nutrient digestion and absorption, corrects steatorrhea, promotes nutritional recovery, and may indirectly contribute to greater glycemic stability. Currently, no specific guidelines addressing nutritional management in T3DM have been published. In clinical practice, an individualized approach is recommended, similar to that used in insulin-dependent diabetes, but prioritizing the maintenance or restoration of nutritional status over excessively strict glycemic control. A balanced Mediterranean-style diet is advised, normo- or hypercaloric according to nutritional status, fractionated in frequent meals, with a relatively high protein intake (≥ 1.0 - 1.2 g/kg/day, or higher in the presence of sarcopenia), adequate consumption of healthy fats, and optimization of PERT rather than systematic fat restriction. When oral intake is insufficient or significant malabsorption persists, artificial nutritional support (oral, enteral, or parenteral) may be required, following general medical nutrition therapy criteria and with particular attention to hyperglycemia management and hypoglycemia risk. Active and individualized nutritional intervention is essential to improve metabolic control, reduce complications, and optimize quality of life in these patients.

Nutr Clin Med 2025; 19 (3): 168-188

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.3.0016

>>INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* tipo 3 (DM3)—también denominada diabetes pancreatogénica o diabetes pancreatopriva— es la hiperglucemia secundaria a enfermedades del páncreas exocrino (pancreatitis

aguda/recidivante o crónica, resecciones pancreáticas, neoplasias, fibrosis quística, hemocromatosis, etc.), y que se caracteriza por una pérdida combinada de células endocrinas y alteración del eje entero-insular asociada a daño estructural pancreático. La designación “tipo 3” o “tipo 3c”

(frecuentemente citada también como tipo IIIC) tiene su origen en la numeración y estructura de la clasificación/ tabla que publicaba anualmente la *American Diabetes Association* (ADA). En dicha tabla, las formas “secundarias” quedaban agrupadas en la sección III.C (interpretada por autores como “tipo IIIC” o “3c”), y esa denominación fue adoptada por investigadores y clínicos como etiqueta práctica para la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino¹.

Respecto a la cronología del reconocimiento clínico de la DM3, esta patología es conocida desde finales del siglo XIX, cuando se identifica el papel del páncreas en la glucemia y se reconoce la relación entre lesión pancreática extensa y diabetes². En las décadas finales del siglo XX, las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comienzan a utilizar el término “diabetes secundaria” u “otros tipos de diabetes”, pero sin existir una etiqueta estandarizada ampliamente usada para la diabetes derivada del daño del parénquima exocrino pancreático, que no aparecería hasta el siglo XXI³. En 2012, el grupo de trabajo de *PancreasFest 2012* publica recomendaciones para la detección, evaluación y tratamiento de la diabetes asociada a pancreatitis crónica (PC), contribuyendo a formalizar criterios

clínicos y a la necesidad de distinguir esta entidad en la práctica clínica⁴. Los criterios diagnósticos más citados para la DM3 son los propuestos por Ewald *et al.* en 2013, basados en la combinación de criterios mayores y menores⁵ (tabla I). No obstante, presentan limitaciones relevantes, ya que algunas de estas características pueden observarse en la diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) de larga evolución, la evaluación de la función beta y de la resistencia a la insulina carece de una estandarización óptima, y la disponibilidad de pruebas diagnósticas especializadas varía entre centros¹.

A partir de estos intentos de clasificación, comienza un aumento de publicaciones específicas, y la denominación de DM3 se impone en la literatura y en revisiones de alto impacto, que consolidan el término y reclaman mejor reconocimiento epidemiológico y protocolos diagnósticos⁶. En la actualidad, la ADA, la OMS y sociedades científicas nacionales reconocen la DM3 o diabetes secundaria a enfermedad del páncreas exocrino como una entidad propia, aunque la comunidad científica continúa refinando definiciones y criterios^{7,8}, ya que con frecuencia se clasifica erróneamente como DM2. Las guías y revisiones recomiendan sospecharla en pacientes con

TABLA I. PROPUESTA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS TIPO 3

Tipo de criterio	Criterio	Descripción
Criterios principales (deben estar presentes)	Insuficiencia pancreática exocrina.	Evaluada mediante pruebas como elastasa fecal-1 o pruebas de función pancreática directa.
	Imágenes patológicas del páncreas.	Identificadas por USE, RM o TC.
	Ausencia de marcadores autoinmunes.	No presencia de autoanticuerpos asociados a diabetes tipo 1.
Criterios menores	Ausencia de secreción de polipéptido pancreático.	Indica deterioro en la respuesta hormonal del páncreas.
	Alteración en secreción de incretinas.	Disminución de GLP-1 u otras incretinas.
	Ausencia de resistencia excesiva a la insulina.	Evaluada con el índice HOMA-IR.
	Función deteriorada de células beta.	Medida mediante HOMA-B o relación C-péptido/ glucosa.
	Niveles bajos de vitaminas liposolubles.	Disminución de vitaminas A, D, E y K, asociada a malabsorción.

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HOMA-B: Homeostasis Model Assessment–Beta Cell; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment–Insulinresistance; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonido endoscópico. Modificada de Ewalds *et al.*⁵.

Fisiopatología de la Diabetes Mellitus Tipo 3 (DM3)



Figura 1. Esquema de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 3 (DM3). El daño pancreático condiciona una alteración combinada de la función endocrina y exocrina, dando lugar a hiperglucemia con elevada variabilidad glucémica, maldigestión y malabsorción, con mayor riesgo de desnutrición y sarcopenia. IPE: insuficiencia pancreática exocrina; PP: polipéptido pancreático.

historia de enfermedad pancreática, pérdida de peso inexplicada y requerimiento temprano de insulina o ausencia de rasgos típicos de otros tipos de diabetes. El correcto diagnóstico de la DM3 es muy importante por las repercusiones nutricionales que derivan de esta patología. Por todo ello, el objetivo de este artículo es revisar de forma crítica la evidencia disponible sobre la valoración y el manejo nutricional en la DM3, ya que es una entidad frecuentemente infradiagnosticada y escasamente representada en las guías clínicas actuales. Dada la limitada evidencia científica, el objetivo de esta revisión es analizar críticamente la evidencia disponible sobre la valoración y el manejo nutricional de la DM3, proponiendo recomendaciones prácticas para la práctica clínica.

>>EPIDEMIOLOGÍA Y CAUSAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

En poblaciones occidentales, se estima que la DM3 representa aproximadamente el 5-10 % de todas las causas de diabetes⁹. La etiología más prevalente, responsable de hasta el 80 % de los casos, es la PC, tanto de origen tóxico como metabólico, infiltrativo, autoinmune o idiopático. En este contexto, se produce una pérdida progresiva de la función exocrina y endocrina pancreática, siendo la duración y la extensión del daño estructural los principales determinantes del riesgo de DM3, por encima de una etiología específica. En

cohortes retrospectivas de adultos con PC se ha descrito una prevalencia de DM3 del 30-40 %, y estudios prospectivos han demostrado una incidencia acumulada especialmente elevada durante el seguimiento^{10,11}. En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 15 estudios y un total de 8970 sujetos con PC, la prevalencia de DM3 fue del 15 % a los 3 años y del 33 % a los 5 años, lo que supone una prevalencia global cercana al 30 %¹². Además, entre el 30 % y el 40 % de los pacientes con PC presentan hiperglucemia intermitente o prediabetes, por lo que la proporción combinada de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono podría alcanzar el 60-75 % en algunas cohortes¹³, lo que justifica el cribado periódico en esta población.

La pancreatitis aguda (PA) también puede producir DM3, especialmente en los casos graves con necrosis extensa o en aquellos con episodios recidivantes. Las series y metaanálisis recientes describen una incidencia acumulada variable a lo largo del tiempo, estimada en torno al 10 % al año, 18-20 % a los 3-5 años y hasta el 30-40 % en seguimientos más prolongados¹⁴. La gravedad del episodio inicial influye de forma sustancial en el riesgo posterior: los pacientes con PA moderada-severa o necrosante presentan una probabilidad significativamente mayor de desarrollar DM3 en comparación con aquellos con PA leve¹⁵. En particular, la presencia de necrosis pancreática se asocia con un riesgo aún más elevado. Asimismo, la frecuencia de episodios actúa como predictor independiente, de modo que el riesgo

aumenta con las recurrencias y con la progresión hacia PC¹⁶.

La cirugía pancreática constituye otra causa relevante de DM3. El riesgo de desarrollar diabetes tras una pancreatectomía depende fundamentalmente del tipo de resección y de la enfermedad pancreática subyacente. Las pancreatectomías totales producen invariablemente DM3, mientras que tras resecciones parciales la incidencia es más variable. A pesar de la heterogeneidad entre estudios, se estima que aproximadamente el 20-30 % de los pacientes desarrollan DM3 tras una pancreatectomía parcial^{17,18}. Entre los principales factores pronósticos se incluyen el volumen de parénquima pancreático remanente, la presencia de alteraciones glucémicas preoperatorias, la edad, el sexo, el antecedente de PA y los procedimientos quirúrgicos asociados. En revisiones sistemáticas y cohortes multicéntricas, la incidencia acumulada de DM3 tras pancreatectomía distal (PD) suele ser mayor que tras duodenopancreatectomía cefálica (DPC), lo que se ha atribuido en parte a la mayor pérdida de masa de células beta en las resecciones que incluyen el cuerpo y la cola pancreática. Por ejemplo, una revisión con 1731 pacientes encontró una incidencia de DM3 tras PD del 39 % en PC y del 14 % en lesiones benignas o malignas, con un 77 % de pacientes dependientes de insulina desde el inicio¹⁹. En metaanálisis recientes, la probabilidad de desarrollar diabetes al año tras PD fue del 21 % frente a alrededor del 16 % tras DPC²⁰. Además, en otra cohorte observacional, la incidencia de DM3 al año fue significativamente mayor tras PD que tras DPC (36 % *versus* 13 %, respectivamente)²¹. Cabe destacar que el riesgo no se limita al periodo inmediato postoperatorio, ya que muchas series describen una aparición temprana, pero con incremento progresivo del riesgo a lo largo del tiempo, lo que apoya la necesidad de un seguimiento glucémico prolongado y de un abordaje multidisciplinar¹⁸.

La DM3 es también frecuente en el cáncer de páncreas. En series clínicas, la prevalencia global de cualquier tipo de diabetes en estos pacientes oscila entre el 40 % y el 68 %, siendo más elevada en el adenocarcinoma ductal pancreático (ACDP)²². En la mayoría de los casos, se trata de diabetes de nuevo inicio, con hasta un 74 % de los pacientes desarrollándola en los 2 años previos al diagnóstico tumoral, lo que sugiere un

comportamiento compatible con un síndrome paraneoplásico²³. De hecho, se estima que, entre los adultos mayores de 50 años con diabetes de reciente diagnóstico, aproximadamente un 1 % será diagnosticado de adenocarcinoma ductal pancreático en los 1-3 años siguientes, un riesgo absoluto bajo pero clínicamente relevante²⁴. Otras neoplasias pancreáticas, como los tumores neuroendocrinos o quísticos, se asocian con DM3 con mucha menor frecuencia.

Por último, las enfermedades hereditarias pancreáticas también pueden dar lugar a DM3, destacando por su relevancia clínica la diabetes relacionada con la fibrosis quística. Se trata de una condición frecuente que afecta aproximadamente al 20 % de los adolescentes y al 40-50 % de los adultos con fibrosis quística, y se asocia a un aumento significativo de la morbilidad, la mortalidad y la carga global de la enfermedad⁷.

>> FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

La DM3 se caracteriza por la disfunción simultánea de la fracción endocrina y exocrina del páncreas, con pérdida o inactivación de múltiples hormonas pancreáticas y alteración profunda del metabolismo energético. La lesión inflamatoria, tumoral o quirúrgica del páncreas produce no solo una pérdida de masa de células beta, con la consiguiente deficiencia de insulina, sino también de células alfa (productoras de glucagón), células delta (productoras de somatostatina) y células PP (productoras de polipéptido pancreático, PP). El déficit de insulina constituye el mecanismo central de la hiperglucemia basal y posprandial, y se asocia a aumento de la lipólisis y a resistencia hepática a la insulina. A diferencia de la DM2, la resistencia periférica no es el mecanismo predominante, salvo posiblemente en el contexto del ACDP, como se comentará más adelante. Además, la deficiencia de glucagón reduce la producción hepática de glucosa en ayunas, contribuyendo a la predisposición a hipoglucemias. La amilina, también producida por las células beta, participa en el control glucémico posprandial al ralentizar el vaciamiento gástrico y suprimir la secreción de glucagón; su déficit favorece picos rápidos de hiperglucemia tras las comidas. Por su parte, la deficiencia de PP altera la regulación hepática del metabolismo

de la glucosa y se asocia a resistencia hepática a la insulina, generando un perfil metabólico característico y distinto al de la DM2. Las concentraciones bajas de PP constituyen un hallazgo fisiopatológico distintivo de la DM3. Finalmente, la reducción de somatostatina contribuye a una pérdida de la modulación fina de la secreción hormonal pancreática.

En relación con la IPE y su impacto sobre la glucemia, la maldigestión y malabsorción de grasas y otros nutrientes condicionan una reducción de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido inhibidor gástrico, como consecuencia de una estimulación luminal inadecuada. Este fenómeno se asocia a pérdida de peso y desnutrición, y contribuye al empeoramiento del control glucémico, con un aumento de la variabilidad glucémica. La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT, *pancreatic enzyme replacement therapy*) puede mejorar de forma modesta la tolerancia a la glucosa a través de distintos mecanismos, que se detallarán más adelante^{1,25}.

La combinación de estas alteraciones endocrinas y exocrinas configura un perfil metabólico singular, caracterizado por hiperglucemia secundaria al déficit de insulina, coexistiendo con una marcada predisposición a hipoglucemias graves por la ausencia de glucagón. A ello se suma una alteración sustancial en la regulación de la absorción de nutrientes y una elevada variabilidad glucémica, reflejo de la disfunción integrada del eje pancreático. De forma paralela, la IPE favorece la maldigestión y malabsorción, especialmente de grasas, condicionando incretinopenia, desnutrición progresiva y una mayor inestabilidad metabólica.

Un escenario fisiopatológico diferenciado es el de la DM3 asociada al ACDP. En este contexto, un porcentaje significativo de pacientes desarrolla diabetes de nuevo inicio meses o incluso años antes del diagnóstico tumoral, un fenómeno que no puede explicarse únicamente por la destrucción directa del parénquima pancreático. La hipótesis actualmente más aceptada es la de la DM3 como un síndrome paraneoplásico, en el que el tumor pancreático secretaría factores diabetogénicos capaces de inducir resistencia a la insulina y disfunción de las células beta, incluso en ausencia de daño estructural

pancreático significativo. Entre los mediadores propuestos se incluyen la adrenomedulina, citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 y exosomas tumorales. Este modelo fisiopatológico permitiría explicar tanto la aparición precoz de la DM3 como su posible mejoría o incluso reversión tras la resección tumoral en algunos pacientes. En fases más avanzadas de la enfermedad, los mecanismos estructurales —con invasión y destrucción de los islotes pancreáticos— adquieren mayor relevancia²³.

>> TRATAMIENTOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

El tratamiento farmacológico de la DM3 se ha basado históricamente en la extrapolación de los principios terapéuticos de la DM1 y DM2. Con la excepción de la diabetes relacionada con la fibrosis quística, no existen ensayos clínicos aleatorizados que evalúen de forma específica la eficacia de los distintos fármacos hipoglucemiantes ni que definan objetivos óptimos de control glucémico en la DM3. De hecho, los grandes estudios que establecieron el beneficio del control glucémico intensivo en la DM1 y la DM2, como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) y el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), excluyeron de forma sistemática a los pacientes con DM3, al igual que la mayoría de los ensayos con terapias basadas en incretinas²⁶.

Insulina y monitorización continua de glucosa

Por la propia naturaleza fisiopatológica de la DM3, caracterizada por un déficit progresivo de insulina y glucagón, una proporción elevada de pacientes requiere insulinoterapia desde el diagnóstico o poco tiempo después, habitualmente en régimen intensivo bolo-basal. En ausencia de recomendaciones específicas, parece razonable adoptar objetivos de control similares a los propuestos para la DM2, individualizados según el riesgo de hipoglucemias, el tiempo de evolución, la esperanza de vida, las comorbilidades y las circunstancias del paciente. No existen ensayos aleatorizados específicos que definan el régimen insulínico óptimo en DM3; las recomendaciones prácticas se derivan de series clínicas, cohortes pospancreatectomía y consensos locales. En la práctica, el esquema basal-bolo (insulina basal

más insulina prandial de acción rápida) es el más utilizado porque reproduce más fielmente la fisiología ausente y ofrece flexibilidad para ajustar la dosis según ingesta, PERT y variabilidad posprandial. En series de pacientes sometidos a pancreatectomías, las dosis medias de insulina administradas oscilan aproximadamente 0,5 UI/kg/día con la proporción de basal de un 40-50 % del total^{27,28}. Respecto a qué tipo de insulina iniciar, no hay evidencia suficiente que favorezca una formulación basal o prandial concreta exclusivamente para DM3 frente a DM1/DM2; la elección se basa más en la experiencia clínica, la farmacocinética y la necesidad de flexibilidad. La evidencia general muestra que los análogos basales de última generación (glargina U300, degludec) tienen menor variabilidad y menor riesgo de hipoglucemia nocturna frente a NPH o a glargina U100, lo que es fisiológicamente atractivo en DM3 por el alto riesgo de hipoglucemia. Por tanto, cuando la disponibilidad y el coste lo permitan, preferir análogos basales más estables (glargina U300 o degludec) es razonable en DM3 para reducir eventos hipoglucémicos y variabilidad diaria; si no están disponibles, la glargina U100 también es aceptable, pero con vigilancia, mientras que si es posible se evitará el uso de NPH como primera elección por su perfil farmacodinámico más impredecible. Igualmente, el uso de insulinas prandiales ultrarrápidas como lispro, aspart o glulisina parece más lógico, al ofrecer un inicio de acción más rápido y mejor ajuste al perfil posprandial que la insulina regular.

Dado el alto riesgo de hipoglucemias por deficiencia de glucagón en DM3, se recomienda comenzar con dosis conservadoras; por ejemplo, en un estudio danés publicado muy recientemente, el protocolo al alta tras pancreatectomía total incluía insulina basal 0,2 UI/kg/día e insulina prandial 0,1 UI/kg/día²⁹. Se recomienda ir titulando según Monitorización continua de glucosa (MCG) o glucemia capilar, priorizando esquemas que permitan un ajuste rápido de los bolos prandiales (insulina rápida o ultrarrápida) más que el empleo indiscriminado de esquemas fijos que aumenten el riesgo de hipoglucemia.

El uso de MCG facilita la detección de hipoglucemias inadvertidas y de fluctuaciones posprandiales no evidentes con controles puntuales, lo que la convierte potencialmente en una herramienta clave en el control glucémico de la DM3.

Aunque la literatura es todavía limitada, con pocos estudios que específicamente evalúen su efectividad en este grupo, en un ensayo clínico reciente en pacientes con PC y DM3 insulinizada se observó que los sistemas de MCG eran técnicamente precisos y factibles en este contexto, y que su uso podría aumentar el tiempo en rango y reducir el tiempo por encima de rango en comparación con los controles de glucemia capilar, además de la gran aceptación por parte de los pacientes y mejora en la calidad de vida^{30,31}.

Fármacos antidiabéticos

El papel de los fármacos no insulínicos en la DM3 es limitado y debe considerarse de forma individualizada. La metformina puede utilizarse en pacientes con sobrepeso o con un componente de resistencia a la insulina, y no está contraindicada por el hecho de tratarse de DM3. Los secretagogos de insulina (sulfonilureas y meglitinidas) deben emplearse con extrema precaución o evitarse, dada la elevada susceptibilidad a hipoglucemias en pacientes con pérdida de la contrarregulación glucémica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) podrían considerarse con precaución en pacientes con indicación clara por beneficio cardiovascular o renal, siempre con seguimiento estrecho, debido al riesgo de pérdida ponderal, deshidratación e infecciones. Otros fármacos, como la acarbosa o las tiazolidinedionas, presentan limitaciones relevantes en este contexto, bien por empeorar la malabsorción o por sus efectos adversos metabólicos y cardiovasculares.

Las terapias basadas en incretinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y análogos del receptor del GLP-1) han sido motivo de controversia en pacientes con enfermedades pancreáticas. Su uso se ha visto restringido por datos observacionales poscomercialización, recomendaciones cautelares de algunas sociedades científicas y preocupaciones teóricas sobre el riesgo de PA y, en menor medida, de neoplasias pancreáticas^{1,7}. No obstante, estas limitaciones se basan en evidencia de baja calidad y en un riesgo plausible más que en demostraciones concluyentes de daño. En ausencia de una contraindicación universal, su indicación debe basarse en un juicio clínico individualizado, priorizando alternativas en presencia de pancreatitis activa o alta sospecha de enfermedad pancreática^{32,33}. Además, la pérdida de peso y

los efectos gastrointestinales de los agonistas del receptor GLP-1 pueden limitar su uso en personas con DM3 y desnutrición asociada.

Terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas

La PERT consiste en la administración oral de preparados de lipasa, amilasa y proteasa destinados a compensar la pérdida de función exocrina del páncreas. Su objetivo principal es normalizar la digestión y absorción de grasas, hidratos de carbono y proteínas en pacientes con IPE, condición frecuente y considerada como criterio diagnóstico de la DM3. La PERT constituye el tratamiento de elección en la IPE, ya que corrige la esteatorrea, mejora el estado nutricional, reduce los síntomas gastrointestinales y contribuye a la recuperación ponderal.

La dosificación se ajusta fundamentalmente al contenido graso de las comidas y a la gravedad de la insuficiencia exocrina. Las formulaciones disponibles están diseñadas para resistir la acidez gástrica y liberar su contenido enzimático en el intestino delgado a un pH superior a 5,5. En caso de utilizar formulaciones no recubiertas o de abrir las cápsulas, puede ser necesario asociar un inhibidor de la bomba de protones para optimizar su eficacia. Las guías recomiendan iniciar habitualmente con 25 000-50 000 unidades de lipasa por comida principal o tentempié con contenido lipídico, administradas con los primeros bocados y, cuando es posible, repartidas durante la ingesta para favorecer una adecuada mezcla intraluminal. En función de la respuesta clínica, las dosis pueden incrementarse hasta 75 000-100 000 unidades de lipasa por comida. La adecuación del tratamiento se valora mediante la mejoría de los síntomas digestivos, la reducción de la esteatorrea, la recuperación del peso corporal y, cuando está disponible, mediante parámetros objetivos de absorción³⁴⁻³⁶. En España, se dispone de cápsulas con 10 000, 25 000 y 35 000 unidades de lipasa, así como de una formulación granulada no encapsulada. En la [figura 2](#) se muestra un ejemplo de algoritmo práctico de inicio y seguimiento de la terapia con PERT.

Más allá de su papel en el tratamiento de la IPE, la PERT puede desempeñar una función relevante como coadyuvante en el manejo metabólico de la DM3, no como tratamiento hipoglucemiante

directo, sino al mejorar la digestión y absorción de nutrientes y favorecer una ingesta más predecible de macronutrientes. Este efecto puede contribuir a reducir la variabilidad glucémica posprandial, un aspecto especialmente relevante en esta patología, donde la malabsorción condiciona picos y descensos impredecibles de glucosa³⁷. Además, algunos estudios sugieren que la PERT podría modular la secreción de incretinas, enlentecer el vaciamiento gástrico y atenuar la hiperglucemia posprandial. En un ensayo clínico aleatorizado cruzado en adolescentes con fibrosis quística e IPE, la administración de PERT frente a placebo redujo la hiperglucemia posprandial, ralentizó el vaciamiento gástrico y normalizó la secreción de GLP-1 y polipéptido inhibidor gástrico³⁸. De forma concordante, en pacientes con PC e IPE, la sustitución enzimática se asoció a un aumento de la respuesta posprandial de GLP-1 y polipéptido inhibidor gástrico, así como de la secreción de insulina y péptido C, en comparación con la ingesta sin PERT³⁹. No obstante, la evidencia específica sobre el impacto de la PERT en el control glucémico en la DM3 es limitada y heterogénea, basada en estudios pequeños, con poblaciones y etiologías diversas y resultados variables. Además, la adherencia al tratamiento puede ser subóptima, lo que limita su eficacia en la práctica clínica.

Al instaurar la PERT es importante anticipar cambios en la absorción de nutrientes que pueden aumentar la glucemia posprandial y, por tanto, las necesidades de insulina. En estudios observacionales y en vida real se ha descrito que un porcentaje relevante de pacientes con diabetes e IPE precisa aumentar la insulina tras iniciar PERT. Por ello, se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia (preferentemente con MCG cuando esté disponible) durante las primeras semanas tras el inicio o ajuste de PERT y corregir de forma precoz las dosis prandiales (y, si procede, la basal) según la respuesta clínica. Desde el punto de vista práctico, los ajustes suelen ser modestos —por ejemplo, incremento de unas pocas UI en los bolos prandiales o en la dosis diaria total— pero deben individualizarse. La falta de control glucémico tras iniciar PERT debe hacer reconsiderar tanto la pauta insulínica como la correcta administración y dosificación de las enzimas⁴⁰.

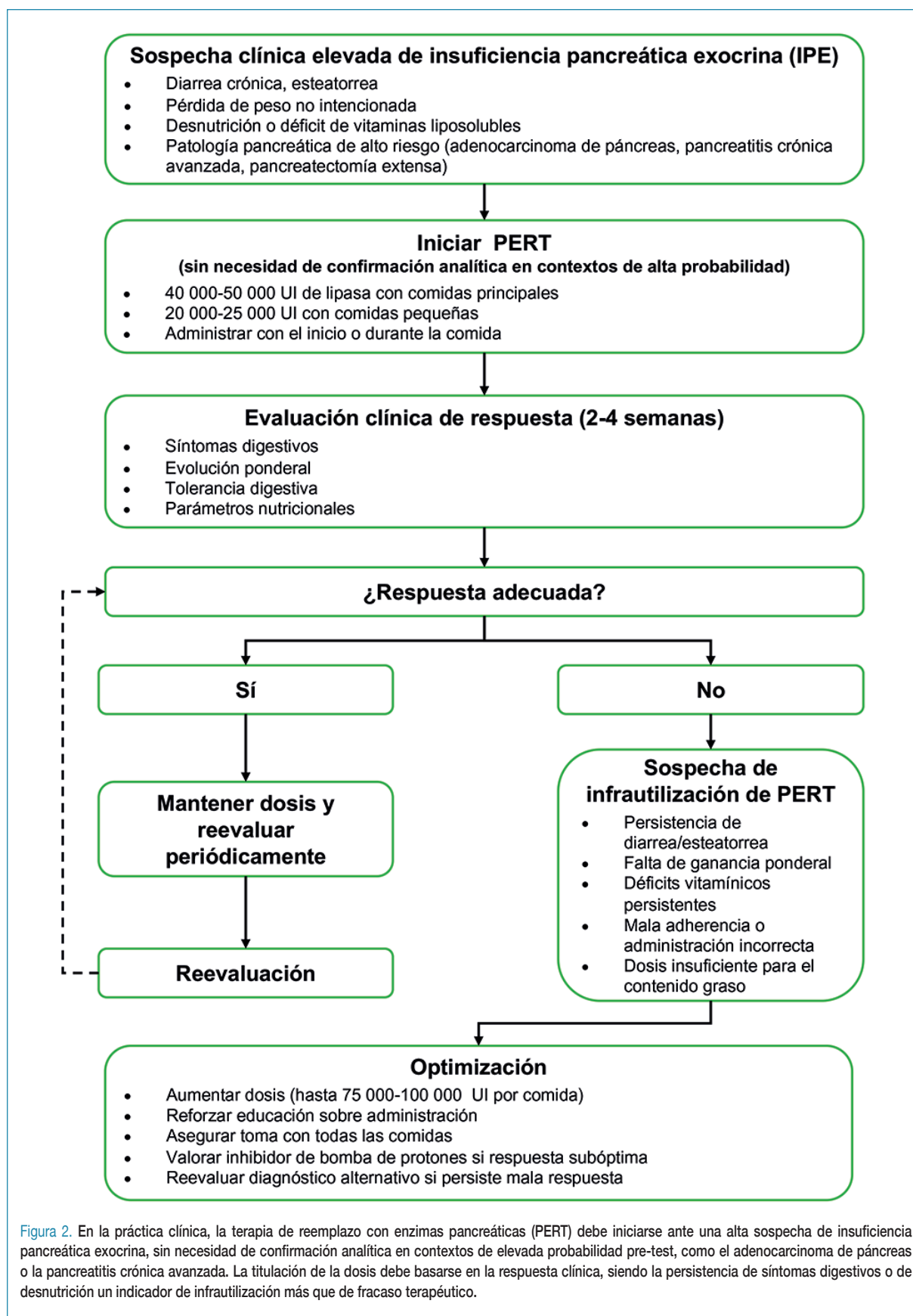


Figura 2. En la práctica clínica, la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (PERT) debe iniciarse ante una alta sospecha de insuficiencia pancreática exocrina, sin necesidad de confirmación analítica en contextos de elevada probabilidad pre-test, como el adenocarcinoma de páncreas o la pancreatitis crónica avanzada. La titulación de la dosis debe basarse en la respuesta clínica, siendo la persistencia de síntomas digestivos o de desnutrición un indicador de infrautilización más que de fracaso terapéutico.

Vitaminas liposolubles y otros micronutrientes

La maldigestión y malabsorción secundarias a la IPE, junto con el ambiente ácido duodenal, la alteración del metabolismo de los ácidos biliares y la disbiosis intestinal, condicionan deficiencias frecuentes de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), así como de micronutrientes esenciales como calcio, magnesio y zinc. En un estudio con 40 pacientes con PC, se encontró deficiencia de vitamina A en el 3 %, vitamina D en el 53 %, vitamina E en el 10 % y vitamina K en el 63 %⁴¹. En otro estudio de 248 pacientes con enfermedades pancreáticas, el 93 % presentaba niveles de 25-OH-D por debajo de 30 ng/mL, el 77,9 % inferiores 20 ng/mL y 32,1 % por debajo de 10 ng/mL⁴². La deficiencia de vitaminas hidrosolubles es menos habitual, aunque se recomienda la determinación de vitamina B12, ácido fólico y tiamina en pacientes con factores de riesgo, como el consumo crónico de alcohol. A pesar de no existir datos sobre la frecuencia óptima de monitorización ni del momento de aparición de las deficiencias en el curso de la enfermedad, se aconseja determinar al menos de forma anual los niveles de vitaminas A, D y E, así como parámetros de coagulación relacionados con la vitamina K⁴³. No se aconseja la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles en ausencia de déficit documentado, priorizándose la monitorización y la suplementación dirigida según los resultados analíticos^{44,45}.

La deficiencia de vitamina D y calcio contribuyen a la pérdida de masa ósea. En la PC se ha observado un marcado aumento de osteoporosis en relación con la IPE por la malabsorción de vitaminas D y K, pero parece que también intervienen factores como la disbiosis intestinal, la inflamación crónica pancreática, la alteración en el metabolismo de la glucosa asociado a la DM3 y la ferroptosis⁴⁶. En una revisión y metaanálisis, Duggan *et al.* encontraron una prevalencia de osteoporosis del 23,4 % y de osteopenia del 39,8 % en pacientes con PC⁴⁷. Otro estudio reciente de 2022 donde se midió la densidad mineral ósea de 282 pacientes con PC, reveló que el 56 % de los participantes presentaba algún tipo de alteración ósea, con una prevalencia de osteoporosis del 17 % y de osteopenia del 39 %⁴⁸. Por tanto, algunas guías recomiendan, además de monitorizar al menos anualmente los niveles séricos de 25-OH-D y calcio, la realización de una densito-

metría ósea al diagnóstico de IPE y su repetición cada 1-2 años, especialmente en pacientes con factores de riesgo persistentes o progresivos^{49,50}.

La mayoría de los estudios y recomendaciones clínicas sobre suplementación de vitamina D se basan en el uso de colecalciferol (vitamina D3). No obstante, en contextos de malabsorción de grasas —como la IPE, la colestasis o determinadas cirugías digestivas— existen fundamentos farmacocinéticos para considerar el uso de calcifediol (25-hidroxivitamina D3) como una alternativa potencialmente más eficaz.

El colecalciferol requiere una absorción intestinal dependiente de micelas y sales biliares, y su transporte inicial se realiza fundamentalmente a través de quilomicrones por vía linfática, por lo que su biodisponibilidad puede verse comprometida en situaciones de esteatorrea. En cambio, el calcifediol es una molécula más hidrofílica, se absorbe preferentemente por vía portal y presenta una farmacocinética más predecible, con incrementos más rápidos y lineales de las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D⁵¹.

Aunque los ensayos clínicos que comparan directamente calcifediol y colecalciferol en pacientes con IPE son escasos, diversos estudios en otros síndromes de malabsorción y revisiones farmacológicas sugieren que el calcifediol puede ser más eficaz para corregir el déficit de vitamina D en estos contextos. Por ello, su uso podría considerarse de forma individualizada en pacientes con DM3 e IPE que presentan malabsorción grasa significativa o respuesta insuficiente al colecalciferol oral, siempre con monitorización periódica de los niveles de 25-hidroxivitamina D^{52,53}.

En situaciones de malabsorción grave o persistente, en las que no se alcanzan concentraciones adecuadas a pesar de la suplementación oral optimizada y del ajuste de la PERT, se ha descrito el uso de vitamina D3 por vía intramuscular como estrategia alternativa para sortear la absorción intestinal. Esta aproximación se ha utilizado en pacientes con PC e IPE, mostrando mejoría de los niveles séricos de vitamina D, aunque la evidencia disponible es limitada y procede fundamentalmente de estudios pequeños y series clínicas⁴⁴.

En cuanto al manejo no farmacológico de la enfermedad metabólica ósea, las guías de la *National*

Academy of Medicine, la *Endocrine Society* en Estados Unidos y la propia ADA recomiendan un mínimo de 600-800 UI/día de vitamina D para evitar la deficiencia en adultos, pero reconocen que en poblaciones de riesgo (malabsorción, obesidad, diabetes) pueden requerirse dosis mayores, hasta 2000 UI/día o más, siempre bajo supervisión médica^{54,55}. De hecho, en una revisión reciente se concluye que una dosis diaria de 2000 UI de vitamina D podría considerarse simple, efectiva y segura para prevenir y tratar la deficiencia⁵⁶. En IPE, las dosis requeridas suelen ser incluso mayores, entre 2000 y 7000 UI diarias (o esquemas equivalentes semanales) según un estudio⁴².

Respecto al calcio, la ingesta diaria recomendada en la población adulta general se sitúa entre 1000 y 1200 mg/día, mientras que en pacientes con enfermedad metabólica ósea las guías recomiendan un aporte total de 1200-1500 mg/día, sumando dieta y suplementos si es preciso^{55,57}. La suplementación debe individualizarse según el aporte dietético y el riesgo de hipercalcemia, y se recomienda fraccionar las dosis en tomas no superiores a 500-600 mg para optimizar la absorción.

Cabe destacar que la mayoría de estas recomendaciones derivan de estudios realizados en población general o en pacientes con factores de riesgo diversos, y que actualmente no existen estudios específicos que definan estrategias óptimas de suplementación en pacientes con DM3.

>>ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3

La DM3 se asocia a retos nutricionales específicos derivados de la coexistencia de IPE, alteraciones del metabolismo de la glucosa con alta variabilidad glucémica y un riesgo elevado de desnutrición y sarcopenia. A diferencia de otros tipos de diabetes, la DM3 combina mecanismos endocrinos y exocrinos que impactan de forma directa sobre la ingesta, la digestión, la absorción de nutrientes y el estado corporal. Sin embargo, la evidencia científica específica sobre valoración e intervención nutricional en DM3 es limitada, por lo que las recomendaciones actuales se basan en la extrapolación de estudios realizados en diabetes *mellitus*, PC y otras enfermedades pancreáticas con insuficiencia exocrina. En este

contexto, el abordaje nutricional debe centrarse en la detección precoz del riesgo nutricional, la individualización de las medidas dietéticas y la utilización adecuada del soporte nutricional, integrando de forma coordinada el tratamiento exocrino y el control glucémico.

Prevalencia de desnutrición y sarcopenia

La DM3 se asocia a un riesgo elevado de desnutrición relacionada con la enfermedad y de sarcopenia, derivado de la coexistencia de IPE, alteraciones endocrinas, inflamación crónica y un estado catabólico sostenido. Aunque los datos específicos en DM3 son todavía limitados, la evidencia disponible sugiere que la desnutrición en estos pacientes es al menos comparable, y probablemente superior, a la observada en la DM1 y DM2 y en las enfermedades pancreáticas que cursan con IPE.

En una comunicación a un congreso que incluyó una serie española de 33 pacientes con PC, de los cuales el 55 % presentaban DM3, la prevalencia global de desnutrición relacionada con la enfermedad, definida según los criterios del *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM), fue del 27,8 %, mientras que la prevalencia de sarcopenia alcanzó el 30,3 %. En este estudio, la desnutrición fue más frecuente en el subgrupo con DM3 (22,2 %) en comparación con aquellos sin diabetes (6,7 %), lo que sugiere que la presencia de DM3 añade un riesgo nutricional adicional, probablemente en relación con la mayor prevalencia y gravedad de la IPE⁵⁸.

Otros estudios comparativos apoyan esta observación. En una cohorte en la que se evaluaron diversos marcadores nutricionales —índice de masa corporal (IMC), albúmina, colesterol, triglicéridos y vitaminas A, D y E— junto con parámetros de función exocrina (elastasa-1 y quitotripsina), en 468 pacientes con DM1 y DM2 frente a 47 pacientes con DM3, se observó que los pacientes con DM3 presentaban un IMC significativamente menor y concentraciones más bajas de vitaminas A, D y E, lo que pone de manifiesto un mayor grado de compromiso nutricional en esta población⁵⁹.

En la diabetes mellitus en su conjunto, especialmente en la DM2 de larga evolución, la desnutrición es una comorbilidad frecuente y bien

documentada. Un metaanálisis reciente estimó una prevalencia de desnutrición del 33 % (intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,25-0,40) y de riesgo de desnutrición del 44 % (IC 95 %: 0,34-0,54). Los pacientes desnutridos presentaban valores significativamente más bajos de IMC, albúmina, hemoglobina, triglicéridos y colesterol HDL, junto con una tendencia a un peor control glucémico⁶⁰.

De forma paralela, en los últimos años se ha puesto de manifiesto una elevada prevalencia de sarcopenia en pacientes con diabetes, con cifras variables según los criterios diagnósticos empleados. Revisiones sistemáticas y metaanálisis han descrito una prevalencia de sarcopenia en DM2 que oscila entre el 7 % y el 29 %, significativamente superior a la observada en población general⁶¹. Esta prevalencia es aún mayor en personas de edad avanzada: en el estudio multicéntrico español SeDREno, el 54,7 % de los pacientes con DM2 mayores de 70 años presentaban riesgo de sarcopenia, y el 40,7 % cumplían criterios GLIM de desnutrición moderada o grave asociada a sarcopenia⁶². Aunque existen menos datos en DM1, también se ha descrito pérdida de masa y función muscular, con una prevalencia de sarcopenia del 8 % y de dinapenia del 23 % en una cohorte española⁶³. Teniendo en cuenta la prevalencia y el impacto de la pérdida de masa y función muscular en la salud, se están generando consensos para el diagnóstico específico de la sarcopenia en el paciente diabético⁶⁴. En pacientes con IPE, especialmente en el contexto de PC —principal causa de DM3—, el impacto nutricional es aún más acusado. Estudios que aplican criterios GLIM muestran que aproximadamente la mitad de los pacientes con PC presentan desnutrición, con una prevalencia de bajo peso (IMC < 18,5 kg/m²) cercana al 26 % en pacientes ambulatorios⁶⁵. En un estudio multicéntrico con 44 pacientes se observó una prevalencia de desnutrición moderada del 21 % y severa del 42 % según criterios GLIM⁶⁶, mientras que en otra cohorte de 91 pacientes, el riesgo de desnutrición, evaluado mediante la herramienta *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) alcanzó el 31,5 %⁶⁷. Además, en otra serie de 182 pacientes con PC, se describió una prevalencia de sarcopenia del 17 %, asociándose durante el seguimiento a mayor riesgo de hospitalización, mayor estancia media y mayor mortalidad⁶⁸.

La desnutrición en la PC, y por extensión en la DM3, es el resultado de la interacción de múltiples

mecanismos. A la maldigestión y malabsorción secundarias a la IPE se suman la reducción voluntaria de la ingesta por dolor posprandial, náuseas, plenitud precoz o vómitos, el consumo de alcohol y tabaco, y la presencia de comorbilidades digestivas como estenosis duodenales, gastroparesia —especialmente en el contexto de la DM3— y el uso de opioides. Asimismo, la inflamación crónica pancreática, mediada por citocinas como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α , induce anorexia, incrementa el gasto energético basal y favorece el catabolismo proteico. Este entorno hipercatabólico acelera la pérdida de masa muscular y explica la elevada prevalencia de sarcopenia, incluso en pacientes con IMC normal o elevado. Finalmente, la hipomotilidad intestinal, la reducción de la secreción pancreática con efecto antimicrobiano y las alteraciones anatómicas favorecen el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, cuya prevalencia puede superar el 30 %, contribuyendo adicionalmente a la malabsorción y perpetuando el círculo vicioso de la desnutrición⁶⁵.

Valoración nutricional

Dado que se asume una elevada prevalencia de desnutrición y sarcopenia en la DM3, la valoración nutricional sistemática constituye un elemento central de su manejo. Las guías de la ADA recomiendan el cribado regular del estado nutricional y de la sarcopenia en personas con diabetes, especialmente ante la presencia de pérdida de peso significativa o acelerada, con independencia de su causa⁶⁹. De forma concordante, si se atiende a la principal etiología de la DM3, las guías clínicas señalan que todo paciente con PC debe considerarse de alto riesgo nutricional y proceder a una evaluación nutricional estructurada mediante cribado sistemático⁴³.

El primer paso consiste en la identificación del riesgo de malnutrición mediante herramientas de cribado validadas. En el ámbito hospitalario, se recomiendan escalas como el *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) o el *MUST*, mientras que en población anciana o ambulatoria resulta especialmente útil el *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA-SF). Estas herramientas se basan fundamentalmente en la evolución ponderal, el IMC y los cambios recientes en la ingesta, permitiendo identificar de forma precoz a los pacientes con riesgo nutricional.

En aquellos pacientes en los que el cribado es positivo, el diagnóstico de desnutrición debe confirmarse mediante criterios diagnósticos estandarizados. En la actualidad, los criterios GLIM constituyen la referencia internacional. Estos requieren la presencia de al menos un criterio fenotípico —pérdida de peso no voluntaria, IMC bajo o reducción de la masa muscular— y un criterio etiológico —disminución de la ingesta o asimilación de nutrientes y/o inflamación crónica—⁷⁰. En la DM3, ambos componentes suelen coexistir con frecuencia, dada la combinación de hipofagia, malabsorción secundaria a IPE y un estado inflamatorio persistente.

La evaluación de la sarcopenia reviste especial importancia en la DM3, ya que puede verse agravada por la desnutrición crónica, la inflamación sistémica y el estado catabólico asociado a la enfermedad pancreática subyacente. Aunque no existen herramientas diagnósticas específicas para la DM3, resulta razonable aplicar los criterios propuestos por el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2), ampliamente validados en otras poblaciones clínicas⁷¹. El diagnóstico se basa en la combinación de fuerza muscular reducida (por ejemplo, mediante dinamometría manual), masa muscular baja (evaluada mediante bioimpedanciometría o densitometría dual de rayos X [DXA]) y deterioro del rendimiento físico, valorado mediante pruebas funcionales como la de velocidad de la marcha o la de levantarse de la silla. Como herramienta de cribado rápido, el cuestionario SARC-F permite identificar pacientes con alto riesgo; una puntuación ≥ 4 puntos debe conducir a una evaluación objetiva más detallada.

Más allá de los parámetros antropométricos clásicos, la valoración nutricional debería incorporar, siempre que sea posible, una evaluación morfofuncional. El uso exclusivo del IMC presenta limitaciones importantes, ya que estos pacientes pueden presentar alteraciones significativas de la composición corporal —especialmente pérdida de masa muscular— incluso con un IMC dentro de la normalidad o elevado. En los últimos años se ha puesto de relieve la utilidad de técnicas de valoración morfofuncional, como la bioimpedanciometría, la DXA, dinamometría o pruebas de imagen (tomografía computarizada, resonancia magnética), para una caracterización más precisa del estado nutricional.

Aunque la evidencia específica en DM3 es limitada, estas herramientas permiten detectar precozmente desnutrición y sarcopenia ocultas y orientar de forma más individualizada la intervención nutricional. En este sentido, la Declaración de Málaga de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) subraya la necesidad de avanzar hacia una valoración nutricional integral basada en criterios morfofuncionales, superando la dependencia exclusiva del IMC y promoviendo un abordaje más preciso y personalizado del paciente⁷². Este enfoque resulta especialmente pertinente en pacientes con patología pancreática y malabsorción, en los que el riesgo de deterioro de la masa y función muscular es elevado.

En conclusión, la integración sistemática en la práctica clínica de la valoración nutricional en la DM3 resulta esencial para guiar de forma adecuada las intervenciones dietéticas, el uso de la PERT y la indicación de la terapia médica nutricional cuando sea necesario.

Medidas dietéticas

En la actualidad, no existen guías dietéticas específicas para la DM3. Por este motivo, las recomendaciones nutricionales se basan en la extrapolación de la evidencia disponible en diabetes *mellitus* insulino dependiente^{69,73,74} y en enfermedades pancreáticas con IPE, fundamentalmente PC⁴³. En este contexto, el objetivo principal del tratamiento dietético no debe ser un control glucémico excesivamente estricto, sino el mantenimiento o la recuperación del estado nutricional, la prevención de la desnutrición y la reducción de la variabilidad glucémica, integrando de forma coordinada las medidas dietéticas, la insulino terapia y la PERT.

Desde el punto de vista energético, se recomienda una dieta normocalórica o hipercalórica, ajustada al estado nutricional y al grado de catabolismo del paciente. A diferencia de otras formas de diabetes, en la DM3 la restricción calórica sistemática no está justificada y puede agravar la pérdida ponderal y la sarcopenia. Como marco general, una dieta de patrón mediterráneo resulta adecuada por su equilibrio nutricional y su aceptabilidad, si bien debe adaptarse de forma individualizada a la tolerancia digestiva y al control metabólico de cada paciente.

El aporte proteico constituye un eje central del tratamiento dietético en la DM3. Se recomienda un consumo elevado de proteínas, al menos de 1,0-1,2 g/kg/día, pudiendo ser necesario un aporte mayor (1,2-1,5 g/kg/día) en presencia de sarcopenia, desnutrición o enfermedad inflamatoria activa, siempre que no existan contraindicaciones. Este enfoque pretende contrarrestar el estado catabólico y preservar la masa muscular, incluso en pacientes con IMC normal o elevado.

En cuanto a los hidratos de carbono, se aconseja priorizar la calidad frente a la cantidad, favoreciendo el consumo de hidratos de carbono complejos, con bajo índice glucémico y ricos en fibra soluble, siempre que la tolerancia digestiva lo permita. El ajuste de la cantidad total de hidratos de carbono debe individualizarse en función del tratamiento con insulina, la variabilidad glucémica y el patrón de ingesta. En este sentido, la educación terapéutica avanzada en diabetes, incluyendo el recuento de hidratos de carbono, resulta especialmente útil en pacientes con DM3.

La ingesta lipídica representa uno de los aspectos diferenciales del abordaje dietético en la DM3. A diferencia de las recomendaciones clásicas en otras patologías digestivas, no se aconseja la restricción sistemática de grasa en la dieta, ya que puede reducir el aporte energético diario, favorecer la pérdida de peso y además no corrige la malabsorción subyacente. En su lugar, la estrategia recomendada consiste en mantener una ingesta adecuada de grasas, priorizando las de mejor perfil nutricional, y ajustar de forma correcta la dosis y el momento de administración de la PERT para optimizar la digestión y absorción. La persistencia de síntomas digestivos o de esteatorrea debe interpretarse, en muchos casos, como un indicador de infrautilización o mal ajuste de la PERT más que como una indicación para modificar la dieta.

El fraccionamiento de la ingesta en varias tomas a lo largo del día constituye otra recomendación práctica relevante. Una dieta distribuida en múltiples comidas facilita el manejo de la insulinoterapia, reduce el riesgo de hipoglucemias, mejora la tolerancia digestiva y favorece una absorción más predecible de los nutrientes en pacientes con IPE. Esta estrategia resulta especialmente útil en pacientes con elevada variabilidad glucémica o con antecedentes de hipoglucemias recurrentes.

En relación con los micronutrientes, la dieta debe garantizar un aporte adecuado de vitaminas y minerales, teniendo en cuenta el riesgo aumentado de deficiencias asociado a la malabsorción previa. En fibrosis quística, la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles forma parte del manejo estándar de los pacientes con IPE, independientemente de la presencia de déficit analítico inicial. Esta recomendación se basa en la elevada prevalencia y precocidad de las deficiencias vitamínicas, su persistencia incluso tras el inicio de la PERT, y la evidencia procedente de cohortes amplias y ensayos clínicos que demuestran beneficios clínicos de la suplementación a largo plazo⁷⁵. En contraste, en otras causas más frecuentes de IPE, como la PC, la evidencia disponible no apoya de forma consistente la suplementación sistemática de vitaminas liposolubles en todos los pacientes. Aunque las deficiencias vitamínicas son frecuentes, su prevalencia es más variable y depende del grado de malabsorción, del control con PERT y del estado nutricional global. Por este motivo, las guías clínicas recomiendan una estrategia basada en la monitorización periódica de los niveles de vitaminas liposolubles y la suplementación dirigida en caso de déficit documentado⁴³. Esta diferencia en las recomendaciones no responde tanto a divergencias fisiopatológicas como a la distinta solidez de la evidencia científica disponible.

En conjunto, el tratamiento dietético de la DM3 debe entenderse como un proceso dinámico e individualizado, que requiere reevaluaciones periódicas y un equipo multidisciplinar. La integración de la dieta con la PERT y el tratamiento insulínico constituye la clave para optimizar el estado nutricional, reducir la variabilidad glucémica y mejorar la calidad de vida en estos pacientes. En la [tabla II](#) se resumen los aspectos dietéticos esenciales en la DM3, y las principales diferencias respecto al abordaje en la DM2.

Terapia médica nutricional

En pacientes con DM3, la indicación de terapia médica nutricional artificial debe seguir los criterios generales, teniendo en cuenta el elevado riesgo de desnutrición, la frecuente IPE y la elevada variabilidad glucémica. El soporte nutricional puede ser necesario cuando la ingesta oral es insuficiente para cubrir los requerimientos energéticos y proteicos, cuando existe malabsorción

TABLA II. ASPECTOS DIETÉTICOS CLAVE EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 3 Y DIFERENCIAS RESPECTO A LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Aspecto dietético	Diabetes mellitus tipo 3	Diabetes mellitus tipo 2
Objetivo principal	Mantener o recuperar el estado nutricional y reducir la variabilidad glucémica.	Control glucémico y reducción del riesgo cardiovascular.
Prioridad clínica	Prevención y tratamiento de la desnutrición y la sarcopenia.	Pérdida ponderal o mantenimiento del peso.
Aporte energético	Normocalórico o hipercalórico según el estado nutricional.	Hipocalórico en caso de sobrepeso u obesidad.
Patrón dietético	Dieta de patrón mediterráneo, adaptada a la tolerancia digestiva.	Dieta de patrón mediterráneo u otros patrones cardioprotectores.
Fraccionamiento de la ingesta	Recomendado (múltiples tomas al día) para mejorar la tolerancia y reducir el riesgo de hipoglucemias.	No imprescindible; individualizado.
Hidratos de carbono	Ajuste individualizado; énfasis en la regularidad de las ingestas y la coordinación con insulino terapia y PERT.	Control cuantitativo y cualitativo; énfasis en índice y carga glucémica.
Aporte proteico	Elevado ($\geq 1,0$ - $1,2$ g/kg/día; superior en presencia de sarcopenia).	Estándar ($\approx 0,8$ - $1,0$ g/kg/día), salvo situaciones especiales.
Lípidos	No restringir sistemáticamente; optimizar la absorción mediante ajuste de la PERT.	Limitación de grasas saturadas; énfasis en grasas insaturadas.
Vitaminas liposolubles	Monitorización sistemática y suplementación dirigida.	No monitorización ni suplementación sistemática.
Enfoque global	Individualizado, flexible y centrado en el estado nutricional.	Más estandarizado y centrado en riesgo cardiovascular.

PERT: terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

significativa o en situaciones de enfermedad aguda, complicaciones digestivas o perioperatorias⁷⁶. Siempre que sea posible, debe priorizarse la vía oral o enteral frente a la parenteral, integrando de forma coordinada la nutrición, la insulino terapia y la PERT.

Suplementos nutricionales orales y nutrición enteral

Los suplementos nutricionales orales constituyen la primera opción de soporte cuando la ingesta oral es insuficiente, especialmente en pacientes con pérdida de peso, desnutrición o sarcopenia. Un reto a la hora del manejo de los pacientes desnutridos con DM3 es qué tipo de suplemento nutricional oral elegir. No existen estudios que comparen las diferentes fórmulas poliméricas, oligoméricas y específicas para hiperglucemia en DM3, por lo que las recomen-

daciones se basan en estudios en DM1 y DM2, en estudios con IPE (con o sin diabetes) y consensos de expertos^{43,77,78}.

Los suplementos poliméricos hipercalóricos-hiperproteicos son la primera opción en la mayoría de los pacientes con ingesta insuficiente, con IPE adecuadamente sustituida con PERT y con glucemias aceptablemente controladas. En caso de que el control glucémico sea prioritario y se busque reducir picos posprandiales, se pueden plantear fórmulas específicas para hiperglucemia, con menor contenido en carbohidratos y más fibra. Por último, se pueden considerar las fórmulas oligoméricas si hay intolerancia digestiva persistente a fórmulas poliméricas a pesar de PERT, o en casos de IPE severa con malabsorción refractaria porque pueden mejorar la absorción y reducir los síntomas. En estos pacientes, la PERT es el factor determinante del éxito nutricional, no

tanto la fórmula empleada, por lo que se recomienda ajustar la dosis y los intervalos de tiempo de la PERT antes de cambiar de fórmula. Es importante recordar que la toma de suplementos nutricionales orales, especialmente para los específicos para hiperglucemia, deben acompañarse de la toma de 25 000-50 000 UI de lipasa, con excepción de los oligoméricos. En la [tabla III](#) se resumen los posibles pros y contras del uso de diferentes fórmulas en pacientes con DM3.

Administración de la PERT en pacientes con nutrición enteral

Cuando la vía oral no es posible o resulta insuficiente, la nutrición enteral es la opción de elección. La correcta administración de la PERT en pacientes con sonda nasointestinal u ostomías representa uno de los principales retos prácticos en el manejo nutricional de la DM3. La eficacia de la PERT depende de su adecuada liberación intraluminal y de una correcta mezcla con el quimo; una administración incorrecta puede tra-

ducirse en persistencia de malabsorción, esteatorrea y fracaso del soporte nutricional, incluso cuando el aporte energético es aparentemente adecuado.

Las formulaciones habituales de PERT consisten en microgránulos (encapsulados o no) con recubrimiento entérico. Aunque la cápsula puede abrirse, los microgránulos nunca deben triturarse, ya que su recubrimiento entérico individual es esencial para proteger la lipasa del pH gástrico; su alteración reduce de forma significativa la eficacia del tratamiento. En pacientes con sonda nasogástrica o nasoyeyunal, la apertura de las cápsulas y la suspensión de los microgránulos en agua puede resultar técnicamente compleja, con riesgo de obstrucción de la sonda e infradosificación. En la práctica clínica, se recomienda abrir las cápsulas y suspender cuidadosamente los microgránulos en un medio ácido (por ejemplo, puré de manzana o zumo ácido) cuando la vía de administración lo permita, utilizando sondas de calibre adecuado (preferentemente ≥ 10 -12 Fr). La administración debe realizarse de

TABLA III. PROS Y CONTRAS DEL USO DE DIFERENTES FÓRMULAS NUTRICIONALES EN DIABETES MELLITUS TIPO 3

Tipo de fórmula	Pros	Contras
Polimérica hipercalórica-hiperproteica estándar	– Amplia experiencia clínica y disponibilidad. – Menor coste. – Adecuadas como primera línea según ESPEN / ASPEN. – Buen aporte energético y proteico. – Bien toleradas si la PERT está correctamente ajustada. – Disponibles en múltiples formatos (oral y enteral).	– Mayor carga glucémica. – Riesgo de hiperglucemia posprandial si no se ajusta insulina. – El contenido graso puede empeorar diarrea / esteatorrea si la PERT es insuficiente. – No optimizadas específicamente para el control glucémico.
Fórmulas específicas para hiperglucemia	– Mejor control de la glucemia posprandial. – Menor variabilidad glucémica. – Pueden reducir requerimientos de insulina. – Perfil lipídico más favorable (↑ grasas monoinsaturadas). – Útiles en pacientes con hiperglucemia lábil. – Pueden ser normo o hiperproteicas.	– Coste más elevado. – Evidencia indirecta en DM3 (extrapolada de DM1 / DM2). – No corrigen la malabsorción grasa por sí mismas.
Fórmulas oligoméricas	– Mejor tolerancia digestiva en casos seleccionados. – Útiles en malabsorción grave, diarrea refractaria o intolerancia a fórmulas estándar. – Mayor porcentaje de MCT.	– Muy elevado coste. – Mayor osmolaridad (riesgo de diarrea osmótica). – No mejoran el control glucémico frente a fórmulas estándar o específicas. – No necesarias si la PERT está bien optimizada.

ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; DM1: diabetes tipo 1; DM2: diabetes tipo 2; DM3: diabetes tipo 3; ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition; MCT: triglicéridos de cadena media; PERT: terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

forma lenta, seguida de un lavado cuidadoso de la sonda para minimizar el riesgo de obstrucción. En pacientes con nutrición enteral continua, la PERT debe administrarse de forma fraccionada a lo largo del día, aunque no existe un protocolo estandarizado y la estrategia debe individualizarse según la respuesta clínica⁷⁹. La persistencia de síntomas digestivos o la falta de respuesta nutricional deben hacer sospechar una administración inadecuada del fármaco y conducir a una revisión detallada de la técnica, antes de plantear el cambio de fórmula nutricional.

Nutrición parenteral

En pacientes que requieran nutrición parenteral (NP), el manejo de la hiperglucemia se asume similar al resto de personas con diabetes, teniendo en cuenta que la diabetes per se no modifica de forma obligada los requerimientos energéticos o proteicos en NP: se calculan según el estado nutricional, el estrés catabólico y las comorbilidades. Las opciones de insulinoterapia en la hiperglucemia asociada a la NP se basan en consensos de expertos, existiendo varias estrategias según la situación clínica del paciente (perfusión de insulina intravenosa, adición de insulina en la bolsa de NP, insulina subcutánea o una combinación de las dos últimas). Por otro lado, formulación de la NP puede modularse con menor aporte de hidratos de carbono si el control glucémico es problemático, pero los requerimientos proteicos suelen mantenerse o aumentarse en fases catabólicas independientemente de la diabetes. Por último, en pacientes con DM3 puede existir mayor riesgo de hipoglucemia si la NP se interrumpe súbitamente⁸⁰.

>>CONCLUSIONES

En conjunto, la DM3 se define por la coexistencia paradójica de hiperglucemia e hipoglucemia, malabsorción de nutrientes y elevada variabilidad glucémica, configurando un perfil metabólico profundamente inestable y claramente diferenciado del observado en la DM1 y DM2. Uno de los principales problemas en la práctica clínica es su infradiagnóstico o clasificación errónea como DM2, lo que conlleva un abordaje terapéutico incompleto y la omisión de intervenciones nutricionales fundamentales. Cuando la DM3 no es reconocida, condiciones clínicas rele-

vantes y potencialmente reversibles —como la malabsorción de grasas y la deficiencia de vitaminas liposolubles, especialmente vitamina D— permanecen infradiagnosticadas y, en consecuencia, sin tratamiento adecuado.

Desde el punto de vista nutricional, la DM3 debe considerarse una situación de alto riesgo. La valoración nutricional sistemática, que incluya cribado precoz, aplicación de criterios diagnósticos como GLIM y evaluación específica de la sarcopenia, resulta esencial y debería integrarse de forma rutinaria en el manejo de estos pacientes. En este contexto, la PERT representa un pilar fundamental del tratamiento nutricional en la DM3 asociada a insuficiencia pancreática exocrina. En muchos casos, la persistencia de síntomas digestivos o de desnutrición refleja una infrautilización o un ajuste inadecuado de la PERT, más que la necesidad de restricciones dietéticas adicionales.

El equilibrio entre el control metabólico y el estado nutricional es especialmente complejo en la DM3. Por un lado, la diabetes suele ser insulino dependiente, con déficit avanzado de insulina y glucagón, lo que obliga al uso de regímenes intensivos de insulinoterapia para prevenir la hiperglucemia. Por otro lado, la mayor sensibilidad periférica a la insulina y la deficiencia de glucagón incrementan de forma significativa el riesgo de hipoglucemias, lo que exige monitorización continua de glucosa y educación terapéutica avanzada, incluyendo el conteo de hidratos de carbono y el manejo de hipoglucemias graves, para reducir la elevada variabilidad glucémica.

En conclusión, el reconocimiento correcto de la DM3 es un paso imprescindible para implementar un abordaje nutricional eficaz. Identificar esta entidad permite tratar de forma dirigida la IPE, prevenir y corregir la desnutrición y las deficiencias de micronutrientes, y mejorar tanto el control metabólico como la calidad de vida de los pacientes. La nutrición no debe considerarse un aspecto secundario del tratamiento, sino un componente central y estructural en el manejo integral de la DM3, especialmente en un contexto de evidencia limitada, donde la valoración clínica experta y la individualización del tratamiento resultan determinantes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés en la elaboración de este artículo.

>> BIBLIOGRAFÍA

1. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226-37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
2. Schadowaldt H. The history of diabetes mellitus. En: Von Engelhardt D, editor. *Diabetes: its medical and cultural history*. Berlin: Springer; 1989. p. 57-79. DOI: 10.1007/978-3-642-48364-6_5.
3. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, et al. Classification of diabetes mellitus. En: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Actualizado 24/92/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>.
4. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG. PancreasFest Recommendation Conference Participants. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336-42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.05.002.
5. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276-81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7276.
6. Pantea-Stoian A, Ditu G, Diclescu M, et al. Pancreatogenic type 3C diabetes. *J Mind Med Sci*. 2018;5:270-7. DOI: 10.22543/7674.52.P270277.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27-49. DOI: 10.2337/dc25-S002.
8. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>.
9. Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: understanding pancreatogenic diabetes. *JAAPA*. 2022;35(11):20-4. DOI: 10.1097/01.JAA.0000885140.47709.6f.
10. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2017;40:1486-93. DOI: 10.2337/dc17-0542.
11. Cho J, Scragg R, Pandol SJ, et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a nationwide cohort study. *Diabetes Care*. 2019;42:1675-83. DOI: 10.2337/dc19-0145.
12. Zhu X, Liu D, Wei Q, et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2019;48:868-75. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001359.
13. Meier JJ, Breuer TKG, Bonadonna RC, et al. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia*. 2012;55:1346-54. DOI: 10.1007/s00125-012-2466-8.
14. Bejjani J, Papachristou GI, Dungan K, et al. Incident diabetes following acute pancreatitis in a multicenter prospective observational cohort. *Pancreatol*. 2023;23(8):900-3. DOI: 10.1016/j.pan.2023.10.009.
15. Zahariev OJ, Bunduc S, Kovács A, et al. Risk factors for diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;10:1257222. DOI: 10.3389/fmed.2023.1257222.
16. Tu X, Liu Q, Chen L, et al. Number of recurrences is significantly associated with post-acute pancreatitis diabetes mellitus in hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Lipids Health Dis*. 2023;22:82. DOI: 10.1186/s12944-023-01840-0.
17. Hamad A, Hyer JM, Thayaparan V, et al. Pancreatogenic diabetes after partial pancreatectomy: a common and understudied cause of morbidity. *J Am Coll Surg*. 2022;235(6):838-45. DOI: 10.1097/XCS.0000000000000360.
18. Beger HG, Poch B, Mayer B, Siech M. New onset of diabetes and pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant tumors: a systematic review and meta-analysis of long-term results. *Ann Surg*. 2018;267(2):259-70. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002422.
19. De Bruijn KM, Van Eijck CH. New-onset diabetes after distal pancreatectomy: a systematic review. *Ann Surg*. 2015;261(5):854-61. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000819.
20. Wu L, Nahm CB, Jamieson NB, et al. Risk factors for development of diabetes mellitus (Type 3c) after partial pancreatectomy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92(5):396-406.
21. Lee JS, Sohn M, Kim K, Yoon YS, Lim S. Glucose Regulation after Partial Pancreatectomy: A Comparison of Pancreaticoduodenectomy and Distal Pancreatectomy in the Short and Long Term. *Diabetes Metab J*. 2023;47(5):703-14. DOI: 10.4093/dmj.2022.0205.
22. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-10. DOI: 10.2337/db16-1477.
23. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2008;134(4):981-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.039.
24. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.007.

25. Rickels MR, Norris AW, Hull RL. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia*. 2020;63(10):2030-9. DOI: 10.1007/s00125-020-05210-8.
26. Goodarzi MO, Petrov MS. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs*. 2023;83(12):1077-90. DOI: 10.1007/s40265-023-01913-5.
27. Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabet Med*. 2022;39(8):e14882. DOI: 10.1111/dme.14882.
28. Zhao T, Fu Y, Zhang T, et al. Diabetes management in patients undergoing total pancreatectomy: A single center cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1097139. DOI: 10.3389/fendo.2023.1097139.
29. Lund-Jacobsen T, Emtekjær S, Storkholm JH, et al. Continuous glucose monitoring added to a standardised insulin protocol following total pancreatectomy. *Dan Med J*. 2025;72(11):A05250362. DOI: 10.61409/A05250362.
30. Choi YJ, Jeon SM, Yu, S, et al. Accuracy and feasibility of continuous glucose monitoring system in pancreatectomy patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2025;410:32. DOI: 10.1007/s00423-024-03601-8.
31. Davidsen L, Cichosz SL, Stæhr PB, et al. Efficacy and safety of continuous glucose monitoring on glycaemic control in patients with chronic pancreatitis and insulin-treated diabetes: A randomised, open-label, crossover trial. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(6):3379-88. DOI: 10.1111/dom.16356.
32. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumours. *Diabetes*. 2013;62(7):2595-604. DOI: 10.2337/db12-1686.
33. Viggers R, Jensen MH, Laursen HVB, Drewes AM, Vestergaard P, Olesen SS. Glucose-Lowering Therapy in Patients With Postpancreatitis Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2045-52. DOI: 10.2337/dc21-0333.
34. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 2:12-6. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06578.x.
35. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2276-86. DOI: 10.1038/ajg.2010.201.
36. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust*. 2010;193(8):461-7. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04033.x.
37. De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354-5. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529.
38. Perano SJ, Couper JJ, Horowitz M, et al. Pancreatic enzyme supplementation improves the incretin hormone response and attenuates postprandial glycemia in adolescents with cystic fibrosis: a randomized crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2486-93. DOI: 10.1210/jc.2013-4417.
39. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(1):E324-30. DOI: 10.1152/ajpendo.00059.2006.
40. Alexandre-Heymann L, Yaker F, Lassen PB, Dubois-Laforgue D, Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):39. DOI: 10.1186/s13098-024-01265-4.
41. Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2013;13(3):238-42. DOI: 10.1016/j.pan.2013.02.008.
42. Klapdor S, Richter E, Klapdor R. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease. *Anticancer Res*. 2012;32(5):1991-8.
43. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2024;43(2):395-412. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.019.
44. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract*. 2014;29(3):348-54. DOI: 10.1177/0884533614528361.
45. Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016;16(6):988-94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008.
46. Wang T, Xiong K, He Y, et al. Chronic pancreatitis-associated metabolic bone diseases: epidemiology, mechanisms, and clinical advances. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2024;326(6):E856-68. DOI: 10.1152/ajpendo.00113.2024.
47. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):219-28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016.
48. Hart PA, Yadav D, Li L, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(9):2005-13. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.09.026.

49. Whitcomb DC, Buchner AM, Forsmark CE. AGA Clinical Practice Update on the Epidemiology, Evaluation, and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Expert Review. *Gastroenterology*. 2023;165(5):1292-301. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
50. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S59-S85. DOI: 10.2337/dc25-S004.
51. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-711. DOI: 10.1007/s00198-018-4520-y.
52. Sitrin MD, Bengoa JM. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1987;46(6):1011-5. DOI: 10.1093/ajcn/46.6.1011.
53. Bouillon R, Quesada Gomez JM. Comparison of calcifediol with vitamin D for prevention or cure of vitamin D deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023;228:106248. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2023.106248.
54. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-47. DOI: 10.1210/clinem/dgae290. Fe de erratas en: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(3):e916. DOI: 10.1210/clinem/dgae854. Fe de erratas en: *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(8):e2810. DOI: 10.1210/clinem/dgaf310.
55. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8. DOI: 10.1210/jc.2010-2704.
56. Pludowski P, Grant WB, Karras SN, Zittermann A, Pilz S. Vitamin D Supplementation: A Review of the Evidence Arguing for a Daily Dose of 2000 International Units (50 µg) of Vitamin D for Adults in the General Population. *Nutrients*. 2024;16(3):391. DOI: 10.3390/nu16030391.
57. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract*. 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL.
58. García Torres J, Zugasti Murillo A, Bolado Concejo F, et al. P-105 - Valoración nutricional y funcional en pacientes con pancreatitis crónica con y sin diabetes pancreopriva. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(EspecCong 1):157.
59. Alexandre-Heymann L, Lemoine AY, Nakib S, Kapel N, Ledoux S, Larger E. Nutritional markers in patients with diabetes and pancreatic exocrine failure. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):651-8. DOI: 10.1007/s00592-019-01294-w.
60. Zhang T, Qin J, Guo J, et al. Prevalence and influencing factors of malnutrition in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2024;16(10):e13610. DOI: 10.1111/1753-0407.13610.
61. Abad-González ÁL, Veses S, Argente Pla M, et al. Medical Nutrition Therapy and Physical Exercise for Acute and Chronic Hyperglycemic Patients with Sarcopenia. *Nutrients*. 2025;17(3):499. DOI: 10.3390/nu17030499.
62. Ortez Toro JJ. Diabetes and Sarcopenia: Unraveling the Metabolic Crossroads of Muscle Loss and Glycemic Dysregulation. *Endocrines*. 2025;6(3): 47. DOI: 10.3390/endocrines6030047.
63. Andreo-López MC, Zarco-Martín MT, Contreras-Bolívar V, Fernández-Soto ML. Prevalence of Sarcopenia and Dynapenia and Related Clinical Outcomes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(23):4914. DOI: 10.3390/nu15234914.
64. De Luis Román D, Gómez JC, García-Almeida JM, et al. Diabetic Sarcopenia. A proposed muscle screening protocol in people with diabetes: Expert document. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(4):651-61. DOI: 10.1007/s11154-023-09871-9.
65. Bruni A, Colecchia L, Dell'Anna G, et al. Nutritional Management in Chronic Pancreatitis: From Exocrine Pancreatic Insufficiency to Precision Therapy. *Nutrients*. 2025;17(17):2720. DOI: 10.3390/nu17172720.
66. Wiese ML, Gärtner S, Von Essen N, et al. Malnutrition Is Highly Prevalent in Patients With Chronic Pancreatitis and Characterized by Loss of Skeletal Muscle Mass but Absence of Impaired Physical Function. *Front Nutr*. 2022;9:889489. DOI: 10.3389/fnut.2022.889489.
67. Min M, Patel B, Han S, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018;47(8):1015-8. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001137.
68. Olesen SS, Büyüksulu A, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2019;19(2):245-51. DOI: 10.1016/j.pan.2019.01.006.
69. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(1 Suppl 1):S86-S127. DOI: 10.2337/dc25-S005. Fe de erratas en: *Diabetes Care*. 2025;48(4):665. DOI: 10.2337/dc25-er04a.
70. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(1):32-40. DOI: 10.1002/jpen.1440.
71. Galeano Fernández TF, Carretero-Gómez J, Vidal-Ríos AS, et al. Impacto de la diabetes, la desnutrición y la sarcopenia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2023;223(9):523-31. DOI: 10.1016/j.rce.2023.07.005.

72. Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE). Declaración de Málaga sobre la composición corporal y la valoración morfofuncional. Málaga; 24 de abril de 2025. Documento de consenso.
73. Reynolds A, Mitri J. Dietary Advice For Individuals with Diabetes [consultado 29/04/2024]. En: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012>.
74. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):965-85. DOI: 10.1007/s00125-023-05894-8.
75. Wilschanski M, Munck A, Carrion E, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guideline on nutrition care for cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2024;43(2):413-45. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.12.017.
76. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
77. Phillips ME, Berry & Gettle LS. Pancreatic Exocrine Insufficiency and Enteral Feeding: A practical guide with Case Studies. [Internet] *Pract Gastroenterol*. 2018 [consultado 02/01/2026];42(11):62-74. Disponible en: <https://med.virginia.edu/ginutrition/wp-content/uploads/sites/199/2018/11/Pancreatic-Insufficiency-November-18.pdf>.
78. Elia M, Ceriello A, Laube H, Sinclair AJ, Engfer M, Stratton RJ. Enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2267-79. DOI: 10.2337/diacare.28.9.2267.
79. Ferrie S, Graham C, Hoyle M. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(3):349-51. DOI: 10.1177/0884533611405537.
80. Polavarapu P, Pachigolla S, Drincic A. Glycemic Management of Hospitalized Patients Receiving Nutrition Support. *Diabetes Spectr*. 2022;35(4):427-39. DOI: 10.2337/dsi22-0010.