



---

**Universidad de Valladolid**

**TRABAJO FIN DE MÁSTER.**

**BENEFICIO DE LA DIETA PROBIÓTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

Benefit of the probiotic diet in Alzheimer's disease.

**Autora:** D<sup>a</sup> Ángela Aznar Sánchez.

**Tutora:** D<sup>a</sup> Laura Senovilla González.

**Máster en Nutrición Geriátrica.**  
FACULTAD DE MEDICINA.  
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID.  
Curso académico 2023/2024.

Sevilla, junio de 2024

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno que afecta al cerebro de quien la padece, destruyendo poco a poco la memoria y la capacidad de pensar, así como a la capacidad de ejercer tareas más sencillas de la vida cotidiana (1). Su característica principal es el depósito anormal de proteínas  $\beta$ -amiloide y tau hiperfosforilada en las neuronas cerebrales. Actualmente, en España padecen esta patología alrededor de 800.000 personas y, con el envejecimiento demográfico de la población, se estima que en 2050 se incremente esta cifra hasta 1 millón de afectados (2). En los últimos años, se ha comprobado que el tracto digestivo se comunica con el sistema nervioso central a través del eje microbiota-intestino-cerebro, beneficiando el soporte neuronal. Sin embargo, la afección de este eje por disbiosis intestinal, liberando metabolitos como neurotransmisores derivados de la flora bacteriana, hormonas y otros compuestos, provoca la aparición de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas Enfermedad de Alzheimer (3-4).

**Objetivo:** Analizar la evidencia científica sobre el suministro de suplementos probióticos relacionados con la prevención y mejora de la Enfermedad de Alzheimer.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistémica de la literatura científica sobre la asociación de los beneficios de seguir una dieta rica en probióticos con la prevención de la aparición de la Enfermedad de Alzheimer.

**Resultados:** La evidencia actual ha asociado la relación de distintos componentes dietéticos como los probióticos, con un menor riesgo a padecer Enfermedad de Alzheimer.

**Conclusión:** A día de hoy no existen tratamientos efectivos para revertir esta enfermedad, solo una serie de medidas preventivas en relación a la dieta del sujeto con efectos positivos (5).

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, flora intestinal, alimentación, probióticos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Alzheimer's disease is a disorder that affects the brain of people with the disease, gradually destroying memory, thinking skills, and the ability to perform simple tasks of daily living (1). Its main characteristic is the abnormal deposition of  $\beta$ -amyloid proteins and hyperphosphorylated tau in brain neurons. Currently, about 800,000 people in Spain suffer from this pathology and, with the demographic aging of the population, it is estimated that this number will increase to 1 million by 2050 (2).. In recent years, it has been shown that the digestive tract communicates with the central nervous system through the microbiota-intestine-brain axis, benefiting neuronal support. However, interference with this axis by intestinal dysbiosis, which releases metabolites derived from bacterial flora as neurotransmitters, hormones and other compounds, causes the onset of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (3-4).

**Objective:** The objective of this study is to analyze the scientific evidence on the potential benefits of probiotic supplements in the prevention and improvement of Alzheimer's disease.

**Methods:** A systematic review of the scientific literature was conducted to investigate the potential association between the consumption of probiotics and the prevention of Alzheimer's disease.

**Results:** The current evidence indicates that the relationship between different dietary components, such as probiotics, and the risk of developing Alzheimer's disease is inverse.

**Conclusion:** Currently, there are no effective treatments for reversing this disease. Instead, there are a series of preventive measures related to the diet of the subject that have been shown to have positive effects (5).

**Keywords:** Alzheimer's disease, gut microbiome, diet, probiotics.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Definición de Enfermedad de Alzheimer.....	5
1.1.1. Incidencia en la población.....	6
1.1.1. Factores de riesgo.....	6
1.2. Tratamiento actual.....	6
1.3. Microbiota y envejecimiento.....	8
1.4. ¿Qué son los probióticos?.....	10
1.4.1. Beneficios en la microbiota.....	10
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO.....	13
3. MÉTODOS.....	13
3.1. Búsqueda.....	13
3.1.1. Bases de datos empleadas.....	13
3.1.2. Palabras clave/Keywords.....	14
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	14
3.2.1 Criterios de inclusión.....	14
3.2.2. Criterios de exclusión.....	15
3.3. Selección de estudios.....	15
3.3.1. Cribado de artículos.....	15
3.3.2. Lectura preliminar.....	15
3.3.3. Evaluación completa del texto.....	15
3.3.3. Sistema PICO.....	16
4. RESULTADOS.....	17
4.1. Características de los estudios.....	17
4.2. Calidad metodológica de los estudios incluidos.....	21
4.3. Cómo afecta la microbiota en la Enfermedad de Alzheimer.....	24
4.3.1. Principales metabolitos de la microbiota.....	24
4.4. Efecto de los probióticos en el reajuste de la microbiota intestinal.....	26
4.5. Evidencia actual demostrada en ensayos clínicos.....	28
4.6. Probióticos en el mercado.....	31
5. DISCUSIÓN.....	33
6. CONCLUSIÓN.....	34
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35

## **ABREVIATURAS**

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora Amiloidea

BEHAVE-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Patología conductual en la Enfermedad de Alzheimer)

BDRS: Blessed Dementia Rating Scale (Escala de calificación de demencia de Blessed)

BVS: Biblioteca Virtual en Salud

CERAD: Consortium to Establish A Registry for Alzheimer's Disease (Consortio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer)

Codex: Cognitive disorders examination test (Examen de trastornos cognitivos)

DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension (Alimentación Saludable para Disminuir la Hipertensión)

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

FAB: Frontal Battery Assessment (Evaluación Frontal de la Batería)

FAO: Food and Agriculture Organization (Organización de Alimentos y Agricultura)

FAQ: Functional Assessment Questionnaire (Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeiffer)

FOS: Fructooligosacárido

GABA: Ácido Gamma Amino Butírico

GDS-FAST: Escala de deterioro global

GMB: Gasto Metabólico Basal

GRADE: Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (Grado de Recomendación, Evaluación, Desarrollo y Evaluación)

HPA: Hipotálamo-Pituitario-Suprarrenal

IFN: Interferón

IL: Interleucina

LAMP: Lysosomal-Associated Membrane Protein (Proteína de Membrana Asociada a los Lisosomas)

MDA: Malondialdehido

MEC: Miniexamen Cognoscitivo de Lobo

MESH: Medical Subject Headings (Descriptor en Español)

MIND: Mediterranean-DASH Intervention For Neurodegenerative Delay (Intervención con Dieta DASH Mediterránea para el retraso neurodegenerativo)

MIS: Memory Impairment Screen (Test de 4 minutos)

MMSE: Versión española normalizada del Mini Mental State Examination (Mini Examen del Estado Mental Español)

MOCA: Montreal Cognitive Assessment (Evaluación Cognitiva de Montreal)

NPI: Neuropsychiatric Inventory (Inventario Neuropsiquiátrico)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONU: Organización de las Naciones Unidas

SCFA: Short Chain Fatty Acids (Ácidos Grasos de Cadena Corta)

SNC: Sistema Nervioso Central

SPPB: Short Physical Performance Battery (Batería de Rendimiento Físico Corto)

T@M: Test de alteración de memoria

TGF: Transforming Growth Factor (Factor de Crecimiento Transformante)

TIN: Test abreviado del informador para pacientes con dificultad de comunicación

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand (Ligando inductor de apoptosis relacionado con el Factor de Necrosis Tumoral)

TYM: Test Your Memory (Pon a Prueba Tu Memoria)

UFC: Unidad Formadora de Colonias

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial)

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Definición de Enfermedad de Alzheimer**

La Enfermedad de Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia que se presenta en la población humana, caracterizada por la relación entre la carga patológica, los umbrales de biomarcadores de las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau, esenciales para el diagnóstico de esta patología, el efecto y peso de los factores moduladores en relación con el riesgo futuro de progresión clínica, así como la aparición de la patogénesis propia (1). La proteína  $\beta$ -amiloide se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloidea (APP) y se encuentra formando depósitos en el cerebro de los pacientes con la Enfermedad de Alzheimer. Por su parte, tau es una proteína microtubular implicada en el tráfico de células nerviosas. En la Enfermedad de Alzheimer, la proteína tau forma agregados en el cerebro que se conocen como ovillos neurofibrilares. A medida que avanza la Enfermedad de Alzheimer, se produce un deterioro progresivo de la capacidad cognitiva, con la aparición de cambios conductuales y psicológicos, perdiendo paulatinamente la autonomía para desarrollar actividades básicas, instrumentales y avanzadas de la vida diaria. Esta enfermedad genera altos niveles de dependencia por parte del afectado, cuya atención implica elevados costes, problemas médicos y sociales, tanto en los pacientes como los cuidadores, que requieren atención multidisciplinar, continuada y cada vez más intensa. La mayor parte de los costes requiere la pérdida de ingresos del cuidador y todos los servicios relacionados con la atención del paciente (2).

Por lo tanto, para prevenir esta enfermedad y diagnosticarla, se necesita investigación en las sinergias mencionadas y enfocarse no solo en aquellas personas sintomáticas, también en aquellas asintomáticas con biomarcadores positivos de la enfermedad (1).

#### **1.1.1 Incidencia en la población**

El aumento de la esperanza de vida en la población y del envejecimiento especialmente, provoca un incremento del número de casos de demencia. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todo el mundo hay 47,5 millones de personas con demencia y cada año se diagnostican 7,7 millones de nuevos casos. Los datos epidemiológicos varían según la fuente consultada y, si nos centramos en España, actualmente hay casi un millón de personas que padecen demencia, en su mayoría correspondiente a Enfermedad de Alzheimer y, se estima que en los próximos años se triplique esta cifra, a medida que se incrementa la población de edad avanzada. Este problema puede reducirse a menos que se consigan aplicar intervenciones terapéuticas y preventivas eficaces. Esta enfermedad repercute en la vida de más de 3,5 millones de personas en nuestro país, considerando afectados y familiares, de

manera que, en la actualidad, una de cada cuatro familias presenta un miembro enfermo de Alzheimer. Por ello, España se enfrenta a un problema de grandes dimensiones sanitarias y sociales (2).

### **1.1.2 Factores de riesgo**

Los factores de riesgo que pueden aumentar el riesgo de padecer Enfermedad de Alzheimer son la edad avanzada, estado de fragilidad, sexo femenino, bajo nivel educativo, contener el genotipo ApoE  $\epsilon$ 4 (una alteración genética asociada a Enfermedad de Alzheimer), antecedentes familiares, queja de memoria o deterioro cognitivo subjetivo, magnitud de lesiones cerebrales inferida a partir de resultados de biomarcadores fisiopatológicos, presencia de marcadores de neurodegeneración y presencia de copatologías (1).

## **1.2 Situación actual en consulta**

Aunque cada vez existen más datos que apoyan la hipótesis de que la prevención primaria temprana puede ser relevante en los casos de demencia, aún no existen actividades o programas específicos de prevención de esta enfermedad en España ya que, los recursos disponibles para detectarlo y prevenirlo son escasos, así como la falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas en diferentes regiones sanitarias del país. No obstante, existen algunas iniciativas aisladas para la identificación temprana del deterioro cognitivo en personas que ya presentan síntomas.

Existe una gran variabilidad a nivel autonómico y entre áreas asistenciales en el análisis del proceso asistencial para el abordaje integral de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Es decir, hay distintas rutas asistenciales para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

En primer lugar, el paciente acude a la consulta con quejas de memoria, acompañadas o no de trastornos del comportamiento o síntomas psicológicos. Lo más habitual es que en la primera cita, el paciente ya se encuentre en fase de demencia leve o moderada, por lo que es necesario seguir trabajando en campañas de concienciación de la población general y del personal sanitario.

El médico de Atención Primaria es el eje fundamental en la valoración inicial del paciente y lleva a cabo la primera entrevista clínica, incluyendo un test neuropsicológico breve y una analítica general, que varía según los diferentes protocolos. Si se sospecha de la enfermedad, el médico puede derivar al paciente a Atención Especializada para confirmar el diagnóstico, principalmente al Servicio de Neurología.

En muchas ocasiones, no todas las exploraciones que se realizan en consulta pueden llevarse a cabo por la escasez de tiempo que conlleva la elevada presión asistencial.

Tabla 1. Herramientas utilizadas más frecuentemente para la exploración abreviada del estado mental y la valoración de la repercusión funcional por especialidades (ordenadas según la frecuencia de uso).

	<b>Exploración neuropsicológica abreviada</b>	<b>Valoración de la repercusión funcional</b>
<b>Médico de Atención Primaria</b>	MEC MMSE y test de Pfeiffer Test del reloj y test de los 7 min. Fototest MIS y Eurotest, Set test, Memoria de lista de palabras del CERAD	Índice de Barthel (ABVD) y Escala de Lawton y Brody (AIVD) Índice de Katz FAQ
<b>Psiquiatra</b>	Test del reloj MEC MMSE y test de Pfeiffer Fototest T@M, test de los 7 min. Eurotest NPI y Escala de Cornell	Índice de Barthel (ABVD) Escala de Lawton y Brody (AIVD) Índice de Katz GDS-FAST
<b>Geriatra</b>	Test del reloj MEC MMSE T@M, Fototest, test de los 7 min. y test de Pfeiffer MIS Eurotest NPI, TIN, pruebas de fluidez verbal, BEHAVE-AD	Índice de Barthel (ABVD) y Escala de Lawton y Brody (AIVD) Índice de Katz Criterios de fragilidad de Linda Fried y el SPPB FAQ GDS-FAST
<b>Neurólogo</b>	MMSE Test del reloj T@M, Fototest Test de Buschke, MIS y test de los 7 min. MEC Test de Pfeiffer, Eurotest Codex, MOCA, FAB y NPI, TIN, Escala de depresión de Yesavage, pruebas de fluidez verbal, FAB	Índice de Barthel (ABVD) Escala de Lawton y Brody (AIVD) Índice de Katz FAQ, BDRS y GDS-FAST

Martínez-Lage Álvarez P, Martín Carrasco M, Arrieta Antón E, Rodrigo J, Formiga Pérez F. Mapa de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. Revista española de geriatría y

### **1.3 Microbiota y envejecimiento**

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino, en una relación de simbiosis de tipo comensal y mutualismo, que juega un papel esencial en el sistema inmunitario, la digestión, la desintoxicación, la nutrición y la fisiología humana en general. Según varios proyectos microbianos del intestino humano como el Proyecto Microbioma Humano (PMH) y la Metagenómica del Tracto Intestinal Humano (MetaHIT), unos 1014 microorganismos habitan el tracto gastrointestinal. Las bacterias son los microorganismos más abundantes de la microbiota del colon y pertenecen al reino Procariota. La composición equilibrada de la microbiota humana del tracto gastrointestinal, conocida como eubiosis, está dominada por los filos Firmicutes y Bacteroidetes, así como Actinobacteria, Verrucomicrobia, Proteobacteria y Fusobacteria, en menor representación (3). La composición genética del huésped, el sistema inmunitario y el tipo de nutrición son factores esenciales para regular la diversidad de la microbiota. Recientemente, se ha probado que los microorganismos intestinales interaccionan con el sistema nervioso central (SNC). La vía de comunicación entre el SNC y los microorganismos intestinales también se conoce como el eje microbiota-intestino-cerebro. La microbiota intestinal interactúa con el SNC con la ayuda del nervio vago, el sistema nervioso periférico y el sistema inmunológico, a través de nervios, hormonas y señales inmunológicas. La comunidad microbiana intestinal afecta al comportamiento y a la fisiología del cerebro, liberando metabolitos que también se ven implicados en otras patologías, como trastornos metabólicos, la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad neurodegenerativa y enfermedad cardiovascular. Varios estudios han demostrado que la desregulación del eje microbiota-intestino-cerebro causa trastornos neurológicos, como la Enfermedad de Alzheimer, entre otros (3).

Las bacterias que forman parte de la microbiota producen diversos tipos de sustancias, como neuromoduladores (colina), neurotransmisores (serotonina), ácidos grasos de cadena corta, y vitamina B12 que entran en el torrente sanguíneo. Los neurotransmisores producidos por la microbiota, como la norepinefrina, la serotonina y la dopamina, pueden interactuar con el cerebro y participar en varias funciones cerebrales. Los ácidos grasos de cadena corta como el butirato y el acetato desempeñan un papel esencial en el comportamiento de los factores de riesgo cerebro-vascular modificables con la ayuda de receptores acoplados a proteínas G. El microbioma intestinal también modifica significativamente la función cerebral, como la

activación de la microglía, la mielinización y la neurogénesis. Estas bacterias también estimulan el estado de ánimo y el comportamiento del huésped, a través de neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta. El establecimiento y mantenimiento de la barrera hematoencefálica, la neurogénesis, la mielinización, la maduración microglial, el desarrollo del eje Hipotálamo-Pituitario-Suprarrenal (HPA) y la respuesta del eje HPA al estrés son procesos cruciales en el desarrollo del cerebro. Las células inmunes de la región intestinal producen citoquinas que llegan al cerebro a través de los vasos periféricos donde estas citoquinas activan el eje HPA, liberando cortisol, el cual controla varias funciones cerebrales como la respuesta al estrés, el estado de ánimo y la respuesta inflamatoria, entre otras.

Si bien la mayoría de las investigaciones sobre la Enfermedad de Alzheimer suponen que el  $\beta$ -amiloide es perjudicial para el cerebro y no tiene una función fisiológica beneficiosa. Todos los seres humanos producen  $\beta$ -amiloide 40 y 42 a lo largo de la vida y los niveles de estas proteínas son relativamente altos tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el suero. Además, las placas de  $\beta$ -amiloide pueden estar presentes en individuos cognitivamente normales. Esto sugiere que quizás esta sustancia esté presente por alguna razón y tenga un propósito fisiológico beneficioso en el cuerpo humano. Una razón que se baraja es que la  $\beta$ -amiloide pueda secuestrar y unirse a bacterias y virus patógenos actuando como defensa inmune innata de primera línea. Se ha demostrado que varias bacterias y virus mejoran el procesamiento amiloidogénico y la posterior producción de  $\beta$ -amiloide. Por otro lado, se ha demostrado que estas placas en humanos contienen ADN viral y bacteriano. También se sabe que esta sustancia tiene una estructura similar a la de otros péptidos antimicrobianos. Dada la evidencia de la protección mediada por  $\beta$ -amiloide contra la infección, es posible la idea de que la Enfermedad de Alzheimer pueda tener una etiología infecciosa. Quizás inicialmente esta sustancia se produce como respuesta a una infección cerebral real o percibida, pero una producción excesiva de  $\beta$ -amiloide se vuelve perjudicial al inducir toxicidad neuronal, neuroinflamación excesiva y siembra patológica de tau.

Por último, se está investigando si existe un microbioma cerebral residente. Varios estudios de secuenciación han identificado secuencias microbianas en el parénquima del cerebro humano, pero es difícil determinar si estas secuencias son realmente bacterias residentes o se deben a contaminaciones. Si existe un microbioma cerebral humano, el envejecimiento puede conducir a la dominancia de bacterias patógenas en el cerebro, una producción excesiva de  $\beta$ -amiloide y la posterior toxicidad inducida por ella (4).

#### **1.4 ¿Qué son los probióticos?**

La importancia que ha adquirido en los últimos años la microbiota intestinal dentro de la salud ha resultado en que, recientemente, se ha convertido en un objetivo de bioterapia con células bacterianas vivas para diversas enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico, la diabetes, la obesidad y las enfermedades neurodegenerativas. Una de las bioterapias más estudiadas es el empleo de probióticos, ya que crean un ambiente intestinal saludable al equilibrar las poblaciones bacterianas y promover su acción metabólica favorable, así como las vías correspondientes que vinculan el metabolismo microbiano y del huésped. El término probiótico significa “a favor de la vida” y, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (o FAO del *inglés Food and Agriculture Organization*) y la OMS, corresponde a los microorganismos vivos que confieren efectos beneficiosos para la salud del huésped cuando se suministran en cantidades adecuadas. Un producto probiótico debería contener  $>10^6$ - $10^8$  UFC/g o bien  $>10^8$ - $10^{10}$  UFC/dosis de células viables (8).

#### **1.4.1 Beneficios en la microbiota**

Los enfermos de Alzheimer muestran una elevada tasa de comorbilidades gastrointestinales. Por esta razón, algunos expertos han propuesto que el manejo de la microbiota intestinal puede prevenir o aliviar los síntomas de esta enfermedad (5). Uno de los mecanismos de acción contra esta enfermedad, es la reducción de la inflamación crónica de bajo grado asociada al envejecimiento, conocida como “*inflammaging*”, ya que ambas se relacionan. A medida que avanza la edad, se ve incrementada la disbiosis de la microbiota intestinal y, por ende, la progresión de la neurodegeneración. La composición de la microbiota intestinal está determinada por muchos factores, siendo la dieta la más predominante. La nutrición es importante para las funciones corporales diarias y el principal factor que contribuye a la composición y actividad de la microbiota intestinal. Una dieta con bajo valor nutricional tiende a desequilibrar la composición de este microbioma y desencadenar problemas de salud en el futuro. Los probióticos pueden consumirse por vía oral. Algunos presentan alta actividad antiinflamatoria y se ha mostrado su eficacia en ancianos (7). Los efectos benéficos que contienen son diversos, como la mejora en la resistencia contra patógenos, estimulación del sistema inmunológico, prevención de infecciones intestinales, mejora de la intolerancia a la lactosa, y reducción del riesgo de cáncer de colon, entre otros. Aunque también se ha visto que algunas cepas tienen mecanismos específicos como efectos neurológicos, inmunológicos, endocrinológicos y producción de sustancias bioactivas (8).

Debido al incremento de la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer en la población, y a la falta de disposición de tratamientos farmacológicos efectivos, surge la necesidad de poner el foco de atención en medidas preventivas importantes como la suplementación a base de probióticos que, gracias a ellos, ejercen funciones protectoras en el cerebro (6). No obstante, el desarrollo y la caracterización de los efectos bioquímicos del consumo de probióticos en las personas que sufren de enfermedades neurodegenerativas deben ser investigados para aclarar completamente el alcance de los probióticos para este tipo de enfermedades, ya que, hasta la fecha, los estudios que se han llevado ya a cabo son insuficientes y con resultados diversos (5,6).

Tras conocer el impacto que supone la Enfermedad de Alzheimer en la población, a pesar de los avances actuales en investigación, aún no se ha encontrado la cura definitiva para combatirla, ya que los tratamientos de los que disponemos solo alivian de forma parcial los síntomas asociados. Por lo tanto, es crucial hallar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas, como en el caso de la dieta probiótica, que ha surgido como una posible intervención positiva en la salud neurológica. Además, los probióticos pueden suponer un beneficio en diferentes afecciones relacionadas con la Enfermedad de Alzheimer, tales como la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la barrera hematoencefálica y la neuroplasticidad, entre otras. Por ello, la investigación sobre el impacto de la dieta probiótica en esta patología resulta de gran interés.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO**

Este Trabajo de Fin de Máster (TFM) tiene la oportunidad de contribuir a este campo, proporcionando una revisión exhaustiva y actualizada de la literatura científica disponible, así como explorando nuevas hipótesis y metodologías para evaluar la efectividad de los probióticos en la Enfermedad de Alzheimer. Además, ofrece una propuesta de intervención accesible, segura y complementaria a los tratamientos convencionales, mejorando la calidad de vida de los pacientes y de su entorno, y reduciendo el impacto económico asociado a ella.

El objetivo principal del presente TFM es analizar la evidencia actual demostrada sobre la suplementación de diversas cepas probióticas en los últimos 10 años, en individuos afectados de Enfermedad de Alzheimer, para asociar sus beneficios con la mejora de esta patología.

Mediante esta revisión, se espera conocer si existe evidencia científica demostrada sobre el papel beneficioso de la suplementación de probióticos para la mejora de los biomarcadores en la Enfermedad de Alzheimer; así como las diferentes cepas probióticas que pueden modular la microbiota intestinal asociada a esta mejora.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Búsqueda

##### 3.1.1 Bases de datos empleadas

Para realizar esta revisión sistemática se han utilizado diferentes artículos contenidos en la literatura científica sobre una amplia gama de revisiones sistemáticas y estudios observacionales.

La búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo mediante las siguientes bases de datos científicas: Science Direct, PubMed, Dialnet y Google Académico. También se llevaron a cabo búsquedas en la editorial científica BioMed Central, en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y la biblioteca electrónica SciELO.

El registro de la información se realizó durante los meses de febrero y abril de 2024.

##### 3.1.2 Palabras clave/keywords

Para la búsqueda de artículos se emplearon distintas palabras clave. Previo a la búsqueda, se utilizaron los descriptores DeCS y MeSH de las palabras clave. (*Tabla 1*).

- **Palabras clave:** “Enfermedad de Alzheimer”, “flora intestinal”, “alimentación”, “probióticos”.
- **Keywords:** “Alzheimer’ disease”, “gut microbiome”, “diet”, “probiotics”.

*Tabla 1. Términos de búsqueda (descriptores) y operadores lógicos o booleanos.*

Palabra Clave	DeCS	MeSH
Alzheimer’s disease	Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer’s disease
Gut microbiome	Microbiota intestinal	Gut microbiome
Diet	Alimentación	Diet
Probiotics	Probióticos	Probiotics

#### 3.2. Criterios de inclusión y exclusión

##### 3.2.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión empleados para limitar dicha búsqueda de artículos han sido los siguientes:

- Idiomas: español e inglés.
- Publicados en los últimos 10 años.
- Ensayos preclínicos realizados en animales de experimentación y ensayos clínicos realizados en humanos.

- Pertenecientes a revistas indexadas.

### **3.2.2 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión han sido:

- Estudios no publicados en revistas indexadas, ni como preprints.
- Artículos que no aparezcan en otro idioma que no sea español o inglés.
- Cartas al editor.
- Opiniones de experto, casos aislados y series de casos aislados.
- Artículos que no presenten un diseño claro en su metodología.

### **3.3 Selección de estudios**

Para seleccionar los artículos se han utilizado las técnicas que se detallan a continuación, por orden cronológico.

#### **3.3.1 Cribado de artículos**

Para realizar el cribado de los diferentes artículos encontrados tras la búsqueda científica en las diferentes bases de datos (apartado 3.2), se tuvieron en cuenta las siguientes condiciones:

- Sin duplicados
- Texto completo disponible
- Palabras clave: “Alzheimer”, “neurodegenerative diseases”, “gut microbiome”, “diet”, “probiotics”.
- Publicados en los últimos 10 años (desde el 2014 en adelante)

En esta primera etapa, se seleccionaron en PubMed 5.410 artículos, en Google Académico 5.000 artículos y en Dialnet 1.000 artículos. En total 11.410 artículos.

#### **3.3.2 Lectura preliminar**

A continuación, se tuvo en cuenta la relevancia del título y el resumen de los diferentes artículos encontrados en la primera etapa con el tema a estudiar.

De este modo, la lista se redujo a 1.700 artículos en PubMed, 2.300 artículos en Google Académico y 500 artículos en Dialnet. En total 4.500 artículos.

#### **3.3.3 Evaluación completa del texto**

Después, se llevó a cabo una lectura más exhaustiva del texto y se aplicaron los criterios de inclusión/exclusión mencionados en el apartado 2 a los artículos seleccionados en la etapa anterior.

Así, se seleccionaron 340 artículos en PubMed, 450 artículos en Google Académico y 250 artículos en Dialnet. En total 1.040 artículos.

#### **3.3.4 Sistema PICO**

Finalmente, se aplicó el sistema PICO para seleccionar los artículos definitivos que se tomaron de referencia para realizar esta revisión sistemática.

P (Pacientes): Hombres y mujeres mayores de 65 años sanos o con Enfermedad de Alzheimer; o ratones viejos sanos o con Enfermedad de Alzheimer.

I (Intervención): Uso de probióticos o sin intervención farmacológica, así como el diagnóstico clínico mediante estudio de biomarcadores propios de la Enfermedad de Alzheimer.

C (Comparación): Se analizaron las heces de pacientes y/o ratones sanos frente a pacientes y/o ratones con Enfermedad de Alzheimer, así como la microbiota intestinal de ambos.

O (Objetivo): El objetivo de los artículos tenía que ser encontrar una asociación entre el desequilibrio de la microbiota intestinal con la aparición de la Enfermedad de Alzheimer.

De los 161480 documentos seleccionados inicialmente, se han utilizado 10 para el presente trabajo tras la aplicación de las etapas descritas anteriormente (*Figura 2*).



*Figura 2. Flujo de trabajo llevado a cabo en la búsqueda bibliográfica de la revisión sistemática.*

De los 10 artículos, 5 se encontraron en Pubmed, 1 en Dialnet y 4 en Google Scholar (*Tabla 2*).

*Tabla 2. Síntesis de las condiciones de búsqueda empleadas, resultado y selección de artículos.*

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>Nº ARTÍCULOS ENCONTRADOS</b>	<b>ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b>	<b>FUENTE</b>
“Alzheimer’s disease” “probiotics”	250	1	PubMed
“Probiotics” “Diet”	3500	1	PubMed
“Gut microbiome” “Alzheimer’s disease”	500	1	PubMed
“Alzheimer’ s disease”	1000	1	PubMed
“Gut microbiome” “Probiotics”	160	1	PubMed

“Alzheimer’s disease”			
“Alzheimer’s disease”	1500	1	Google Académico
“Alzheimer’s disease”	1000	1	Dialnet
“Gut microbiome” “Alzheimer’s disease”	2000	2	Google Académico
“Alzheimer’s disease” “probiotics”	1500	1	Google Académico

*En todos los casos, el conector utilizado ha sido “AND” y los filtros: Últimos 10 años, Inglés y Español, Estudios con humanos.*

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características de los estudios

Durante la fase de investigación bibliográfica, se identificaron inicialmente 161480 artículos, de los cuales 10 han sido seleccionados para la realización de esta revisión sistemática. A continuación, se muestran una serie de figuras que ayuden a la comprensión de su selección.

Una vez realizada la búsqueda de artículos, de acuerdo a cada conjunto de palabras clave, se seleccionaron aquellos estudios más adecuados siguiendo los criterios mencionados en la metodología (Figura 3). En “Alzheimer” AND “disease”, aplicando en primer lugar el cribado (sin duplicados, texto completo disponible, palabras clave de la revisión y publicados en los últimos 10 años) se recopilaron 1000 estudios; posteriormente, de esos 1000 al aplicar la lectura preliminar, teniendo en cuenta la relevancia del título y el resumen con el tema a estudiar, se destacaron 500 artículos; tras evaluar el texto teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se eligieron 200; finalmente con la aplicación del sistema PICO, 1 artículo se destacó en el que permitió conocer el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer y sus características, así como definirla.

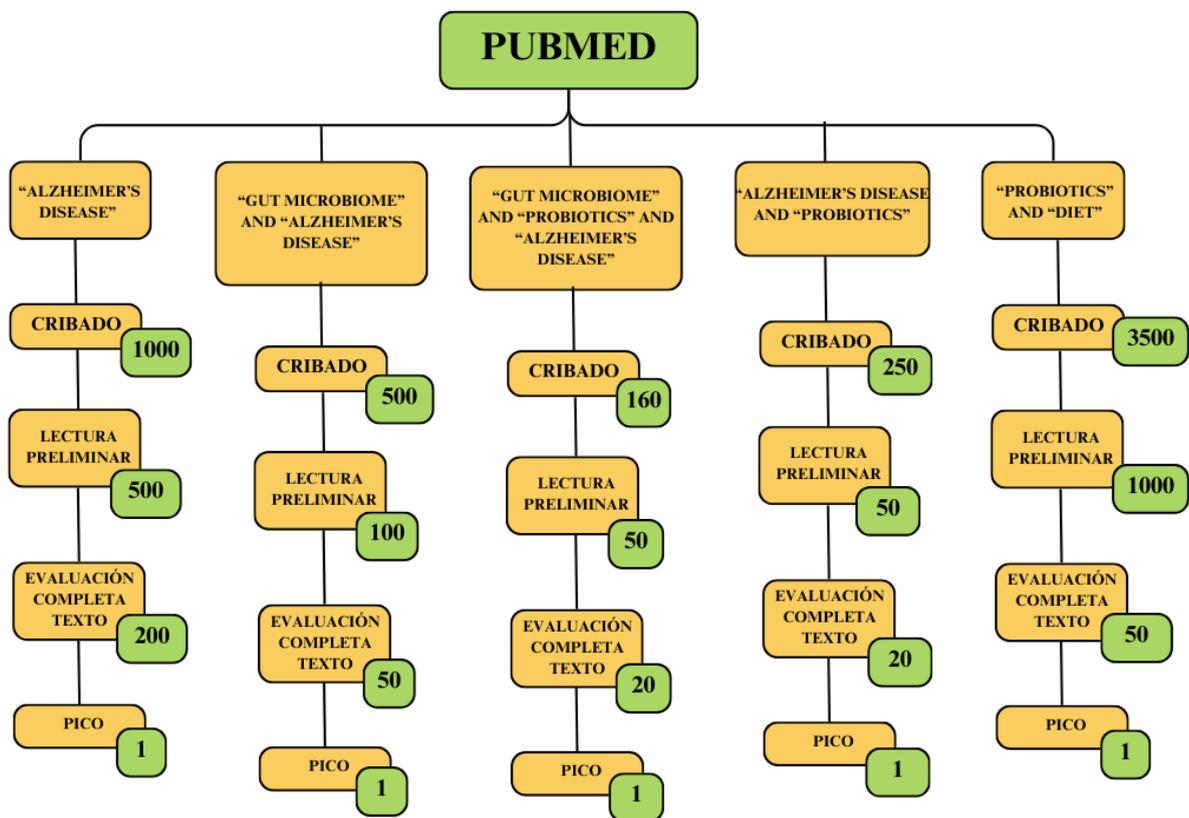


Figura 3. Esquema de selección de artículos en PUBMED. Elaboración propia.

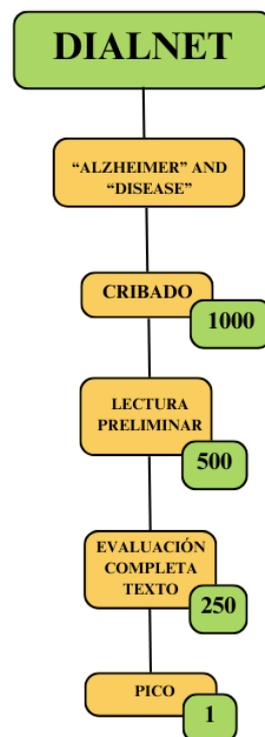
En "Gut microbiome" AND "neurodegenerative diseases", se encontraron 500 artículos tras el cribado de estudios; 100 de ellos aplicando la lectura preliminar; 50 evaluando el texto según los criterios de inclusión y exclusión; por último, se seleccionó 1 artículo que relaciona el microbioma de la flora intestinal con las enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentra al Enfermedad de Alzheimer (Figura 3).

En "Gut microbiome" AND "probiotics" AND "neurodegenerative diseases", siendo una búsqueda más específica se encontraron 160 artículos tras el cribado; 50 con la lectura preliminar; 20 de ellos al evaluar el texto completamente; finalmente se seleccionó 1 artículo haciendo referencia al papel que desempeñan los probióticos en el metabolismo, asociado a una mejora positiva en las enfermedades neurodegenerativas (Figura 3).

En "Alzheimer" AND "disease" AND "probiotics", se seleccionaron 250 artículos aplicando el cribado; 50 tras la lectura preliminar; 20 en la evaluación completa del texto; finalmente el sistema PICO permitió destacar 1 estudio en el que se mencionan ciertas especies de probióticos que pueden suponer beneficios en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

Por último, en “probiotics” AND “diet”, se seleccionaron 3.500 artículos siguiendo las condiciones del cribado; 1000 tras la lectura preliminar; 50 en la evaluación completa del texto y 1 aplicando el sistema PICO, resaltando los mecanismos de acción de los probióticos y otros componentes de la dieta en la inflamación de bajo grado, característica de la edad avanzada, puesto que la Enfermedad de Alzheimer se asocia a una inflamación de base a nivel corporal (*Figura 3*).

A continuación, se realizó una búsqueda en el portal bibliográfico Dialnet en el que se procuró contrastar la información acerca de la Enfermedad de Alzheimer con otros portales existentes. De este modo, el conjunto de palabras clave fueron “Alzheimer” AND “disease”, seleccionando 1000 artículos tras el cribado; 500 con la lectura preliminar; 250 evaluando el texto según los criterios de inclusión y exclusión; finalmente aplicando el sistema PICO, 1 artículo se escogió, logrando encontrar un resultado del impacto de la Enfermedad de Alzheimer en España y la calidad de los recursos empleados para diagnosticarla a tiempo y prevenir su aparición (*Figura 4*).



*Figura 4. Esquema de selección de artículos en Dialnet. Elaboración propia*

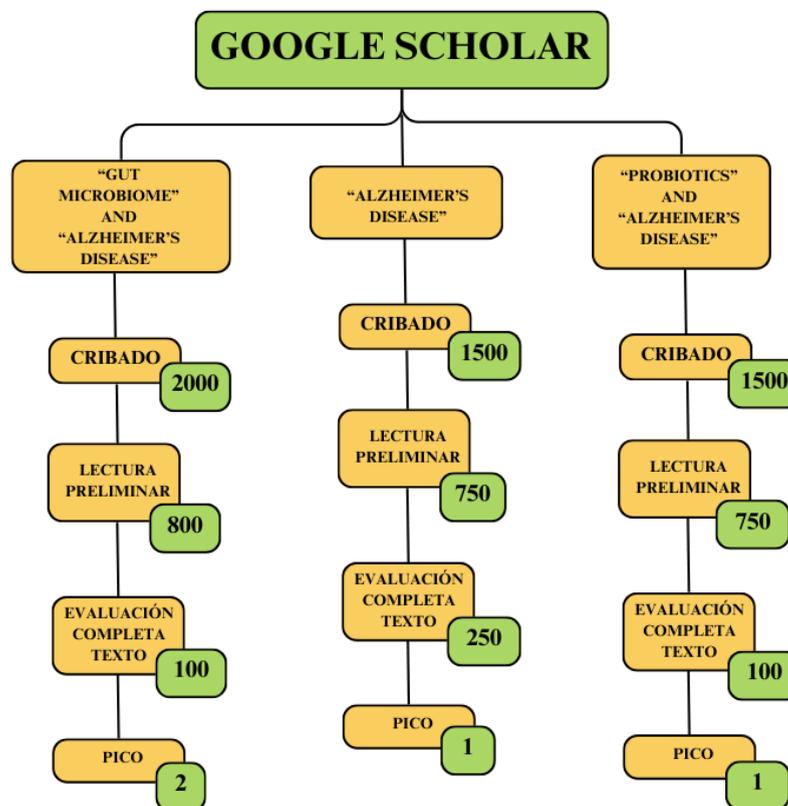
La última búsqueda se llevó a cabo en el motor de búsqueda Google Scholar, en el que permitió encontrar resultados en base a los siguientes conjuntos de palabras clave:

“Gut microbiome” AND “Alzheimer” AND “disease”, se seleccionaron 2000 artículos tras aplicar el cribado; 800 en la lectura preliminar; 100 de ellos evaluando el texto según los criterios de inclusión y exclusión; 2 específicamente con el sistema PICO, haciendo hincapié al papel de la flora intestinal en la Enfermedad de Alzheimer (*Figura 5*).

En “Alzheimer” AND “disease”, se destacaron 1500 artículos en el cribado; 750 en la lectura preliminar; 250 en la evaluación completa del texto; finalmente, 1 artículo se priorizó entre todos, en el que se destacó la definición de Enfermedad de Alzheimer, así como el papel preventivo de diferentes componentes de la dieta en esta enfermedad (*Figura 5*).

En “probiotics” AND “Alzheimer” AND “disease”, se escogieron 1500 artículos aplicando el cribado; 750 en la lectura preliminar; 100 en la evaluación completa del texto y 1 en el sistema PICO, haciendo referencia al efecto de los probióticos y prebióticos en la Enfermedad de Alzheimer (*Figura 5*).

*Figura 5. Esquema de selección de artículos en Google Scholar. Elaboración propia.*



En resumen, los artículos empleados en esta revisión, estudiaron el papel de la Enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo en animales de experimentación y/o humanos, así como su relación con el uso de probióticos. De los diez artículos, dos se basan en el diagnóstico de la enfermedad y su impacto en nuestro país (1,2), otro par trata de explicar el comportamiento de la flora intestinal en enfermedades neurodegenerativas y en especial la Enfermedad de Alzheimer (3,4), uno se centra en estudiar el potencial de los probióticos en animales de experimentación extrapolando los resultados en humanos (7) y, el resto de artículos, investigan la prevención y mejora de la Enfermedad de Alzheimer mediante el uso de probióticos (6,8,9,10).

#### **4.2 Calidad metodológica de los estudios incluidos**

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios empleados en la revisión, existe una serie de escalas y sistemas que contienen niveles de mayor a menor calidad de la evidencia y fuerza de recomendación según el tipo de estudio. En este caso se ha aplicado el sistema GRADE (Anexo 1), que consiste en evaluar la calidad de la evidencia clasificando, según provenga de estudios experimentales u observacionales, pudiendo ser alta, moderada, baja o muy baja. La fuerza de las recomendaciones se apoya no solo en la calidad de la evidencia, sino en una serie de factores como son el balance entre riesgos y beneficios, los valores y preferencias de pacientes y profesionales, y el consumo de recursos o costes.

Si el nivel es alto, existe alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado. Si es moderado, hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado. Si es bajo, la confianza es limitada en la estimación del efecto y este puede encontrarse lejos del estimado. Y si es muy bajo, hay poca confianza en el efecto estimado, siendo muy probable que sea diferente del estimado.

Artículo 1 (baja), artículo 2 (baja), artículo 3 (alta), artículo 4 (alta), artículo 5 (alta), artículo 6 (alta), artículo 7 (baja), artículo 8 (alta), artículo 9 (alta), artículo 10 (alta).

Finalmente, en la *Tabla 3*, se explica cada componente PICO de los artículos resultantes en la búsqueda bibliográfica:

*Tabla 3. Componentes PICO aplicados en la búsqueda bibliográfica. EA (Enfermedad de Alzheimer)*

Paciente	Intervención	Comparación	Objetivo	Artículo
----------	--------------	-------------	----------	----------

Hombres y mujeres mayores de 70 años sanos o enfermos de EA	Diagnóstico clínico mediante estudio de biomarcadores asociados la EA	-	Cómo emplear los biomarcadores de la EA para diagnóstico clínico	1
Hombres y mujeres con sospecha de EA o neurodegeneración >65 años	Estudiar la situación actual en España de la actuación en prevención y diagnóstico temprano de EA	-	Identificar las áreas de mejora y emitir recomendaciones	2
Hombres y mujeres mayores con enfermedades neurodegenerativas (EA y/o Parkinson)	Estudiar la relación entre la salud de la microbiota intestinal con el deterioro cognitivo	Microbiota colónica de hombres y mujeres jóvenes	Analizar principales enfoques metagenómicos y su papel en la caracterización de la microbiota intestinal	3
Hombres y mujeres sanos y enfermos de patologías neurodegenerativas	Estudiar la relación entre la microbiota intestinal con el SNC	Hombres, mujeres y ratones	Analizar la dieta, sueño y ejercicio como posibles modificadores de la relación entre el GMB y la EA	4
Hombres y mujeres sanos y enfermos de EA	Estudiar la relación entre la microbiota intestinal con procesos inflamatorios corporales que promueven enfermedades neurodegenerativas	Hombres, mujeres y ratones controles sanos	Analizar estudios que afirman la relación entre el manejo de la microbiota intestinal para prevenir o aliviar síntomas de las enfermedades neurodegenerativas	5

Hombres y mujeres mayores sanos	Revisión de la literatura científica sobre factores dietético-nutricionales asociados con la prevención de la EA	Hombres y mujeres mayores sanos con dosis inferiores de componentes dietéticos asociados a la prevención de EA	Analizar estudios sobre factores dietético-nutricionales y su asociación con la prevención de la EA	6
Hombres, mujeres y ratones ancianos con cambios en la respuesta inflamatoria y la composición de la microbiota intestinal	Estudiar la asociación entre el consumo de probióticos, almidón resistente y proteínas resistentes con la mejora del <i>inflammaging</i>	Hombres, mujeres y ratones ancianos y jóvenes sanos	Analizar la relación de componentes dietéticos con la promoción de un envejecimiento saludable	7
Ratones libres de gérmenes que presentan mayor o menor expresión de factores asociados a la EA	Estudiar la relación entre la administración de probióticos y el deterioro cognitivo	Ratones controles sin administración de probióticos	Analizar los beneficios y mejoras de biomarcadores propios de la EA con el uso de cepas probióticas	8
Hombres, mujeres y ratones enfermos de Alzheimer	Estudiar los mecanismos de acción de diversas cepas de probióticos en la EA	Hombres, mujeres y ratones controles sin administración de probióticos	Identificar nuevas estrategias terapéuticas en el futuro con el uso de probióticos en la EA	9
Hombres, mujeres y ratones enfermos de Alzheimer	Estudiar la patogénesis de la EA asociada con la microbiota intestinal	Animales de experimentación libres de gérmenes y con infecciones patógenas	Explorar cómo el eje intestino-cerebro se relaciona con el deterioro cognitivo y el uso de probióticos para prevenir la EA	10

#### 4.3 Cómo afecta la microbiota en la Enfermedad de Alzheimer

La microbiota colónica está involucrada en diferentes procesos biológicos relacionados con el funcionamiento cerebral que relacionan la salud de la microbiota con el SNC. Estas poblaciones bacterianas participan en la respuesta inflamatoria estimulando el estrés oxidativo, alteran la producción de moléculas neuroactivas y modulan las señales metabólicas que interrumpen el metabolismo energético cerebral (4). Por lo tanto, cualquier desequilibrio existente en la microbiota puede conducir a señales endocrinas, inmunológicas y neuronales que dañan el desarrollo neuronal, agravando los síntomas relacionados con la edad de la enfermedad neurodegenerativa. De este modo, una alteración de la microbiota puede conducir a un deterioro cognitivo (3).

A su vez, el nervio vago es el encargado de conectar el SNC con el tracto digestivo, por lo que las bacterias de la microbiota del colon pueden favorecer la neuroinflamación. De hecho, se conoce que la translocación del nervio vago reduce la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer, previniendo la proliferación de microorganismos (10). Por tanto, la microbiota es una reguladora de la inflamación corporal que puede progresar enfermedades relacionadas con la inflamación periférica y central del sistema nervioso. De este modo, si se estudian estos mecanismos, supondría un objetivo terapéutico para la Enfermedad de Alzheimer (4).

#### **4.3.1 Principales metabolitos de la microbiota**

La microbiota del colon libera una serie de metabolitos neuroactivos que pueden afectar a la función cerebral si se ve alterada, como es el caso de neurotransmisores, hormonas y otros compuestos. Esto se comprende conociendo el comportamiento de los microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal.

La microbiota produce ácidos grasos de cadena corta, siendo su principal metabolito, debido a la fermentación de la fibra que se obtiene de la dieta. De este modo, el consumo de ácidos grasos de cadena corta mejora los diferentes trastornos metabólicos y neurológicos, regulando la respuesta inmune, llegando al cerebro a través del torrente sanguíneo y modulando la función neuronal. Además, ciertas bacterias de la microbiota pueden incorporar y entregar en el torrente sanguíneo neurotransmisores implicados en la función cerebral, como en el caso de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y norepinefrina (*Bifidobacterium*), dopamina (ciertas especies de *Bacillus*), acetilcolina (*Lactobacillus*) y serotonina (*Streptococcus*, *Enterococcus*) (3). Estudios realizados en la esclerosis múltiple, encontraron que los metabolitos derivados de la microbiota pueden modular la expresión génica en células del SNC, tales como la microglía o las células “*natural killer*” (NK) meníngeas, que estas a su vez pueden regular la reactividad de los astrocitos. Además, otro estudio de Rothhammer et al. (2018)(4), mostró que los metabolitos del triptófano derivados de la microbiota pueden

modular el Factor de Crecimiento Transformante (TGF- $\alpha$ ) y la señalización VEGF en la microglía a través del factor de transcripción Ahr. Estas vías de señalización controlan el estado inflamatorio de los astrocitos (4).

Por otro lado, se ha demostrado que la microbiota intestinal puede regular la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a través de metabolitos, por lo que, si hay disbiosis en la flora intestinal, puede provocar una alteración severa de la barrera hematoencefálica asociada a las enfermedades neurodegenerativas (4). Al alterarse la barrera hematoencefálica, las células inmunitarias periféricas, las citoquinas y los metabolitos pueden entrar más fácilmente en el cerebro, provocando un efecto en las células residentes en el cerebro y favoreciendo la enfermedad.

Finalmente, el nervio vago también participa en la conexión del eje intestino-cerebro ya que regula, entre otras funciones, la motilidad y las secreciones del sistema digestivo. Para ello, existe una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro con un 80% de fibras aferentes y 20% eferentes vagales. Por lo tanto, los neurotransmisores/neuromoduladores, y demás metabolitos, producidos por la microbiota pueden estimular al nervio vago. La dopamina, la serotonina, la acetilcolina y el GABA, así como las hormonas derivadas del intestino producidas por las células enteroendocrinas, son sustancias estimuladoras de las fibras vagales. Es posible que la señalización del intestino mediada por el nervio vago pueda estar involucrada en la progresión de la Enfermedad de Alzheimer, aunque esto aún no ha sido demostrado con exactitud (4).

#### **4.4 Efecto de los probióticos en el reajuste de la microbiota intestinal**

Se han asociado positivamente diversos componentes dietéticos con la prevención de la Enfermedad de Alzheimer como son los carbohidratos complejos, la fibra, el omega-3, proteínas vegetales, ciertas vitaminas (folatos, colina, D, C y B6), zinc y algunos compuestos bioactivos como los flavonoides y los probióticos, así como el seguimiento de diversas dietas, entre las que destacan la mediterránea, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) (6).

En esta revisión, el foco de atención se centra en el empleo de probióticos, donde estos pueden actuar como agentes terapéuticos contra esta enfermedad. Esto se debe a que, los probióticos restablecen el equilibrio de la flora intestinal. De esta manera, se previenen muchos efectos dañinos del envejecimiento, como la disminución de los niveles de neurotransmisores, inflamación crónica, estrés oxidativo y apoptosis, que son todos los factores agravantes probados de la enfermedad neurodegenerativa (5). Los probióticos se

definen como microorganismos vivos que promueven beneficios para la salud cuando se consumen en cantidades adecuadas, regulando el pH corporal, preservando la integridad del revestimiento intestinal, actuando como antibióticos y mejorando el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una proteína que facilita la supervivencia y diferenciación de las neuronas, y participa en el desarrollo neurológico (9). De hecho, se ha comprobado que los probióticos pueden, además, estimular la producción de mediadores antiinflamatorios, regular la síntesis del BDNF y modular la secreción de neurotransmisores, ejerciendo funciones protectoras. Sin embargo, el impacto de los probióticos en el inicio y la progresión de la Enfermedad de Alzheimer aún no está completamente claro (6).

Se ha demostrado que en la Enfermedad de Alzheimer existe una reducción drástica de bacterias pertenecientes a los géneros *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium* y *Proteobacteria*. Al mismo tiempo, es común observar un aumento en los géneros *Tenericutes* y *Bacteroidetes*. Esta disbiosis microbiana reduce la deposición de  $\beta$ -amiloide en el cerebro (9).

Los probióticos que poseen actividades antiinflamatorias ejercen una reducción en la inflamación crónica de bajo grado (*inflammaging*) típica de la edad avanzada, aumentando la población bacteriana, particularmente de ciertas cepas del género *Bifidobacterium*, *A. muciniphila* y *F. prausnitzii*. *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila* y *F. prausnitzii* también tienen altas actividades antiinflamatorias y se han reportado sus eficacias de intervención oral en ancianos. Por otro lado, algunos probióticos como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium* (7), *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus clausii* y *Enterococcus faecium* SF68 son suplementos comunes en productos lácteos u otros alimentos funcionales (9). El trabajo detallado de Maneerat et al. (7) mostró que el consumo de *Bifidobacterium lactis* Bi-07 podría fortalecer la respuesta inmunitaria innata en una población mayor de 65 años. Por su parte, la intervención de *B. longum* en población anciana contribuye significativamente a la supresión de los marcadores inflamatorios TNF- $\alpha$  y el aumento de las bifidobacterias (específicamente *B. adolescentis*, *B. angulatum*, *B. bifidum* y *B. longum*), butirato fecal y concentraciones de acetato. Además, *B. bifidum* BGN4 y *B. longum* BORI poseen actividad supresora contra bacterias con efectos proinflamatorios en ancianos, lo que conduce a la mejora de la composición probiótica en el intestino (7).

Sin embargo, la suplementación de probióticos puede llevar a problemas de seguridad, ya que no todas las bacterias han sido clínicamente probadas para el consumo oral. Algunas de esas bacterias funcionan de forma dependiente de la dieta, como *Prevotella copri*, y la mejor manera de enriquecer su colonización en el colon es consumiendo más prebióticos. Otra

preocupación en la suplementación probiótica es la viabilidad de los probióticos, que pueden sobrevivir en el sistema digestivo humano solo el tiempo suficiente para alcanzar el colon (7). En el primer estudio sobre probióticos y Enfermedad de Alzheimer realizado en humanos se administró *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* con dosis de  $2 \times 10^9$  UFC/g cada uno. En él se encontró que los sujetos tuvieron mejoría en los biomarcadores de Enfermedad de Alzheimer en los resultados del Mini-Mental State Examination (MMSE) tras 12 semanas. Además, se observó una disminución de malondialdehído (MDA), producto final de la peroxidación lipídica asociado a la neurodegeneración en Enfermedad de Alzheimer, aunque no se encontró diferencia en los niveles de óxido nítrico, y otros biomarcadores de estrés oxidativo, e inflamación entre el grupo control y el que consumió probióticos. No obstante, en otro estudio donde se utilizaron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con dosis de  $3 \times 10^9$  UFC, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el de los probióticos al aplicar el Test Your Memory (TYM), así como en los factores inflamatorios y antiinflamatorios como el TNF- $\alpha$ , interleucinas IL-6 e IL-10. De este modo, los efectos de los probióticos pueden depender de la edad o la severidad del desorden cognitivo (8).

Dado que las investigaciones son recientes, no se contempla todavía el uso de probióticos como tratamiento o prevención de la Enfermedad de Alzheimer ya que falta una mayor investigación al respecto acerca de los mecanismos de acción, qué cepas y dosis son efectivas (8). Aun así, las investigaciones realizadas *in vivo* y los ensayos clínicos han demostrado que vale la pena emplear probióticos como terapia sin efectos secundarios para tratar esta enfermedad. En definitiva, es necesario realizar más ensayos clínicos para detectar cambios específicos en la relación del uso de probióticos con la Enfermedad de Alzheimer para conducir a un avance en el tratamiento y prevención de esta enfermedad (9).

#### **4.5 Evidencia actual demostrada en ensayos clínicos**

Hasta ahora, se han realizado diversos estudios *in vivo* en animales de experimentación, especialmente en ratones y ratas (*Tabla 4*). Gracias a estos estudios, se ha demostrado que *Akkermansia muciniphila* tiene una notable actividad antiinflamatoria en estos animales ya que, apoya la colonización de bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta (7). Las cepas del género *Bifidobacterium* y SLAB51, que producen ácido láctico, pueden lesionar el cerebro, reduciendo la acumulación de  $\beta$ -amiloide y proteínas tau, lo que inhibe el inicio y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer en ratones en la etapa inicial de la enfermedad (9,10).

La deficiencia de superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa en la mitocondria y en el citosol genera estrés oxidativo debido a que la destrucción de radicales libres disminuye. El estrés oxidativo contribuye a la acumulación de  $\beta$ -amiloide e hiperfosforilación de proteínas tau, generando neurodegeneración y deterioro cognitivo. Por otro lado, la incorporación de un producto lácteo compuesto por *L. plantarum*, *L. fermentum* y *L. casei* en la dieta de los ratones atenuó la neuroinflamación y la pérdida de memoria. Este producto inhibió la acetilcolinesterasa e incrementó la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión (GSH) en los tejidos cerebrales. Asimismo, se observó disminución de los niveles de malondialdehído y óxido nítrico donde había deterioro de la memoria inducido por  $\beta$ -amiloide. Por lo tanto, el producto lácteo se asoció con la restauración de la neurotransmisión colinérgica y la atenuación de la neuroinflamación debido al aumento de antioxidantes y la inhibición de la acetilcolinesterasa. Por otro lado, al tratar ratones con un producto lácteo fermentado con *Lactococcus lactis* se ha observado una disminución de la cantidad de  $\beta$ -amiloide 1-42 soluble en el cerebro, principalmente en la corteza cerebral y el hipocampo en un 21 % y 12.5%, respectivamente. La producción de BDNF y de factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) en el hipocampo fue mayor en los ratones alimentados con el producto lácteo que en el grupo control. Además, la ingesta del producto lácteo fermentado incrementó la expresión de sinaptofisina, un marcador de sinapsis neuronal (8).

Finalmente, se ha descubierto que la cepa MTCC1325 de *L. plantarum* produce acetilcolina en la corteza cerebral y el hipocampo. Las ratas tratadas con esta cepa han presentado mejor memoria espacial y cambios positivos en el comportamiento (8,9).

Tabla 4. Listado de probióticos con efectos beneficiosos en la Enfermedad de Alzheimer. Modificada de la información y tablas de los enlaces 7,8 y 9 de la bibliografía.

Probióticos	Modelo animal	Duración	Efectos	Mecanismo	Fuente
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Ratones Ercc1 -/ $\Delta$ 7 de envejecimiento o acelerado	10 semanas	Colonización bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta	Aspectos histológicos, transcripcionales e inmunológicos salud intestinal	7

			<p>Prevención disminución espesor de la capa mucosa del colon relacionada con la edad</p> <p>Atenuación inflamación y procesos relacionados con el sistema inmunológico</p>		
<i>L. plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. casei</i>	Ratones de raza y sexo desconocidos	No indicado	Atenuación neuroinflamación y pérdida de memoria	Regulación metabolismo cerebral	8
<i>Lactococcus lactis</i>	Ratones de raza y sexo desconocidos	No indicado	Disminución $\beta$ -amiloide 1-42 soluble en corteza cerebral e hipocampo	Regulación metabolismo cerebral	8
<i>Lactobacillus plantarum</i> MTCC 1325	Ratas macho Wistar albinas de 6 meses	60 días	<p>Mejora memoria espacial</p> <p>Disminución placas amiloides y Factor de Necrosis Tumoral hipocampo y corteza cerebral</p>	Producción neurotransmisores acetilcolina y enzima serina-hidrolasa	9
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i>	Ratas macho Wistar adultas	56 días	<p>Mejora memoria y aprendizaje espacial</p> <p>Prevención acumulación</p>	Regulación metabolitos cerebrales	9

			péptido $\beta$ -amiloide hipocampo cerebral		
SLAB51*	Ratones macho 3xTg-AD de 8 semanas	56 semanas	Reducción agregación fosforilada niveles de tau en cerebro	Regulación cerebral	9
<i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>	Ratas macho Wistar	10 semanas	Mejora memoria y aprendizaje espacial  Deposición $\beta$ -amiloide disminuida hipocampo	Regulación metabolismo cerebral	9
<i>Bifidobacterium breve strain A1</i>	Ratones macho ddY de 10 semanas	11 días	Mejora memoria y aprendizaje espacial  Supresión expresión génica inducida por $\beta$ -amiloide hipocampo  Prevención disfunción cognitiva inducida por $\beta$ -amiloide	Baja regulación de la expresión génica inducida por $\beta$ -amiloide	9
<i>Lactobacillus helveticus IDCC3801</i>	Ratas macho Sprague Drawley y ratones ICR	15 días	Aumento memoria y cognición  Disminución producción $\beta$ -amiloide 40 en cerebro	Regulación metabolismo cerebral	9

#### 4.6 Probióticos en el mercado

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la revisión sistemática, se propone el empleo de una variedad de productos hallados en el mercado actual, que contienen las 15 cepas de probióticos mencionadas en el apartado anterior.

**-Akkermansia de Rapsdayci:** Complemento alimenticio a base de *Akkermansia muciniphila*. Esta cepa se encuentra presente en la microbiota intestinal de humanos y representa el 4% del total de bacterias del colon. Esta bacteria actúa protegiendo y fortaleciendo el revestimiento intestinal. Este producto, además contiene 500 mg de almidón resistente (mejora el metabolismo), 300 mg de extracto de té verde (ralentiza el proceso de envejecimiento), vitaminas B12 y D (facilitan la absorción de alimentos y la conversión de energía). Se recomienda tomar 2 cápsulas al día ya que, el 80% de los probióticos no alcanzan el intestino, por lo que esta cepa se encuentra en cápsulas de liberación retardada, resistente al pH ácido del estómago.

**-Ultrabiotic Probióticos de Prokey:** Complemento alimenticio a base de una mezcla de cepas de *Lactococcus lactis subsp. lactis*, *Lactococcus lactis subsp. cremoris*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus helveticus*, además de 0,5 mg de probióticos de Kéfir Prokey. Estas cepas refuerzan la flora intestinal, mejoran la salud digestiva y fortalecen el sistema inmunitario. El producto contiene cápsulas de 620 mg y se debe tomar 1 al día a cualquier hora, alejado de las comidas.

**-Agimixx®:** Complemento alimenticio a base de SLAB51 (8 cepas de *Streptococcus thermophilus* DSM 32245, 2 bifidobacterias: *B. lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247, 5 lactobacilos: *L. acidophilus* DSM 32241, *L. helveticus* DSM 32242, *L. paracasei* DSM 32243, *L. plantarum* DSM 32244 y *L. brevis* DSM 27961). Estas cepas en concentración de 100 mil millones de bacterias vivas, activas y vitales, contenidas en sobres, aseguran una óptima colonización para restablecer el equilibrio de la flora intestinal. Se recomienda una ingesta 1-2 sobres vertidos en bebida fría sin gas, yogur o compota de manzana, por la noche antes de acostarse.

**-Microbiota Bifidobacterium Breve de Equisalud:** Complemento alimenticio a base de *Bifidobacterium breve* y fructooligosacáridos (FOS). Esta cepa colabora en la salud del sistema inmunitario intestinal. Son cápsulas gastrorresistentes y se recomienda tomar 1 cápsula al día, o siguiendo la indicación de un especialista.

**-Lactobacillus reuteri de Yamamoto Research:** Complemento alimenticio a base de *Lactobacillus reuteri*. Esta cepa produce una acción beneficiosa inmunomoduladora, es útil contra la diarrea, gastroenteritis y síndrome de intestino irritable, además reduce la absorción

intestinal de colesterol y otras grasas. Se recomienda tomar 1 comprimido al día acompañado de agua, preferentemente entre las comidas.

**-Lactobacillus Rhamnosus de Swanson:** Complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus* y FOS NutraFlora®. Este producto fortalece el sistema inmunitario intestinal, mejora el estado emocional, protege la salud gastrointestinal durante los viajes y nutre el crecimiento de flora beneficiosa para un ambiente intestinal próspero. Son cápsulas veganas y se recomienda tomar 2 cápsulas al día con comida y agua.

**-Alflorex® de PrecisionBiotics:** Complemento alimenticio a base de la cepa 35624® de *Bifidobacterium longum*. Esta cepa abunda en el intestino humano y se emplea para el manejo de los síntomas del colon irritable, contribuye a mantener el equilibrio de la microbiota, además de actuar mediante su adhesión a las células epiteliales y al moco de la pared intestinal, mejorando y fortaleciendo la barrera intestinal al ejercer un efecto calmante y de protección del intestino irritado frente a la acción nociva e irritante de los agentes patógenos del intestino. Se recomienda tomar 1 cápsula al día en cualquier momento, con o sin comida.

**-Osmobiotic Flora adulto de Boiron:** Complemento alimenticio a base de cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis BS01 (LMG P-21384) y *Lactobacillus casei* LC03 (DSM 27537). Estas cepas actúan como modificadores de la flora intestinal. Son sobres de 1,6 gr y se recomienda tomar 1 sobre al día disuelto en agua fría o a temperatura ambiente, preferentemente alejado de las comidas durante 12 días.

## 5. DISCUSIÓN

En los últimos diez años, se ha observado un interés creciente en la mejora de los parámetros relacionados con la Enfermedad de Alzheimer debido al creciente número de casos y la ausencia de tratamientos eficaces para combatirla. Una línea de investigación actual consiste en investigar diferentes componentes dietéticos capaces de realizar efectos positivos en la cognición y frenar en gran medida la neurodegeneración propia de la Enfermedad de Alzheimer al modular la composición de la microbiota intestinal. Uno de estos componentes son los probióticos. Tras realizar diversos ensayos, en su mayoría en animales de experimentación, se ha comprobado su eficacia beneficiosa en los resultados hallados. No obstante, en la actualidad aún no se trata esta patología con estos componentes dietéticos para la mejora de los síntomas y la progresión de la Enfermedad de Alzheimer por la controversia en los resultados mixtos.

Diversos estudios han demostrado que la suplementación con probióticos puede mejorar la función cognitiva en pacientes afectados por esta enfermedad mediante la modulación del eje

intestino-cerebro. La suplementación con probióticos juega un papel crucial en la mejora de la disbiosis intestinal, promoviendo un entorno de la microbiota más equilibrado, e influyendo positivamente en la salud neurológica. La administración de diversas cepas probióticas, como *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila* y *F. prausnitzii*, son capaces de reducir la inflamación sistémica, reportándose casos de intervención oral en ancianos (González-Rodríguez LG. et col.; Westfall, S. et col.; Warman DJ, Jia H y Kato H). Esta reducción en la inflamación podría relacionarse con la disminución de la acumulación de las placas amiloides y con la consecuente neurodegeneración.

Esta conexión del eje intestino-cerebro, como se mencionó en apartados anteriores, es fruto de la participación del nervio vago y, su estimulación puede reducir la incidencia de Enfermedad de Alzheimer, (Dhami, M., Raj, K. y Singh, S). Aunque estos resultados fueron satisfactorios, otros estudios no han conseguido encontrar diferencias significativas entre el grupo control y el grupo con suplementación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con dosis de  $3 \times 10^9$  UFC en el TYM (Olazo Márquez, N.), por lo que se explica en este apartado los resultados mixtos hallados. Al mismo tiempo, los probióticos también han mostrado potencial para reducir el estrés oxidativo, que es un factor agravante en las enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer (Westfall, S. et col.). Sin embargo, estos datos no han sido confirmados ya que, otro estudio no encontró diferencias significativas entre el grupo control y el de experimentación (Olazo Márquez, N.). Por otro lado, los probióticos mejoran la salud neuronal favoreciendo la síntesis del BDNF, que, promueve la diferenciación y supervivencia de las neuronas (Naomi, R. et col). Sin embargo, todavía se necesita más investigación para determinar qué cepas de probióticos son más efectivas, así como personalizar el tratamiento en los individuos afectados.

A pesar de estos resultados prometedores, la investigación sobre la toma de probióticos en la Enfermedad de Alzheimer presenta varias limitaciones. La gran mayoría de los estudios presentan muestras de tamaño reducido, diferencias en las cepas probióticas empleadas y en la duración del tratamiento, dificultando la comparación directa de estos resultados. Además, se han realizado en fases tempranas o intermedias de esta enfermedad, provocando el desconocimiento sobre el efecto de los probióticos en estadios más avanzados. Para seguir investigando en este campo, es fundamental llevar a cabo ensayos clínicos a gran escala y a largo plazo que permitan realizar conclusiones más favorables. A su vez, es importante investigar los mecanismos exactos a través de los cuales los probióticos afectan a los parámetros de la Enfermedad de Alzheimer, pudiendo asociar la microbiota intestinal y el

cerebro, así como la identificación de biomarcadores específicos relacionados con una respuesta positiva al tratamiento.

## **6. CONCLUSIÓN**

Debido al aumento de la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer, como resultado del incremento de la esperanza de vida en la población de tercera edad, surge la necesidad de investigar nuevos protocolos terapéuticos para reducir o mejorar el estado de los enfermos con esta patología. Una de estas líneas de investigación está enfocada en la microbiota intestinal por su asociación directa con las enfermedades neurodegenerativas. Se sabe que, la disbiosis de esta microbiota puede incrementar la aparición de metabolitos y sustancias pro-inflamatorias en la sangre que atraviesan la barrera hematoencefálica, llegando al cerebro y destruyendo sus células, causando neurodegeneración, así como otras afecciones y enfermedades conocidas. Aunque los resultados preliminares son satisfactorios, aún queda mucho trabajo por hacer en el campo de la experimentación que confirme la efectividad de los probióticos en la mejora de las enfermedades neurodegenerativas y así establecer protocolos de tratamientos seguros y extrapolables. La suplementación con probióticos podría convertirse en una herramienta valiosa dentro de un tratamiento multidisciplinar en esta patología, ofreciendo una mejora en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Sin embargo, su implementación debe basarse en una sólida evidencia científica obtenida de estudios rigurosos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 [citado el 9 de abril de 2024];20(6):484–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933186/>

2. Martínez-Lage Alvarez P, Martín Carrasco M, Arrieta Antón E, Rodrigo J, Formiga Pérez F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista española de geriatría y gerontología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología* [Internet]. 2018 [citado el 9 de abril de 2024];53(1 (Enero / Febrero)):26–37. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6272010>

3. Singh N, Singh V, Rai SN, Mishra V, Vamanu E, Singh MP. Deciphering the gut microbiome in neurodegenerative diseases and metagenomic approaches for characterization of gut microbes. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [citado el 19 de febrero de 2024];156(113958):113958. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36411639/>

4. Chandra S, Sisodia SS, Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2023;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13024-023-00595-7>
5. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017 [citado el 19 de febrero de 2024];74(20):3769–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643167/>
6. González-Rodríguez LG, Lorenzo-Mora AM, Lozano-Estevan M del C, Ghazi Y. Alzheimer's disease. Current evidence on the preventive role of nutrition. *Nutr Hosp* [Internet]. 2023 [citado el 17 de febrero de 2024];40(SPE2):41–5. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112023000700011&lng=es&nrm=iso](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000700011&lng=es&nrm=iso)
7. Warman DJ, Jia H, Kato H. The potential roles of probiotics, resistant starch, and resistant proteins in ameliorating inflammation during aging (inflammaging). *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado el 9 de abril de 2024];14(4):747. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215397/>
8. Olazo Márquez N. Efectos del uso de prebióticos y probióticos en la enfermedad de Alzheimer. *Actual nutr* [Internet]. 2020 [citado el 17 de febrero de 2024]; 65–70. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1282354>
9. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 19 de febrero de 2024];14(1):20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35010895/>
10. Dhama M, Raj K, Singh S. Relevance of Gut Microbiota to Alzheimer's Disease (AD): Potential Effects of Probiotic in Management of AD. *Aging and Health Research* [Internet]. 2023 Feb 17 [citado el 19 de febrero de 2024];100128. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667032123000124>