



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI
Fundació URV

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

UNIVERSIDAD ROVIRA I VIRGILLI

MAESTRIA EN NUTRICIÓN Y METABOLISMO CON ESPECIALIDAD
EN NUTRICIÓN CLÍNICA

**INTERVENCIÓN CON PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A
TRAVÉS DE LA MODULACIÓN DEL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-
CEREBRO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

MEMORIA DE TRABAJO DE GRADO

TRABAJO QUE PRESENTA

LUZ AMIRA CABALLERO SAMUDIO

BAJO LA DIRECCIÓN DE

JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ

BARCELONA, 2024

Agradecimientos

Agradezco a Dios por la fortaleza, sabiduría y perseverancia que me han permitido completar este trabajo. A la Universidad de Barcelona y a la Universidad Rovira i Virgili, expreso mi reconocimiento por el valioso entorno académico y los recursos brindados. Dedico este esfuerzo a mi madre y a mis abuelos amados, cuya inspiración y sacrificio me han moldeado. A mi esposo, Álvaro, por su apoyo incondicional, su constante inspiración para perseguir mis sueños y por motivarme siempre a alcanzarlos. A mis compañeras del máster, les agradezco por su colaboración y amistad, que han enriquecido este viaje académico.

Resumen

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de los probióticos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos. Se realizaron búsquedas en PubMed, Web of Science y Science Direct utilizando términos MeSH relacionados con "Alzheimer", "probióticos" y "microbiota". Se incluyeron estudios clínicos controlados aleatorizados con intervenciones probióticas en pacientes diagnosticados con Alzheimer. Los resultados indican que la suplementación con probióticos puede mejorar algunos parámetros cognitivos y reducir la inflamación sistémica. Sin embargo, se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos. Concluimos que los probióticos son una intervención prometedora, pero aún no definitiva para la gestión del Alzheimer.

Palabras clave

Eje microbiota-intestino-cerebro, probióticos, Alzheimer, microbiota intestinal, intervenciones nutricionales, función cognitiva, neurodegeneración, revisión sistemática, metaanálisis, inflamación sistémica

Abstract

The objective of this study is to evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment of Alzheimer's disease through a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Searches were conducted in PubMed and Science Direct using MeSH terms related to "Alzheimer's," "probiotics," and "microbiota." Randomized controlled clinical trials with probiotic interventions in patients diagnosed with Alzheimer's were included. The results indicate that probiotic supplementation may improve certain cognitive parameters and reduce systemic inflammation. However, further research is required to confirm these findings. We conclude that probiotics are a promising, but not yet definitive, intervention for the management of Alzheimer's disease.

Keywords: Gut-brain axis, probiotics, Alzheimer, intestinal microbiota, nutritional interventions, cognitive function, neurodegeneration, systematic review, meta-analysis, systemic inflammation

Índice

Introducción	1
Justificación y Objetivos de la Revisión	4
Hipótesis y Objetivos	5
Objetivo General.....	5
Objetivos Específicos:	5
Métodos	5
Diseño del Estudio.....	5
Estrategia de Búsqueda	6
Criterios de Inclusión y Exclusión	6
Extracción de Datos.....	7
Evaluación del Riesgo de Sesgo	11
Resultados del Metaanálisis	12
Efectos de los Probióticos en la Función Cognitiva.....	12
Efectos de los Probióticos en los Niveles de hs-CRP	13
Efectos de los Probióticos en los Niveles de Triglicéridos.....	14
Sesgo de Publicación	15
Discusión	16
Comparación con la Literatura Existente.....	17
Mecanismos de Acción.....	17
Limitaciones del Estudio	18
Implicaciones Clínicas y Futuras Direcciones de Investigación	18
Conclusiones	19
Bibliografía	20

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.....	9
Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los ensayos aleatorizados incluidos en el metaanálisis. (A) Resumen del riesgo de sesgo. (B) Gráfico del riesgo de sesgo. Símbolos: (+), bajo riesgo de sesgo; (?), riesgo de sesgo poco claro; (-), alto riesgo.....	11
Figura 3. Forest plot que muestra el efecto de la administración del probióticos en la función cognitiva con la variable de MMSE.....	13
Figura 4. Forest plot demostrando el efecto de la administración de probióticos en los niveles de hs-CRP.....	14
Figura 5. Forest plot demostrando el efecto de la administracion de probióticos en los niveles de triglicéridos	15
Figura 6. Gráfico de Funnel Plot para la Evaluación del Sesgo de Publicación....	16

Abreviaturas

Bdnf: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Factor neurotrófico derivado del cerebro)

CNS: Central Nervous System (Sistema Nervioso Central)

CRP: Proteína C-reactiva

EA: Enfermedad de Alzheimer

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

hs-CRP: Proteína C-reactiva de alta sensibilidad

IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%

MMSE: Mini-Mental State Examination

NDD: Número de participantes

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RCT: Randomized Controlled Trial (Ensayo Clínico Aleatorizado)

RCTs: Randomized Controlled Trials (Estudios clínicos controlados aleatorizados)

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta

SNC: Sistema Nervioso Central

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las patologías neurodegenerativas más prevalentes y devastadoras a nivel mundial, afectando a millones de personas y representando una carga significativa para los sistemas de salud y las familias. A medida que la población envejece, la incidencia de EA aumenta, lo que subraya la necesidad urgente de desarrollar intervenciones efectivas para prevenir o retrasar su progresión (Zheng *et al.*, 2023; Lana *et al.*, 2024).

Recientes investigaciones han resaltado el papel crucial de la microbiota intestinal en la salud del cerebro durante el envejecimiento (Cryan *et al.*, 2019). La microbiota intestinal, compuesta por billones de microorganismos, desempeña funciones esenciales en el mantenimiento de la homeostasis del huésped, incluida la regulación de la función cerebral y el comportamiento. Existen tasas dispares de envejecimiento biológico a pesar de la edad cronológica equivalente, lo que sugiere que factores ambientales, incluido el microbioma, podrían influir significativamente en los resultados de salud durante el envejecimiento (Bicknell *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023).

El Eje Microbiota-Intestino-Cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es un área emergente de investigación que explora cómo las alteraciones en la microbiota intestinal pueden influir en la función cerebral y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA. La comunicación bidireccional entre la microbiota y el cerebro se lleva a cabo a través de varios mecanismos, incluidos los endocrinos, nerviosos, inmunológicos y mediante metabolitos microbianos (Cryan *et al.*, 2019; Ray & Mukherjee, 2021). Estos descubrimientos sugieren que la microbiota intestinal podría ser un objetivo novedoso para mitigar los síntomas del envejecimiento cerebral y promover una cognición saludable (Bicknell *et al.*, 2023).

Fisiológicamente, el envejecimiento está asociado con cambios en la composición de la microbiota intestinal, lo que puede influir negativamente en la salud cerebral. La permeabilidad intestinal debilitada, los niveles alterados de neurotransmisores intestinales y la inmunidad intestinal modificada son algunos de los cambios observados en el tracto gastrointestinal durante el envejecimiento (Bosco y Noti, 2021; Saffrey, 2014). Estas alteraciones culminan en cambios en la microbiota intestinal, que a su vez pueden afectar el envejecimiento cerebral (Liu *et al.*, 2023).

Impacto de la Microbiota en el Envejecimiento Cerebral

Diversos estudios preclínicos han mostrado que la manipulación directa de la microbiota intestinal, a través de tratamientos con antibióticos, trasplantes de microbiota fecal y la administración de microbiota, puede influir en las funciones biológicas del huésped, incluida la función cerebral (Erny *et al.*, 2015). Diversas investigaciones han demostrado que la microbiota intestinal influye en la barrera hematoencefálica, la neuroquímica y las funciones celulares en el cerebro, tales como la inmunidad y la neuroplasticidad (Erny *et al.*, 2015; Guzzetta *et al.*, 2022). Estos estudios destacan el papel fundamental de la microbiota intestinal en la neuroplasticidad, la neuroinmunidad y la neurogénesis, lo que sugiere que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia viable para mejorar la salud cerebral durante el envejecimiento (Boehme *et al.*, 2021).

Impacto de la Microbiota en Enfermedades Neurodegenerativas

Estudios recientes han revelado que la microbiota intestinal puede influir significativamente en la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Zheng *et al.*, (2023) y Bicknell *et al.*, (2023) han sugerido que la modulación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia terapéutica prometedora para mejorar la salud cerebral en pacientes con EA. Estos estudios indican que la alteración de la microbiota intestinal puede afectar la neuroinflamación, la barrera hematoencefálica y la producción de metabolitos neuroactivos, lo que a su vez impacta en la función cognitiva y el comportamiento.

Probióticos como Intervención Terapéutica

En este contexto, los probióticos han surgido como una intervención prometedora para modular el eje microbiota-intestino-cerebro. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped, incluida la mejora de la función cognitiva en adultos mayores (Xiao *et al.*, 2020). Estudios recientes han demostrado que la suplementación con probióticos puede influir positivamente en la memoria, la neurogénesis y reducir la inflamación cerebral, lo que los posiciona como una intervención potencialmente efectiva en la prevención y tratamiento de la EA (Boehme *et al.*, 2022,).

Un estudio realizado por Boehme *et al.*, (2022) resalta que los cambios en la microbiota intestinal durante el envejecimiento pueden llevar a alteraciones cognitivas significativas. Además, investigaciones clínicas y preclínicas han mostrado que la suplementación con ciertas cepas probióticas puede mejorar funciones cognitivas y reducir biomarcadores inflamatorios en pacientes con EA (Xiao *et al.*, 2020; Hwang *et al.*, 2019). Esto sugiere que los probióticos no solo tienen el potencial de mejorar la salud intestinal, sino también de promover la salud cerebral mediante la modulación del sistema inmunológico y la reducción de la inflamación (Ray & Mukherjee, 2021).

Mecanismos de Acción de los Probióticos

Los mecanismos a través de los cuales los probióticos ejercen sus efectos beneficiosos incluyen la modulación del sistema inmunológico, la mejora de la barrera intestinal y la producción de metabolitos neuroactivos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA). Estos metabolitos pueden cruzar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos antiinflamatorios y neuroprotectores en el

cerebro (Sampson & Mazmanian, 2015). Además, los probióticos pueden influir en la producción de neurotransmisores y neurohormonas, mejorando así la comunicación entre el intestino y el cerebro (Ray & Mukherjee, 2021).

Evidencia Clínica y Preclínica

La evidencia preclínica sugiere que la administración de probióticos puede revertir algunos de los efectos negativos del envejecimiento en el cerebro. Boehme et al. (2022) demostraron que la suplementación con probióticos en modelos animales puede mejorar la memoria y la neurogénesis, y reducir la neuroinflamación. Estos hallazgos han sido respaldados por estudios clínicos que muestran mejoras en la función cognitiva en pacientes con EA que recibieron suplementos probióticos (Xiao et al., 2020; Hwang et al., 2019).

Desafíos y Futuras Direcciones

A pesar de la creciente evidencia sobre los beneficios de los probióticos, aún existen desafíos en la implementación de estas intervenciones en la práctica clínica. Se necesita más investigación para identificar las cepas probióticas más efectivas y determinar las dosis óptimas para diferentes poblaciones. Además, es crucial entender cómo factores individuales como la dieta, el estilo de vida y la genética pueden influir en la respuesta a la suplementación con probióticos (Liu et al., 2023).

Justificación y Objetivos de la Revisión

Esta revisión sistemática y metaanálisis se propone examinar la evidencia existente sobre la intervención con probióticos en la EA, centrándose en la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro. Al evaluar los estudios clínicos y preclínicos disponibles, buscamos proporcionar una visión integral de cómo los probióticos pueden influir en la salud cerebral y en la progresión de la EA, con el objetivo de identificar estrategias terapéuticas basadas en la microbiota que puedan ser implementadas para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA.

La creciente evidencia sugiere que las intervenciones dirigidas a la microbiota intestinal podrían ofrecer nuevos enfoques terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas (Sampson & Mazmanian, 2015). Al explorar la relación entre la microbiota intestinal y la EA, esta revisión tiene como objetivo destacar las áreas de oportunidad para la investigación futura y el desarrollo de tratamientos innovadores que aprovechen el potencial de los probióticos para mejorar la salud cerebral y retardar la progresión de la EA (Higgins *et al.*, 2019; Moher *et al.*, 2009).

Hipótesis y Objetivos

La suplementación con probióticos mejora la función cognitiva y reduce la progresión de la enfermedad de Alzheimer mediante la modulación del eje microbiota-intestino-cerebro.

Objetivo General

Evaluar la efectividad de los probióticos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos Específicos:

- Analizar estudios clínicos sobre la suplementación con probióticos en pacientes con Alzheimer.
- Evaluar los cambios en la función cognitiva y la inflamación sistémica.
- Identificar mecanismos subyacentes de acción de los probióticos.

Métodos

Diseño del Estudio

Esta revisión sistemática y metaanálisis se llevó a cabo siguiendo las directrices establecidas por el manual de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2019) y las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher *et al.*, 2009). Estas guías proporcionan un marco riguroso para

asegurar la transparencia y reproducibilidad de los estudios de revisión sistemática y metaanálisis.

Estrategia de Búsqueda

Para llevar a cabo la revisión sistemática, se realizaron búsquedas exhaustivas en las bases de datos PubMed y Science Direct. Las palabras clave y términos MeSH utilizados incluyeron combinaciones de los siguientes términos: "Alzheimer's disease", "probiotics", "gut-brain axis", "microbiota", "nutrition interventions". La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y español en los últimos 10 años (2013-2023). Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios seleccionados para identificar estudios adicionales relevantes.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Estudios clínicos controlados aleatorizados (RCTs) que investiguen la suplementación con probióticos en pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer.
- Estudios que incluyan adultos mayores de 18 años.
- Estudios que reporten resultados sobre la función cognitiva y/o marcadores de inflamación sistémica.
- Estudios publicados en inglés o español entre 2013 y 2023.

Criterios de Exclusión:

- Estudios que no se centren en la enfermedad de Alzheimer.
- Estudios que no incluyan intervenciones con probióticos.
- Estudios con metodologías poco claras o no reproducibles.
- Artículos de revisión, opiniones editoriales y cartas al editor.
- Estudios no originales como revisiones narrativas y comentarios.

Selección de Estudios

La selección de estudios se realizó en varias etapas. Primero, se evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda inicial para descartar aquellos que claramente no cumplían con los criterios de inclusión. Luego, se obtuvo y revisó el texto completo de los estudios potencialmente relevantes para una evaluación más detallada. Esta revisión fue realizada por un único revisor, quien determinó la elegibilidad final de los estudios basándose en los criterios establecidos. Cualquier duda sobre la inclusión de un estudio se resolvió mediante consulta con literatura adicional o expertos en el tema.

Extracción de Datos

Se extrajeron datos relevantes de los estudios incluidos utilizando un formulario estandarizado. Los datos extraídos incluyeron características del estudio (diseño, tamaño de la muestra, duración), características de los participantes (edad, sexo, diagnóstico de EA), intervención (tipo de probiótico, dosis, duración), y resultados (medidas cognitivas, biomarcadores inflamatorios). La calidad de los estudios se evaluó utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011).

Análisis de Datos

Para el análisis cuantitativo, se utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular las diferencias de medias estandarizadas (SMD) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para los resultados continuos. La heterogeneidad entre los estudios se evaluó utilizando la estadística I^2 y la prueba Q de Cochrane. La heterogeneidad se consideró baja si $I^2 < 25\%$, moderada si I^2 estaba entre 25% y 50%, y alta si $I^2 > 50\%$.

El software estadístico RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration) se utilizó para realizar los metaanálisis. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados eliminando estudios de baja calidad. Los posibles sesgos de publicación se evaluaron visualmente mediante gráficos de embudo y estadísticamente utilizando la prueba de Egger.

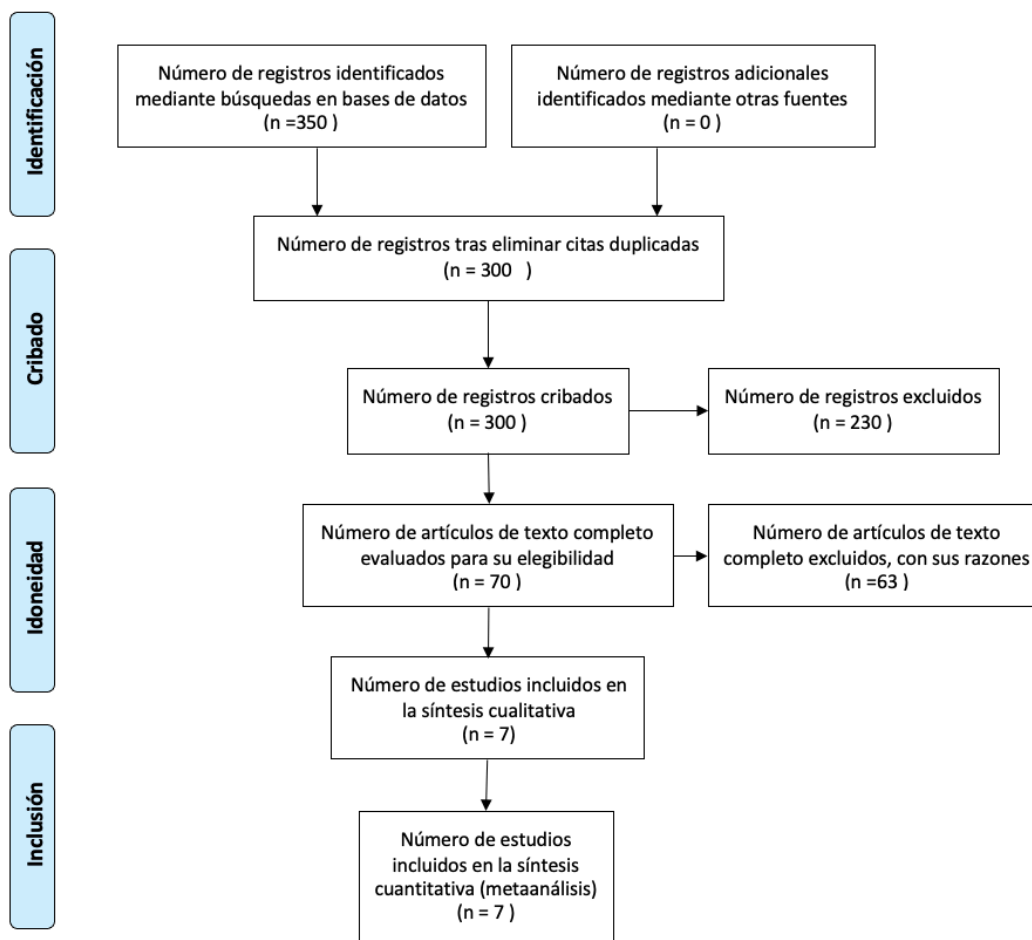
Resultados

En esta sección, se presentarán los hallazgos obtenidos de la revisión sistemática y el metaanálisis, organizados de manera que se destaquen los efectos de los probióticos en la cognición y los biomarcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA).

Búsqueda de Literatura y Características del Estudio

Un diagrama de flujo que describe el proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 1. Siete estudios fueron incluidos en el presente metaanálisis. Los estudios elegibles fueron publicados entre 2016 y 2023, con un total de 462 participantes. La edad promedio de los participantes en cada estudio osciló entre 60 y 82 años. Las principales características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1. Todos los siete estudios fueron aleatorizados, y la mayoría (n = 5) describieron los métodos de aleatorización. La mitad de los estudios (n = 3) no describieron el método de ocultación de la asignación con suficiente detalle. En general, todos los estudios eran de alta calidad (Figura 2). La evaluación GRADE de la certeza de la evidencia mostró que casi todas las estimaciones de los puntos finales se derivaron de evidencia de calidad moderada, y solo una tenía evidencia de baja calidad (Tabla 2).

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.



Características de los Estudios Incluidos

Los siete estudios incluidos en este metaanálisis fueron publicados entre 2016 y 2023, involucrando un total de 462 participantes con edades comprendidas entre 50 y 100 años. Todos los estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados, con una duración de 12 semanas.

La Tabla 1 resume las principales características de los estudios incluidos, como el diseño del estudio, el país de origen, la intervención probiótica utilizada, la duración del estudio y los resultados principales medidos, incluyendo las mejoras en la función cognitiva y los cambios en los biomarcadores inflamatorios.

Tabla 1.Características de los estudios incluidos en el meta-analisis.

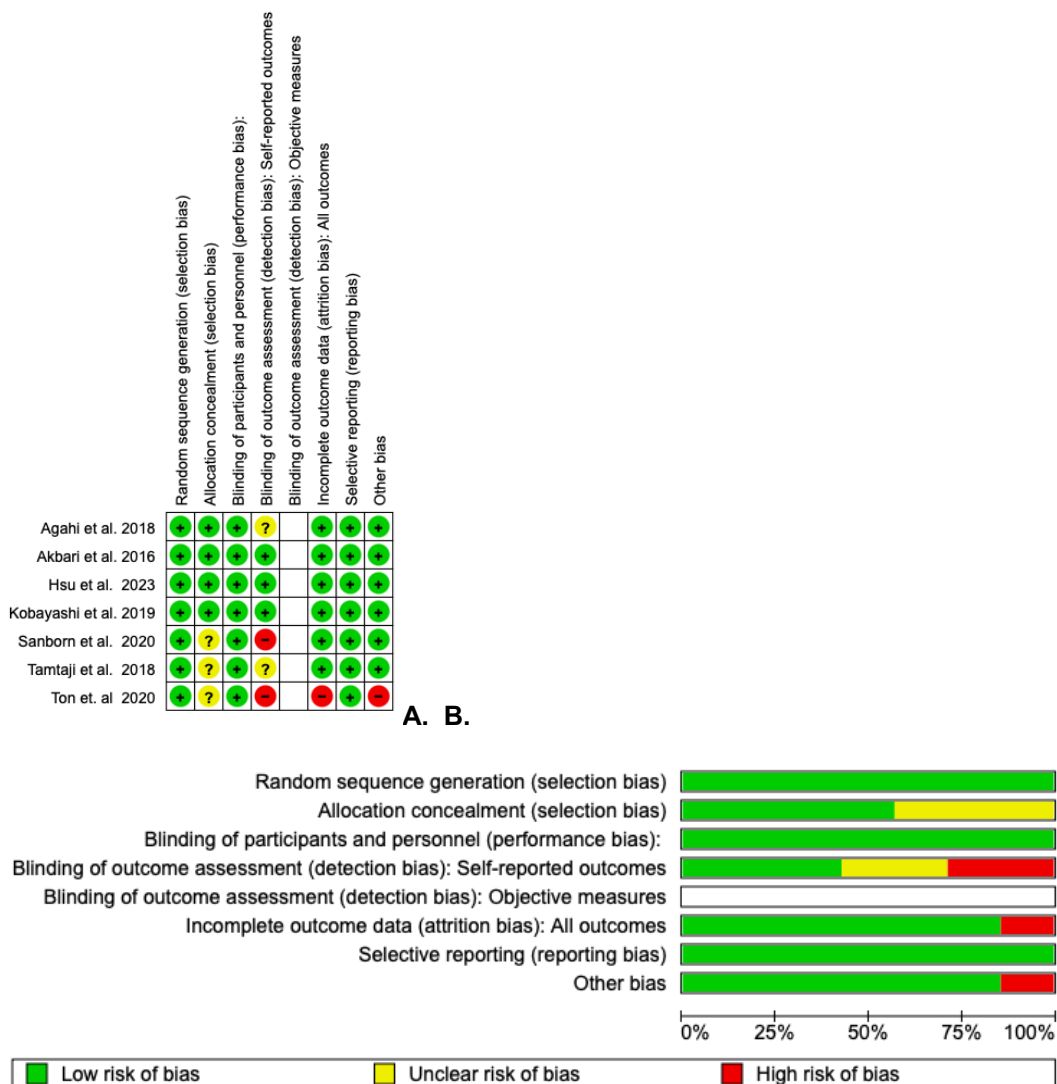
Referencias	País	Diseño del estudio	NDD	Intervencion experimental	Intervencion control	Duracion-semanas	Población de estudios	Resultados
Akbari, et.al (2016)	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado.	30 (e) 30 (c)	200 ml/día de leche probiótica de diversas cepas	leche sin probióticos	12	EA (60-95)	Mejoría en la función cognitiva y estado metabólico
Tamtaji, et al (2018)	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado.	27 (e) 26 (c) 26 (co)	200 mg/día de selenio más probióticos diversas cepas	selenio (200 mg/día) o placebo (almidón)	12	EA (55 a 100 ā)	Reducción de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo
Agahi, et al (2018)	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	25 (e) 23 (c)	Cápsulas que contenían una mezcla de bacterias probióticas	cápsulas de placebo que contenían 500 mg de maltodextrina.	12	EA (65-90 ā)	No tuvo un efecto significativo en la función cognitiva ni en los marcadores bioquímicos de inflamación y estrés oxidativo en pacientes con EA seve
Hsu, et al (2023)	Taiwán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	20 (e) 20 (c)	Suplementos probióticos multicepa	cápsulas de pibióticos con dosis más baja	12	EA (65a 90 ā)	Mejoría en la función cognitiva y reducción de inflamación
Ton, et.al (2020)	Brasil	Investigación clínica no controlada	23 (e) 25 (c)	Leche fermentada con granos de kéfir 2 ml/kg/día	No se utilizó un grupo de control en este estudio.	12	EA (55 y 100 ā)	Mejoría en la función cognitiva y parámetros metabólicos
Sanbom, et.al (2020)	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	77 (e) 68 (c)	Suplementos de Lactobacillus rhamnosus GG en cápsulas vegetarianas	Cápsulas placebo que contenían celulosa microcristalina	12	EA (52-75 ā)	Mejoría en el rendimiento cognitivo en adultos de mediana y avanzada edad con evidencia de deterioro cognitivo
Kobayashi, et al (2019)	Japón	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	61 (e) 60 (c)	Cápsulas que contenían Bifidobacterium breve A1	Cápsulas de placebo que contenían almidón de maíz.	12	EA (50-80ā)	Bifidobacterium breve A1 puede ser segura y potencialmente efectiva para mantener la función cognitiva en adultos mayores con quejas de memoria

Nota: NDD: Número de participantes EA: Enfermedad de Alzheimer ā:años e:grupo experimental c:grupo control co: grupo comparacion.

Evaluación del Riesgo de Sesgo

Como se mencionó anteriormente en la sección de Métodos, la calidad de los estudios incluidos fue evaluada mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. La mayoría de los estudios presentó un bajo riesgo de sesgo en áreas clave como la generación de la secuencia aleatoria y el cegamiento de participantes y personal. Sin embargo, algunos estudios presentaron un riesgo incierto en el ocultamiento de la asignación y el cegamiento de los evaluadores de resultados.

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los ensayos aleatorizados incluidos en el metaanálisis. (A) Resumen del riesgo de sesgo. (B) Gráfico del riesgo de sesgo. Símbolos: (+), bajo riesgo de sesgo; (?), riesgo de sesgo poco claro; (-), alto riesgo.



Resultados del Metaanálisis

Efectos de los Probióticos en la Función Cognitiva

El presente metaanálisis evaluó el impacto de la suplementación con probióticos en la mejora de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer, utilizando el Mini-Mental State Examination (MMSE) como medida de referencia. Los resultados obtenidos muestran que la administración de probióticos está asociada con una mejora significativa en las puntuaciones de MMSE.

En el gráfico de Forest Plot (Figura 3), se presentan los coeficientes de correlación obtenidos de los estudios incluidos. El análisis mediante un modelo de efectos aleatorios arrojó un coeficiente de correlación global de 0,44 con un intervalo de confianza del 95% entre 0,25 y 0,62, lo que sugiere un efecto positivo significativo de los probióticos sobre la función cognitiva ($p < 0,05$).

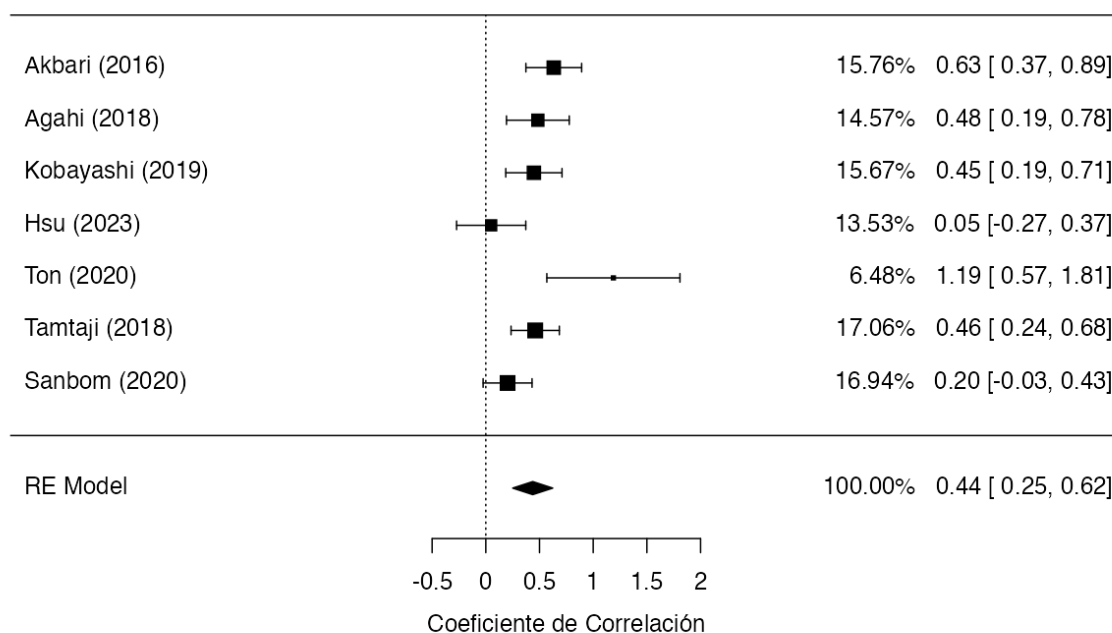
Los estudios individuales, como el de Akbari (2016) con un coeficiente de correlación de 0,63 [0,37 – 0,89], respaldan la existencia de una relación positiva entre la suplementación con probióticos y la mejora cognitiva. Sin embargo, la magnitud del efecto varía entre los estudios, siendo algunos de ellos, como el de Hsu (2023) con un coeficiente de 0,05 [-0,27– 0,37], menos concluyentes.

El modelo de efectos aleatorios, representado por un diamante en la parte inferior del gráfico, proporciona una estimación combinada de los efectos, reafirmando que, en promedio, los pacientes que recibieron probióticos experimentaron una mejora estadísticamente significativa en su función cognitiva en comparación con los grupos control.

Estos hallazgos sugieren que la suplementación con probióticos podría ser una intervención prometedora para mejorar la función cognitiva en pacientes con Alzheimer, aunque la variabilidad entre los estudios indica la necesidad de realizar

más investigaciones para determinar con mayor precisión la magnitud de estos efectos y los factores que pueden influir en su eficacia.

Figura 3. Forest plot que muestra el efecto de la administración del probióticos en la función cognitiva con la variable de MMSE.

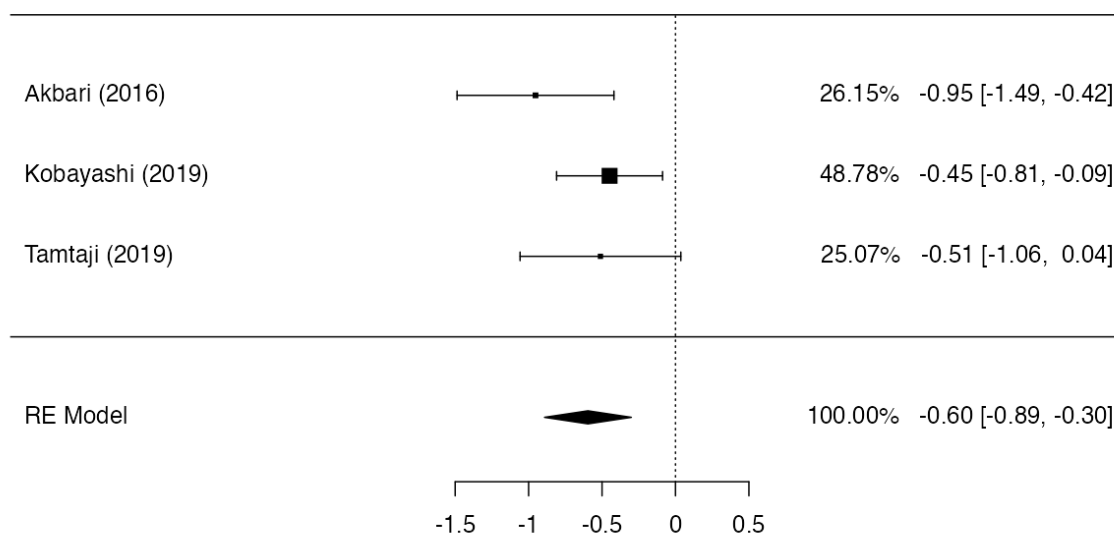


Efectos de los Probióticos en los Niveles de hs-CRP

Se llevó a cabo un metaanálisis para evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este análisis incluyó tres estudios, y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular la diferencia de medias estandarizadas (SMD).

Los resultados mostraron una diferencia de medias estandarizadas (SMD) de -0,60, con un intervalo de confianza (IC) del 95% que varía entre -0,89 y -0,30. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$), lo que indica que la suplementación con probióticos se asocia con una reducción significativa en los niveles de hs-CRP en comparación con los grupos control. La heterogeneidad entre los estudios fue baja ($I^2 = 17,76\%$), lo que sugiere que los resultados fueron relativamente consistentes entre los estudios incluidos.

Figura 4. Forest plot demostrando el efecto de la administración de probióticos en los niveles de hs-CRP.



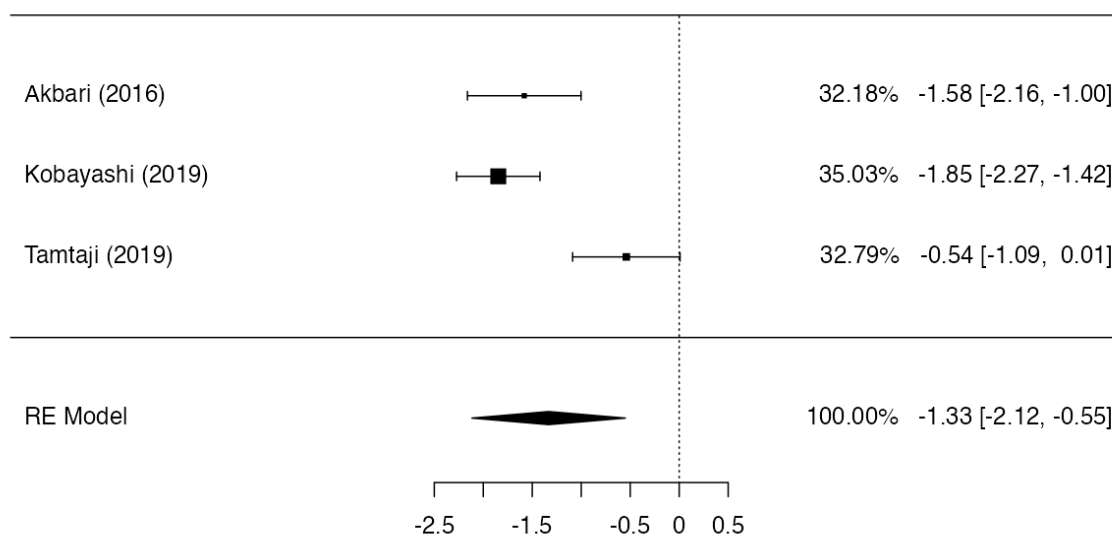
Efectos de los Probióticos en los Niveles de Triglicéridos

El metaanálisis evaluó el impacto de la suplementación con probióticos en los niveles de triglicéridos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se incluyeron tres estudios en este análisis, utilizando un modelo de efectos aleatorios para estimar las diferencias de medias estandarizadas (SMD).

El análisis reveló que la media estandarizada de las diferencias fue de -1,33, con un intervalo de confianza (IC) del 95% que varía entre -2,12 y -0,55. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$), lo que sugiere que la suplementación con probióticos está asociada con una reducción significativa en los niveles de triglicéridos en comparación con los grupos control. Este hallazgo es relevante dado que una reducción en los triglicéridos podría tener efectos positivos en la salud cardiovascular, lo cual es de particular interés en una población que ya sufre de Alzheimer.

Sin embargo, se observó una heterogeneidad moderada entre los estudios ($I^2 = 65,27\%$), lo que indica que los resultados variaron entre los estudios incluidos. Esto puede estar relacionado con las diferencias en las cepas probióticas utilizadas, la duración de la intervención y las características de los participantes.

Figura 5. Forest plot demostrando el efecto de la administracion de probióticos en los niveles de triglicéridos.



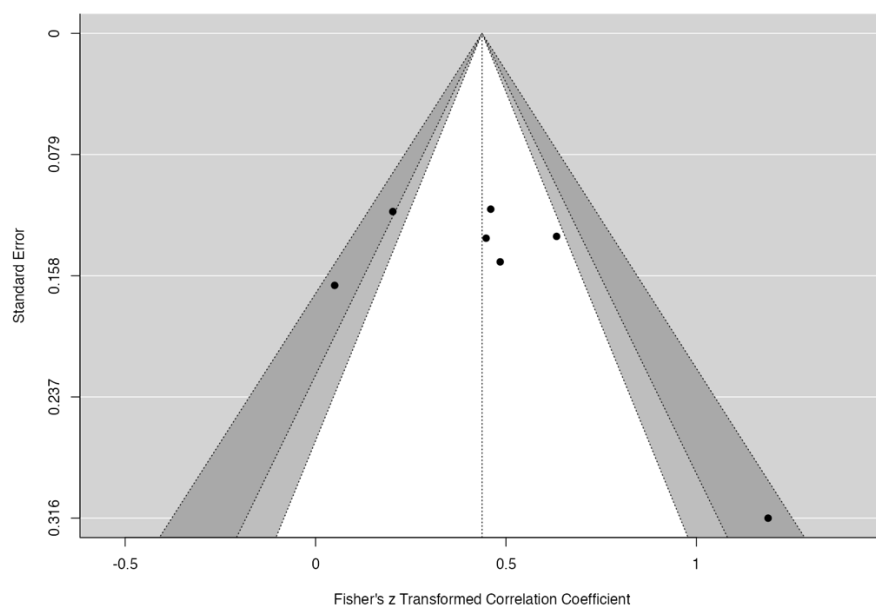
Sesgo de Publicación

La evaluación del sesgo de publicación en este metaanálisis se realizó utilizando varias pruebas estadísticas, incluidas la prueba de Egger y la correlación de rangos de Begg y Mazumdar. Los resultados del test de Egger no mostraron evidencia significativa de asimetría en el gráfico de embudo ($p = 0,553$), lo que sugiere que es poco probable que los resultados estén sesgados debido a la falta de publicación de estudios negativos o no significativos. Este hallazgo es respaldado por la prueba de correlación de rangos de Begg y Mazumdar, que arrojó un valor de correlación de 0,333 ($p = 1,000$), indicando que no existe evidencia de sesgo de publicación.

Además, la prueba de Fail-Safe N reveló que se necesitarían 90 estudios nulos adicionales para anular la significancia de los resultados obtenidos ($p < 0,001$), lo que refuerza la robustez y confiabilidad de los hallazgos del metaanálisis. Estas pruebas combinadas sugieren que el riesgo de sesgo de publicación es bajo, proporcionando mayor confianza en la validez de las conclusiones de este estudio.

Figura 6.

Gráfico de Funnel Plot para la Evaluación del Sesgo de Publicación



Discusión

Los resultados de este metaanálisis sugieren que la suplementación con probióticos puede tener efectos beneficiosos en la función cognitiva y en la reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En particular, la mejora significativa en las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE) observada en varios estudios incluidos apoya la hipótesis de que los probióticos pueden influir positivamente en el eje microbiota-intestino-cerebro, lo que a su vez podría resultar en mejoras en la función cognitiva. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han señalado el papel crucial de la microbiota intestinal en la modulación de la neuroinflamación y la neuroplasticidad, procesos fundamentales en la patogénesis del Alzheimer.

Además, la reducción significativa en los niveles de hs-CRP, un marcador inflamatorio clave, refuerza la idea de que los probióticos pueden actuar como agentes antiinflamatorios, lo cual es particularmente relevante dado el papel de la inflamación crónica en el desarrollo y progresión del Alzheimer. La baja

heterogeneidad observada en este aspecto ($I^2 = 17,76\%$) sugiere que los efectos de los probióticos sobre la inflamación son consistentes entre los estudios, fortaleciendo la confianza en estos resultados.

Por otro lado, el análisis de los niveles de triglicéridos reveló una reducción significativa asociada con la suplementación con probióticos. Sin embargo, se observó una heterogeneidad moderada entre los estudios ($I^2 = 65,27\%$), lo que indica que los efectos pueden variar considerablemente según las cepas probióticas utilizadas y las características de los participantes. Aunque el efecto promedio fue negativo, algunos estudios mostraron efectos variables, lo que subraya la necesidad de un análisis más detallado para identificar los factores que influyen en estos resultados.

Comparación con la Literatura Existente

Los resultados de este metaanálisis están en consonancia con investigaciones previas que han sugerido que los probióticos pueden modular positivamente la salud cognitiva y reducir la inflamación en pacientes con EA. Estudios anteriores han demostrado que la disbiosis intestinal puede contribuir a la neuroinflamación y a la progresión de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EA. Sin embargo, este metaanálisis también resalta las inconsistencias entre los estudios incluidos, lo que podría atribuirse a variaciones en los tipos de probióticos, las dosis administradas y las características de los participantes (Cryan *et al.*, 2019; Bicknell *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2023).

Mecanismos de Acción

Los probióticos pueden ejercer sus efectos beneficiosos a través de varios mecanismos. La producción de metabolitos neuroactivos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), puede influir directamente en la función cerebral al atravesar la barrera hematoencefálica y reducir la neuroinflamación (Ray & Mukherjee, 2021). Además, la modulación del sistema inmunológico, incluyendo la reducción de citoquinas proinflamatorias, y la mejora de la integridad de la barrera

intestinal, pueden contribuir significativamente a los efectos positivos observados en la función cognitiva y la reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con EA (Bicknell et al., 2023).

Limitaciones del Estudio

Es importante destacar algunas limitaciones de este estudio. La mayoría de los estudios incluidos presentaron un riesgo incierto en cuanto al ocultamiento de la asignación, lo que podría introducir sesgo en los resultados. Además, el tamaño de muestra relativamente pequeño puede haber afectado la generalización de los hallazgos. Otra limitación es la heterogeneidad observada entre los estudios, la cual podría reflejar diferencias en las cepas probióticas utilizadas y las dosis. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para futuras investigaciones y subrayan el potencial terapéutico de los probióticos en el manejo de la EA.

Implicaciones Clínicas y Futuras Direcciones de Investigación

Los resultados de esta revisión sugieren que los probióticos pueden ser una intervención prometedora para mejorar la salud cerebral en pacientes con EA. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con tamaños de muestra más grandes y diseños de estudio más robustos para confirmar estos hallazgos y determinar las cepas probióticas y las dosis óptimas. Además, la investigación futura debe explorar cómo los factores individuales, como la dieta, el estilo de vida y la genética, pueden influir en la respuesta a la suplementación con probióticos (Liu *et al.*, 2023)

Conclusiones

Este metaanálisis evidencia el potencial de la suplementación con probióticos como una intervención terapéutica en la enfermedad de Alzheimer (EA). Los resultados sugieren que los probióticos pueden mejorar la función cognitiva, reflejada en las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE), y posiblemente influir en la neuroinflamación, la neuroplasticidad y la neurogénesis, elementos clave en la patogénesis del Alzheimer.

Además, la reducción de los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) apoya la hipótesis de que los probióticos actúan como agentes antiinflamatorios, lo cual podría ralentizar el deterioro cognitivo. También se observó una reducción significativa en los niveles de triglicéridos, sugiriendo posibles beneficios metabólicos. Sin embargo, la heterogeneidad moderada observada en los estudios incluidos destaca la necesidad de realizar análisis más detallados para comprender mejor cómo los factores específicos de los pacientes y las características de las intervenciones afectan los resultados.

Aunque no se encontró evidencia significativa de sesgo de publicación, es importante seguir explorando este aspecto en futuros estudios para asegurar la representatividad de los resultados.

En resumen, los probióticos son prometedores como intervención en la EA, aunque su aplicación clínica debe ser cautelosa. Se requieren más estudios a largo plazo para confirmar estos hallazgos y optimizar su uso en la práctica médica, abriendo potencialmente nuevas vías para tratar otras enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografia

1. Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A. & Salami, M. (2016). *Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial*. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 256.
2. Agahi, A., Hamidi, G. A., Daneshvar, R., Alizadeh, S. A., Soheili, M., Alizadeh, S. A. & Salami, M. (2018). *Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double-blind clinical trial*. *Frontiers in Neurology*, 9, 667.
3. Asemi, Z., Daneshvar, K. R., Bahmani, F. & Hamidi, G. A. (2019). *Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial*. *Nutrition*, 62, 6-10.
4. Bahmani, F., Tamtaji, O. R., Nouri, M. & Asemi, Z. (2019). *Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: Effects of synbiotic supplementation*. *Nutrition Neuroscience*, 22(9), 607-615.
5. Bicknell, B., Liebert, A., Borody, T., Herkes, G., McLachlan, C. & Kiat, H. (2023). *Neurodegenerative and neurodevelopmental diseases and the gut-brain axis: The potential of therapeutic targeting of the microbiome*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9577.
6. Boehme, M., Guzzetta, K. E., Wasén, C., & Cox, L. M. (2022). *The gut microbiota is an emerging target for improving brain health during ageing*. *Gut Microbiome*, 4, e2. Cambridge University Press.
7. Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu K. V., Bastiaanssen T. F. S., Boehme M., Codagnone M. G., Cussotto S., Fulling C., Golubeva A. V., Guzzetta K. E., Jaggar M., Long-Smith C. M., Lyte J. M., Martin J. A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J. S., Peterson V. L., Rea K., Ritz N. L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E. M., van de Wouw M., Ventura-Silva A. P., Wallace-Fitzsimons

- S. E., Hyland N., Clarke G. & Dinan T. G.. (2019). *The microbiota-gut-brain axis. Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013.
8. DerSimonian, R. & Laird, N. (1986). *Meta-analysis in clinical trials*. *Controlled Clinical Trials*, 7(3), 177-188.
 9. Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. & Minder, C. (1997). *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. *BMJ*, 315(7109), 629-634.
 10. Francis, G. (2013). *Replication, statistical consistency, and publication bias*. *Journal of Mathematical Psychology*, 57(3-4), 153-169.
 11. Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Jüni P., Moher D., Oxman A. D., Savovic J., Schulz K. F., Weeks L. & Sterne J. A. C.; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. (2011). *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *BMJ*, 343, d5928.
 12. Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston M., Li T., Page M. & Welch V. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (2nd ed.)*. Chichester (UK): John Wiley & Sons.
 13. Lana, D., Magni, G. & Giovannini, M. G. (2024). *The role of the microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of neurodegenerative diseases*. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1393840.
 14. Liu, S., Cheng, L., Liu, Y., Zhan, S., Wu, Z. & Zhang, X. (2023). *Relationship between dietary polyphenols and gut microbiota: New clues to improve cognitive disorders, mood disorders, and circadian rhythms*. *Foods*, 12(6), 1309.
 15. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & The PRISMA Group. (2009). *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement*. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.
 16. R Core Team. (2021). *R: A language and environment for statistical computing (Version 4.1)* [Computer software]. <https://cran.r-project.org>

17. Ray, S. K. & Mukherjee, S. (2021). *Evolving interplay between dietary polyphenols and gut microbiota—An emerging importance in healthcare*. *Frontiers in Nutrition*, 8, 634944.
18. Sampson, T. R. & Mazmanian, S. K. (2015). *Control of brain development, function, and behavior by the microbiome*. *Cell Host & Microbe*, 17(5), 565-576.
19. The jamovi project. (2022). jamovi (Version 2.3) [Computer software]. <https://www.jamovi.org>
20. Tamtaji, O. R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Salami, M. & Asemi, Z. (2019). *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*. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(4), 391-399.
21. Tom, M., Auvray, A., Smith, T. J., Carrington, S. J., O'Brien, C. L. & Westbrook, R. F. (2022). *Randomized clinical trial examining the impact of Lactobacillus rhamnosus GG probiotic supplementation on cognitive functioning in middle-aged and older adults*. *Psychopharmacology*, 239(3), 747-758.
22. Viechtbauer, W. (2010). *Conducting meta-analyses in R with the metafor package*. *Journal of Statistical Software*, 36(1), 1-48.