

Diseño de ensayo clínico sobre dieta, microbiota y Alzheimer.pdf

by Alicia VILLATORO RAYA

Submission date: 20-Jul-2025 08:20PM (UTC+0200)

Submission ID: 2717789893

File name: Dise_C3_B1o_de_ensayo_cl_C3_ADnico_sobre_dieta_2C_microbiota_y_Alzheimer.pdf (466.85K)

Word count: 9081

Character count: 59264



Diseño de ensayo clínico sobre dieta, microbiota y Alzheimer

Efectos ¹ de una intervención nutricional basada en la dieta MIND y probióticos en personas con riesgo de deterioro cognitivo

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

Autora: Dña. Alicia Villatoro Raya

Tutor: Dr. Miguel Carbonell Colomer

Curso académico: 2024-2025



Universidad
Europea

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica -2024/25

Dña. Alicia Villatoro Raya

 Universidad
Europea MADRID

Índice

Índice de figuras	4
Índice de abreviaturas	4
Resumen	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Marco teórico.....	7
7 Enfermedad de Alzheimer	7
Microbiota Intestinal	8
Eje Intestino-Microbiota-Cerebro.....	8
Lipopolisacáridos (LPS).....	8
Ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SFCA).....	9
Probióticos, prebióticos y simbióticos.....	9
Justificación.....	9
Finalidad del estudio.....	10
Objetivos.....	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos.....	10
Aplicabilidad y utilidad de los resultados	11
Metodología.....	11
Diseño de estudio	11
Población de estudio.....	11
Definición de la población.....	11
Criterios de inclusión:.....	12
Criterios de exclusión:.....	12
Descripción y caracterización de la muestra	13
Muestreo:	13
Tamaño muestral:.....	14
Recogida de datos:.....	14
Pruebas de laboratorio	14
Evaluación cognitiva	15
Cuestionarios clínico-nutricionales	15



Gestión y procesamiento de datos	15
Variables de estudio:	16
Variable resultado	16
Variables explicativas principales.....	16
Otras variables explicativas.....	16
Intervención y seguimiento	17
Seguimiento y actividades programadas	17
Análisis estadístico	18
Consideraciones éticas.....	18
Organización.....	19
Equipo de trabajo.....	19
Cronograma	19
Presupuesto.....	20
Resultados esperados.....	20
Discusión	21
Aplicabilidad clínica.....	25
Limitaciones y fortalezas.....	25
Conclusión.....	26
Anexo	27
Bibliografía.....	28

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica -2024/25

Dña. Alicia Villatoro Raya

Índice de figuras

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión	12
Tabla 2: Cronograma del estudio.....	20
Tabla 3: Estimación de presupuesto	20
Tabla 4: Resumen de los estudios clínicos y preclínicos más relevantes que respaldan la hipótesis.....	25

Índice de abreviaturas

EA:	Enfermedad de Alzheimer
Dieta MIND:	Dieta <i>Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay</i>
LPS:	lipopolisacáridos
SCFA/AGCC:	<i>Short Chain Fatty Acids/Ácidos Grasos de Cadena Corta</i>
BHE:	Barrera Hematoencefálica
SNC:	Sistema Nervioso Central
TLR4:	<i>Toll-Like Receptor 4</i>
IgA:	Inmunoglobulina A
ECA:	Ensayo Clínico Aleatorizado
APOE ε4:	Apolipoproteína E 4
SIBO:	<i>Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado</i>
CDSA:	<i>Complete Digestive Stool Analysis</i>
ACE:	Alzheimer Centre Educacional de Barcelona
MoCA:	Montreal Cognitive Assessment
IMC:	Índice de Masa Corporal
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
EDCap:	<i>Research Electronic Data Capture, Captura Electrónica de Datos de Investigación</i>
DASH:	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
FOS:	Fructooligosacáridos
GOS:	Galacto-oligosacáridos

Resumen

El presente trabajo propone el diseño de un ensayo clínico aleatorizado que evalúa los efectos de una intervención nutricional basada en la dieta MIND y la suplementación con probióticos en personas mayores con riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo es analizar si la modulación de la microbiota intestinal puede prevenir o retrasar el deterioro cognitivo, mediante el estudio de biomarcadores como lipopolisacáridos (LPS), ácidos grasos de cadena corta (SCFA) e immunoglobulina A (IgA). La intervención se desarrollará en una población mediterránea y consistirá en la implementación de una dieta rica en alimentos prebióticos, junto con probióticos multicepa. El estudio contempla una duración de 12 meses, con seguimiento clínico, nutricional y cognitivo. Se espera que la intervención tenga un impacto positivo sobre la composición microbiana intestinal, la inflamación sistémica y la función cognitiva. Esta investigación pretende establecer un protocolo preventivo en atención primaria, accesible, sostenible y de bajo coste, que mejore la calidad de vida de los adultos mayores y contribuya a frenar el avance de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Palabras clave: Alzheimer, microbiota intestinal, dieta MIND, probióticos, prebióticos, prevención, deterioro cognitivo, lipopolisacáridos, ácidos grasos de cadena corta.

Abstract

This study outlines the design of a randomized clinical trial evaluating the effects^[13] of a nutritional intervention based on the MIND diet and probiotic supplementation in older adults at risk of developing Alzheimer's disease (AD). The primary objective is to assess whether modulating the gut microbiota can prevent or delay cognitive decline by analyzing biomarkers such as lipopolysaccharides (LPS), short-chain fatty acids (SCFA), and immunoglobulin A (IgA). The intervention will take place in the Mediterranean population and will involve a prebiotic-rich diet combined with multi-strain probiotics. The 12-month follow-up includes clinical, nutritional, and cognitive assessments. The intervention is expected to positively influence gut microbiota composition, reduce systemic inflammation, and improve cognitive function. This study aims to develop an accessible, cost-effective, and sustainable prevention protocol applicable in primary care, contributing to improved quality of life and slowing the progression of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's.

Keywords: Alzheimer's disease, gut microbiota, MIND diet, probiotics, prebiotics, prevention, cognitive decline, lipopolysaccharides, short chain fatty acids.

Introducción

La demencia afecta a más de 50 millones de personas en el mundo,(1) y su incidencia va en aumento debido al envejecimiento de la población. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común (2), representando el 60-70% de los casos. Se estima que la prevalencia de demencia en Europa se duplicará para 2050, y podría triplicarse si se utiliza una definición biológica basada en biomarcadores como placas de beta-amiloide y ovillos de tau, en lugar de criterios clínicos (3).

A pesar de décadas de investigación, los mecanismos que desencadenan la enfermedad no se comprenden completamente aún, lo que ha llevado a explorar nuevas vías en su etiología, incluyendo el papel de la microbiota intestinal. (4) Esta influye en funciones neurológicas mediante el eje intestino-cerebro, una vía bidireccional que conecta el intestino y el sistema nervioso central a través de mecanismos neurales, inmunológicos y endocrinos (5).

Se ha sugerido que la microbiota podría participar en la neuroinflamación característica del Alzheimer, tanto promoviendo procesos inflamatorios mediante componentes como los lipopolisacáridos (LPS), como ejerciendo efectos protectores a través de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (6). Aunque se han observado alteraciones en la microbiota de pacientes con EA, la mayoría de los estudios provienen de modelos animales (7), y aún faltan ensayos clínicos que evalúen intervenciones basadas en su modulación (8).

Este trabajo se centra en el diseño de un proyecto de investigación orientado a la prevención de la enfermedad de Alzheimer, mediante la evaluación de la microbiota intestinal como herramienta diagnóstica y terapéutica. Con el objetivo de identificar precozmente a individuos con mayor riesgo y plantear estrategias de intervención basadas en la modulación del microbioma.

Marco teórico

Enfermedad de Alzheimer

¹⁶ La EA es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la acumulación de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada en el cerebro. Esta situación da lugar a disfunción sináptica, neuroinflamación y eventual muerte neuronal, desencadenando en un deterioro cognitivo progresivo. (9) Este síndrome se puede clasificar en dos tipos: esporádica, con una etiología multifactorial que se corresponde con el 95% de los casos, y familiar, causada por mutaciones genéticas específicas (9).

Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal comprende una compleja comunidad de especies de microorganismos que reside en nuestro ecosistema gastrointestinal. (4) Se encuentra principalmente en el tracto digestivo y su distribución varía según las funciones y propiedades químicas de cada órgano. Diversos factores, como la alimentación, el estilo de vida, las enfermedades y el uso de medicamentos, influyen en su composición. Además, desempeña un papel importante en múltiples procesos del organismo, incluyendo el metabolismo, la respuesta inmune e incluso el funcionamiento del sistema nervioso central. (5)

Estudios recientes sugieren que partes críticas del sistema nervioso central y sistema inmunológico mantienen una interacción bidireccional con la microbiota intestinal a través de distintas vías. Esto se conoce como el eje intestino-microbiota-cerebro.

Eje Intestino-Microbiota-Cerebro

Las sustancias con actividad neuroactiva e inmunoactiva provenientes del lumen intestinal tienen la capacidad de atravesar la mucosa intestinal, ingresar al torrente sanguíneo, cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y modificar la función del sistema nervioso central (SNC). La microbiota intestinal puede influir en el SNC debido a su capacidad para sintetizar o imitar diversas moléculas neuroactivas que actúan como señales para el huésped, entre ellas la acetilcolina y la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT). Esta última desempeña un papel clave en la regulación del peristaltismo y la sensibilidad intestinal. (10)

Por otro lado, el estrés emocional y fisiológico puede modificar la composición de la microbiota intestinal. Investigaciones han demostrado que, en situaciones de alto estrés, como exámenes académicos o separación materna en primates, se reduce la cantidad de lactobacilos en las heces. Además, el estrés crónico en ratones altera la proporción de ciertas bacterias intestinales, activa el sistema inmunológico e incrementa la permeabilidad tanto gastrointestinal como de la BHE, facilitando el paso de antígenos y toxinas al SNC. Esta activación de los mastocitos inducida por el estrés se ha vinculado con trastornos gastrointestinales funcionales y con una mayor interacción entre las neuronas intestinales y los mastocitos.(10)

Lipopolisacáridos (LPS)

Entre estas sustancias que pueden influir en la actividad gastrointestinal, cabe destacar los lipopolisacáridos, que son moléculas presentes en la membrana externa de las bacterias Gramnegativas, como *Shigella*, *Escherichia coli* y *Salmonella*, que tienen un alto potencial proinflamatorio. El principal receptor para estos LPS, es el TLR4, receptor de células del sistema inmune como macrófagos, implicado en el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos. La activación de TLR4 por LPS desencadena una serie de señales intracelulares que inducen la expresión de genes proinflamatorios. Por esta razón, el LPS es ampliamente utilizado en modelos

experimentales para inducir inflamación y estudiar su relación con enfermedades neurodegenerativas. (11)

Además, cuando se produce una disbiosis intestinal, el equilibrio de la microbiota se altera, lo que puede aumentar la proliferación de bacterias Gramnegativas patógenas y la producción de LPS. Esto contribuye a una mayor permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de moléculas inflamatorias al torrente sanguíneo y, finalmente, al cerebro. Este proceso se ha relacionado con el desarrollo de neuroinflamación y con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.

3

Ácidos grasos de cadena corta (AGCC/SFCA)

Los ácidos grasos de cadena corta se caracterizan por ser ácidos grasos saturados con menos de seis átomos de carbono y se producen principalmente a través de la digestión anaeróbica de la fibra dietética o de carbohidratos no digeribles en el colon. (12)

Los principales AGCC son el ácido acético, el ácido propiónico y el ácido butírico. Una vez producidos, son absorbidos en el colon, donde las células epiteliales colónicas utilizan el butirato como fuente de energía. Los demás aniones de AGCC ingresan al sistema portal y se dirigen principalmente al hígado y los músculos. Solo una pequeña cantidad de AGCC pasa al torrente sanguíneo, donde desempeña funciones biológicas como la regulación del metabolismo, la modulación del sistema inmunológico y el control del apetito. (12)

Además, se ha demostrado que los AGCC pueden atravesar la BHE, (13) lo que sugiere un papel en la fisiología del sistema nervioso central. Recientemente, se ha asociado su influencia con efectos beneficiosos en la prevención de enfermedades humanas como la obesidad, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas. (14)

Probióticos, prebióticos y simbióticos

12 Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud, especialmente a nivel intestinal. Por su parte, los prebióticos son compuestos no digeribles, como la inulina o los fructooligosacáridos (FOS), que estimulan selectivamente el crecimiento de bacterias beneficiosas. Cuando se combinan ambos en un mismo producto, hablamos de simbióticos, que buscan optimizar la modulación de la microbiota y potenciar los efectos positivos de cada componente (15).

Justificación

El estudio de la microbiota intestinal en la Enfermedad de Alzheimer es un campo emergente que podría revolucionar la forma en que se aborda la enfermedad. A diferencia de las hipótesis tradicionales centradas en la beta-amiloide y la tau, esta perspectiva permite explorar estrategias preventivas y terapéuticas basadas en la modulación del microbioma.

Dado que los LPS y SCFA han mostrado ser mediadores clave en la neuroinflamación y la función neuronal (16), su análisis como biomarcadores en pacientes con EA podría proporcionar herramientas diagnósticas más tempranas y nuevas estrategias de intervención. Además, entender cómo la microbiota influye en la EA podría dar lugar al desarrollo de probióticos, prebióticos o enfoques dietéticos para reducir el riesgo o ralentizar la progresión de la enfermedad.

Finalidad del estudio

Este estudio tiene como finalidad evaluar la relación que existe entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Alzheimer, centrándose en biomarcadores como los lipopolisacáridos (LPS), los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y la inmunoglobulina A (IgA) como indicadores de inflamación y disbiosis intestinal. A través del análisis de estos marcadores, se pretende aportar evidencia científica que justifique el desarrollo de futuras intervenciones basadas en la modulación del microbioma intestinal.

Asimismo, se plantea explorar en un modelo experimental el posible efecto preventivo de estas intervenciones, con el objetivo de actuar en fases tempranas de la enfermedad. De este modo, los hallazgos podrían aplicarse tanto con fines diagnósticos —permitiendo detectar el riesgo antes de que se produzca un daño neuronal significativo— como con fines terapéuticos, mediante estrategias que reviertan o frenen los procesos patológicos una vez identificada la predisposición a desarrollar la enfermedad.

Objetivos

Objetivo general

Evaluando si una intervención basada en la modulación de la microbiota intestinal (mediante dieta, probióticos y/o tratamiento farmacológico) reduce el riesgo de progresión hacia la enfermedad de Alzheimer en personas mayores con biomarcadores de riesgo (LPS, SCFA, IgA) identificados en muestras fecales.

Objetivos específicos

- Caracterizar el perfil de microbiota intestinal en personas mayores mediante análisis de muestras fecales.
- Identificar y cuantificar los biomarcadores LPS, SCFA e IgA como indicadores de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer.
- Diseñar y aplicar una intervención personalizada basada en dieta y/o suplementación, adaptada al perfil microbiano de los participantes.
- Comparar la evolución cognitiva y la progresión de biomarcadores entre el grupo intervención y el grupo control tras 6 y 12 meses de seguimiento.
- Evaluar la adherencia, tolerancia y seguridad clínica de la intervención propuesta.

- Integrar dietas saludables y sostenibles en la estrategia de prevención incluyendo alimentos locales y mínimamente procesados con el fin de reducir el impacto medioambiental y respetar entorno social, económico y ambiental.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Los resultados permitirán establecer las bases de un protocolo preventivo en atención primaria, basado en el análisis fecal rutinario, para identificar precozmente a personas en riesgo y prevenir la progresión hacia el Alzheimer. La intervención dietética propuesta, de bajo coste y fácil implementación, tendría un alto valor clínico al retrasar el avance del Alzheimer. A nivel socioeconómico, su aplicación ayudaría a reducir la carga sociosanitaria y mejorar la calidad de vida de las personas mayores, abriendo además nuevas vías de investigación sobre el eje microbiota–cerebro.

Metodología

Diseño de estudio

Este estudio se plantea como un ensayo clínico aleatorizado (ECA), controlado, con grupos paralelos, diseñado para evaluar el efecto de una intervención nutricional sobre la microbiota intestinal y el deterioro cognitivo en personas con riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Dada la naturaleza de la intervención (dieta y suplementación con probióticos), no es posible aplicar un cegamiento completo al participante ni al personal clínico. Sin embargo, se implementará cegamiento del análisis de resultados, que será realizado por un investigador independiente y ajeno a la asignación de grupos, mediante codificación ciega, con el fin de garantizar la objetividad e imparcialidad del análisis.

Población de estudio

Definición de la población

La población objeto de estudio estará compuesta por personas mayores de 50 años sin diagnóstico de demencia, pero con la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA), tales como antecedentes familiares, alteraciones cognitivas leves o predisposición genética (por ejemplo, portadores del alelo APOE ε4).

Se ha elegido el umbral de 50 años como punto de inicio para la selección de participantes, ya que la edad de debut clínico de la EA suele situarse entre los 60 y 65 años. De este modo, se pretende intervenir de forma temprana y preventiva, antes de que se manifiesten los signos clínicos evidentes de deterioro neurodegenerativo. Este enfoque permite evaluar la eficacia de la intervención sobre marcadores subclínicos de riesgo.

La población se ubicará en la región mediterránea europea, que ofrece un contexto nutricional y cultural relevante, dada la reconocida influencia beneficiosa de la dieta

mediterránea sobre la salud cerebral. Además, este entorno permite explorar la relación entre patrones dietéticos sostenibles y la modulación de la microbiota intestinal.

Los participantes se reclutarán en centros de atención primaria y clínicas neurológicas colaboradoras a lo largo de un período de inclusión de unos 3 a 6 meses, seguido de un período de seguimiento de 12 meses. Este período de tiempo permitirá observar cambios sostenibles y clínicamente relevantes a medio plazo.

Aunque existen otro tipo de técnicas para medir la disbiosis de la microbiota, como puede ser el test de aliento, con el que se mide el hidrógeno o el metano para diagnosticar SIBO, en este estudio se ha decidido valorar la microbiota con el test “*Complete Digestive Stool Analysis*” (CDSA)(17) que evalúa parámetros como LPS, SCFA e IgA, los cuales nos dan más información de la microbiota. Se considerará que el paciente se encuentra en riesgo cuando tenga un perfil con niveles elevados de LPS e IgA y bajos de SCFA, características observadas en individuos con mayor predisposición a desarrollar Alzheimer. Aquellos participantes que cumplan con estos criterios serán asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de estudio, lo que permitirá evaluar la eficacia preventiva de dicho enfoque.

8

Los pacientes serán elegidos según los criterios de inclusión y exclusión ([Tabla 1](#)).

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

2 Criterios de inclusión:

Edad igual o superior a 50 años.

Ausencia de diagnóstico clínico de demencia o EA.

Capacidad para comprender la información y firmar consentimiento informado.

Presencia de al menos uno de los siguientes factores de riesgo:

- Historia familiar de EA.
- Alteración cognitiva leve (*FACEmemory®*(18))
- Predisposición genética (por ejemplo, presencia de alelo APOE ε4).

Procedencia de la región mediterránea de Europa.

Criterios de exclusión:

Diagnóstico actual de cualquier enfermedad neurodegenerativa.

Enfermedades gastrointestinales crónicas o activas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal).

Tratamiento con antibióticos o probióticos en los últimos 3 meses.

Cirugías gastrointestinales previas que puedan alterar la microbiota.

Imposibilidad de seguir adecuadamente la intervención (por limitaciones cognitivas, logísticas o personales).

Consumo crónico de alcohol o drogas.

Diagnóstico de obesidad, síndrome metabólico o diabetes, debido a su estado de inflamación generalizada.

Descripción y caracterización de la muestra

La muestra será un subconjunto representativo de esta población, seleccionada para participar en este ensayo clínico aleatorizado, con el objetivo de evaluar el efecto de una intervención nutricional sobre el riesgo de deterioro cognitivo.

Muestreo:

Se llevará a cabo un muestreo aleatorio simple entre los candidatos que hayan superado los criterios de inclusión; de esta manera, se consigue reducir sesgos y garantizar la representatividad dentro del grupo de estudio. Asimismo, permite que todos los sujetos tengan la misma probabilidad de ser seleccionados para el estudio, garantizando la validez interna del estudio.

La captación de participantes se realizará en centros de atención primaria, clínicas neurológicas y unidades digestivas de la región mediterránea, incluyendo a pacientes de más de 50 años que acudan para revisiones o pruebas relacionadas con alteraciones digestivas como la enfermedad de Crohn, a quienes se les propondrá la realización de una prueba de análisis de microbiota intestinal llamado "Complete Digestive Stool Analysis" como parte del proceso de selección. Esta prueba evalúa de manera integral la salud digestiva a través de distintos parámetros: apariencia macroscópica y microscópica de las heces, incluyendo color, consistencia, presencia de grasa, sangre oculta, moco, fibras alimentarias y restos no digeridos; la microbiota intestinal, identificando bacterias beneficiosas, comensales, oportunistas y patógenas, así como la presencia de levaduras como *Candida* y parásitos intestinales como *Giardia* o *Blastocystis*; la función digestiva y la absorción de nutrientes, mediante la detección de residuos de grasa, proteínas y almidón, así como la medida de elastasa pancreática, un marcador de la función exocrina del páncreas; mide los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como acetato, propionato y butirato; marcadores inmunológicos e inflamatorios, como calprotectina, IgA secretora, leucocitos fecales, zonulina y piruvato kinasa, que permiten detectar inflamación, disbiosis y alteraciones en la permeabilidad intestinal; e incluye la detección específica de *Helicobacter pylori*, bacteria asociada a gastritis, úlceras gástricas y disbiosis intestinal.

Una vez identificados, se verificará que los candidatos presenten al menos un factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. Entre ellos encontramos, antecedentes familiares, alteraciones cognitivas leves (a través del test

FACEmemory®(18)) o predisposición genética (APOEε4), y, por supuesto, que no tengan diagnóstico previo de demencia.

Los participantes seleccionados serán asignados aleatoriamente mediante un software de randomización al grupo intervención y control respectivamente, certificando la imparcialidad en la distribución. Debido a la naturaleza de la intervención nutricional, no será posible el cegamiento de los participantes. Sin embargo, el personal encargado del análisis de los resultados permanecerá cegado respecto a la asignación de los grupos, lo que permite minimizar sesgos de evaluación y aumentar la validez interna del estudio.

2

Tamaño muestral:

El cálculo de tamaño muestral ⁶ lleva a cabo con el fin de comparar proporciones entre dos grupos independientes, con un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0.05$) y una potencia estadística del 80% ($\beta = 0.20$).

Se utilizará una estimación preliminar basada en literatura científica sobre intervenciones similares en microbiota y deterioro cognitivo, asumiendo una diferencia clínicamente relevante entre el grupo control y el grupo intervención.

Dado que se trata de un estudio con seguimiento longitudinal y riesgo de pérdidas, se incluirá una corrección por continuidad y un ajuste del 20% adicional sobre el tamaño calculado. Se estima reclutar un total de 100 participantes (50 por grupo), número suficiente para detectar diferencias significativas entre ambos grupos.

El cálculo se llevará a cabo utilizando una herramienta estadística online como Statulator o OpenEpi (19), adecuada para el diseño de grupos paralelos independientes.

Recogida de datos:

Se recogerán los datos mediante una combinación de herramientas entre las que se encuentran pruebas de laboratorio, cuestionarios estandarizados, evaluaciones cognitivas y registros clínicos.

Pruebas de laboratorio

A todos los pacientes se les realizará el test CDSA para analizar la microbiota intestinal. Esta prueba evalúa numerosos marcadores como marcadores de digestión y absorción, metabólicos (SCFA, butirato...), de inflamación, bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium*) y patogénicas, bacterias oportunistas y disbióticas, tumorales y ulcerosos (*Helicobacter Pylori*), levaduras y parásitos. Los que nos interesan a nosotros son:

- **Lipopolisacáridos (LPS):** ya que este test no cuantifica directamente LPS, niveles elevados de bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* o *Klebsiella*, conocidas productoras de LPS, se interpretarán como un indicador de endotoxemia metabólica.

- **Ácidos grasos de cadena corta (SCFA)**: concentraciones bajas estarán asociadas con alteraciones en la función barrera intestinal y procesos inflamatorios.
- **Inmunoglobulina A (IgA)**: valores elevados serán considerados indicativos de inflamación intestinal crónica.

Los resultados de estas pruebas se expresarán en concentraciones absolutas y se interpretarán en función de los rangos de referencia proporcionados por el laboratorio.

Evaluación cognitiva

Se usa la herramienta *FACEmemory®*, test especializado y validado por ACE (Alzheimer Centre Educacional de Barcelona) para memoria episódica visual, útil para detectar deterioro cognitivo leve precoz. Se complementará con el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para evaluar el estado cognitivo general. La medición se realiza previo al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses de seguimiento.

Cuestionarios clínico-nutricionales

- Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario adaptado a la dieta mediterránea-MIND.
- Registro de adherencia a la intervención (cuestionario de adherencia a la dieta, toma de probióticos y cumplimiento general).
- Evaluación de tolerancia y efectos adversos, mediante cuestionario estructurado mensual.

Asimismo, se recogerán variables sociodemográficas y clínicas relevantes (edad, sexo, IMC, antecedentes familiares, nivel educativo, presencia de enfermedades concomitantes, uso de medicación, etc.).

Gestión y procesamiento de datos

Todos los datos serán codificados de forma anónimizada y almacenados en una base de datos electrónica segura; en este caso es recomendables usar ambas: REDCap, para recoger los datos del estudio, y SPSS para el análisis estadístico posterior. Se llevarán a cabo controles de calidad de los datos (validación cruzada, detección de valores atípicos, revisión de datos faltantes).

El análisis estadístico posterior incluirá la comparación de los biomarcadores y la evolución cognitiva entre los grupos intervención y control, así como análisis estratificados por tipo de riesgo. Es decir, el análisis se hará separando a los participantes según el tipo de factor de riesgo que presentan, para saber si la intervención es más efectiva en alguno de los grupos.

Variables de estudio:

Variable resultado

Función cognitiva: esta variable cuantitativa continua se evaluará a través de MoCA y FACEmemory®. Siendo el rango de puntuación de MoCA de 0 a 30, si los valores igualan o superan el 26 se considera normal. Igual ocurre en el caso de FACEmemory® cuanto menor sea el valor, más probabilidad de presentar deterioro cognitivo. La evaluación se llevará a cabo al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses.

Variables explicativas principales

Composición de la microbiota intestinal: variable cuantitativa continua cuando se expresan los niveles relativos de bacterias específicas (porcentaje de abundancia), y cualitativa categórica en caso de clasificaciones funcionales o de equilibrio microbiano (por ejemplo, eubiosis vs. disbiosis). Gracias al test Complete Digestive Stool Analysis (CDSA) se miden los LPS, marcador indirecto de presencia de bacterias Gram negativas que al estar elevado indica disbiosis e inflamación; SCFA, su disminución revela menor actividad fermentativa beneficiosa y el aumento de IgA fecal refleja inflamación intestinal crónica.

Tipo de intervención nutricional: se describe como cualitativa dicotómica, ya que solo tiene dos posibles valores: grupo intervención que lleva a cabo una dieta mediterránea adaptada al patrón MIND junto con dieta rica en prebióticas y suplementación con probióticos multiceps; y grupo control sin intervención específica, dieta habitual.

Otras variables explicativas

Tipo de factor de riesgo para EA: las categorías de esta variable cualitativa nominal son: antecedentes familiares de Alzheimer, alteraciones cognitivas leves y predisposición genética.

Edad: los pacientes deberán ser mayores de 50 años. Esta variable cuantitativa continua se considerará como posible variable de ajuste en el análisis multivariante, con el fin de controlar su efecto sobre la evolución cognitiva y aislar el impacto de la intervención nutricional.

Sexo: variable cualitativa dicotómica ya que sus valores son masculino y femenino.

Adherencia a la intervención: variable cuantitativa que se analiza a través de un cuestionario de frecuencia alimentaria y registros semanales. De esta manera se evalúa la influencia del cumplimiento en los resultados.

Estado nutricional: la evaluación de esta variable cuantitativa continua se realiza con el IMC, porcentaje de grasa corporal u otros indicadores antropométricos básicos al inicio y final.

Intervención y seguimiento

La intervención consiste en aplicar a pacientes con riesgo ¹⁰ previamente identificado, una estrategia nutricional combinada con potencial preventivo frente al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Las personas que cumplan los criterios de inclusión serán asignados aleatoriamente a un grupo.

Grupo intervención, recibirá tratamiento personalizado durante 12 meses:

Dieta mediterránea adaptada al patrón MIND, que como su propio nombre indica: “Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay”; es un patrón dietético que combina elementos de la dieta mediterránea y la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Se caracteriza por ser rica en vegetales de hoja verde, frutas del bosque, legumbres, cereales integrales, frutos secos y aceite de oliva virgen extra.

Alto contenido de alimentos prebióticos, es decir, fibra fermentable, incluidos de forma natural en la pauta dietética para favorecer el crecimiento de bacterias productoras de SCFA.

Suplementación con probióticos multicepa (formulación con especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*), que han demostrado tener función antiinflamatoria y moduladora.

Grupo control, recibirá dieta estándar sin suplementación específica, pero será seguido y evaluado a lo largo del estudio.

Ambos grupos recibirán asesoramiento dietético y educación nutricional para evitar desequilibrios graves, garantizando así la seguridad y el cumplimiento ético del estudio.

Seguimiento y actividades programadas

Durante los 12 meses que dura la intervención se realizarán un seguimiento a través de visitas presenciales y contacto telefónico o por correo electrónico con el objetivo de asegurar la adherencia y recoger datos completos.

Al inicio se llevará cabo la firma de consentimiento informado, evaluación clínica, nutricional y cognitiva, toma de muestra fecal para análisis con el test CSDA, se confirmará que efectivamente tienen factores de riesgo para EA y se hará entrega del plan dietético a seguir junto con los suplementos al grupo intervención. A los 3, 6 y 9 meses se harán controles intermedios donde se evaluará el cumplimiento de la dieta a través de cuestionarios de adherencia, de efectos adversos y seguimiento clínico; pudiendo hacer algún ajuste si se estima necesario. Además, en el sexto mes se repetirá la evaluación cognitiva de los pacientes. Al final de la intervención se volverá a evaluar la función cognitiva. Asimismo, se efectuará la evaluación nutricional y análisis con CSDA, recogida de cuestionarios y variables finales y valoración de cambios clínicos y posibles efectos secundarios.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usa el software *IBM SPSS Statistics*. La muestra se caracterizará con los estadísticos descriptivos: media, desviación estándar, frecuencias y porcentajes según corresponda. Para comparar los dos grupos se aplicarán las siguientes pruebas estadísticas según la naturaleza de las variables, prueba de *T-student* o *Mann-Whitney U* para las variables cuantitativas continuas; *Chi-cuadrado* o *Fisher exacta* para las variables cualitativas; análisis de covarianza para ajustar por posibles variables de confusión (como edad, sexo, u otros factores clínicos relevantes). Para las variables que se repiten a lo largo del tiempo como la puntuación del test cognitivo se utilizarán modelos de medidas repetidas o modelos mixtos lineales.

Además, se realizará un análisis estratificado por tipo de factor de riesgo (antecedentes familiares, predisposición genética, deterioro cognitivo leve) para explorar posibles diferencias en la respuesta a la intervención según el perfil de riesgo.

En todos los casos, se considerará un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Se incluirá a un/a estadístico/a en el equipo de investigación para apoyar la planificación, ejecución e interpretación de los análisis.

Consideraciones éticas⁶

Este estudio se llevará a cabo cumpliendo estrictamente los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki sobre investigaciones médicas en seres humanos. Previamente al inicio del estudio, se solicitará la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica correspondiente, así como de las autoridades sanitarias pertinentes.

El consentimiento informado incluirá detalladamente el objetivo del estudio, la naturaleza de las intervenciones, los procedimientos a los que serán sometidos, los beneficios esperados, los riesgos potenciales y la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin repercusión alguna para su atención médica habitual. Todos los participantes firmarán este consentimiento antes de su inclusión en el estudio.

Puesto que se trata de una intervención dietética y de suplementación basada en evidencia previa y segura, los posibles riesgos asociados son mínimos. Aun así, se efectuará un seguimiento regular de todos los pacientes para identificar precozmente cualquier efecto adverso o problema de adherencia. Todos los datos recogidos serán anonimizados y codificados, y su gestión se realizará conforme al Reglamento General de Protección de Datos con el objetivo de proteger la privacidad de los participantes.

En cuanto a los beneficios potenciales, los participantes del grupo intervención podrían experimentar una mejora en su salud intestinal y cognitiva, y todos los participantes recibirán un seguimiento clínico y nutricional detallado. Además, los resultados del estudio podrían contribuir al desarrollo de estrategias preventivas frente a la enfermedad de Alzheimer, lo que representa un beneficio a nivel poblacional.



Organización

Equipo de trabajo

Este estudio requiere un equipo multidisciplinar que permita abordar adecuadamente los distintos aspectos del proyecto. Cada miembro del equipo llevará a cabo funciones específicas en función de su especialización y del tipo de intervención a realizar.

- Investigador principal: es el responsable del diseño, coordinación general del proyecto y redacción del trabajo final. Además, se encarga de la supervisión de todos las secciones del estudio.
- Profesionales de atención primaria y neurología: son los encargados de reclutar a los participantes en los centros de salud, y se ocupan de confirmar los criterios de inclusión y exclusión.
- Dietista-nutricionista clínico: diseñará e implementará el plan de intervención nutricional que consiste en la dieta mediterránea adaptada al patrón MIND y suplementación con probióticos. Asimismo, será el responsable del seguimiento dietético y los registros nutricionales periódicos.
- Personal de laboratorio: se encargará de la recogida y análisis de muestras biológicas para el test CDSA.
- Psicólogos o neuropsicólogos clínicos: serán responsables de aplicar y puntuar las pruebas de evaluación cognitiva (MoCA y FACEmemory) y cuestionarios relacionados con la función cognitiva y la calidad de vida de los participantes.
- Bioestadístico: colaborará tanto en la planificación del análisis estadístico y la elección de las pruebas estadísticas como en el análisis final de los resultados.

Cronograma

Actividad	Mes 0	Mes 1	Mes 2-3	Mes 4-6	Mes 7-10	Mes 11-12	Mes 13
Aprobación del comité de ética							
Elaboración de materiales y protocolos							
Reclutamiento de participantes							
Evaluación inicial (biomarcadores, FACEmemory, MoCA, FFQ)							
Asignación aleatoria y comienzo de la intervención							
Aplicación de la intervención							
Seguimiento mensual (cuestionarios de adherencia, efectos adversos)							

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica -2024/25

Dña. Alicia Villatoro Raya

Evaluación intermedio (6 meses): cognición + CDSA						
Evaluación final (12 meses): cognición + CDSA						
Análisis estadístico y redacción del informe final						

Tabla 2: Cronograma del estudio

Presupuesto

La estimación del presupuesto para la ejecución del proyecto de investigación contempla los principales recursos necesarios: personal especializado, análisis de muestras, materiales, y suplementos nutricionales. A continuación, el desglose por categoría y el coste total estimado del proyecto.

Concepto	Detalle	Coste estimado
Nutricionista	12 meses x 600€/mes	7.200€
Técnico de laboratorio		5.000€
Personal auxiliar		3.000€
CDSA	100 test x 370€	37.000€
Cuestionarios clínicos-nutricionales y materiales educativos	Libre de coste, pero incluir impresión	50€
Suplementos probióticos multicepa	50 participantes x 12 meses x 25€/mes	15.000€
Formación y apoyo en dieta MIND	Material educativo, sesiones grupales	2.000€
Total		69.250€

Tabla 3: Estimación de presupuesto

Resultados esperados

Se prevé que la intervención nutricional propuesta, basada en una dieta mediterránea adaptada al patrón MIND —rica en fibra fermentable (prebióticos) y complementada con probióticos multicepa— tenga un efecto positivo sobre la composición de la microbiota intestinal. Como consecuencia, se espera una plenificación del deterioro cognitivo en personas con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

En concreto, y en línea con estudios previos que han mostrado mejoras en microbiota y cognición con intervenciones similares se anticipa un aumento en las poblaciones de bacterias beneficiosas del tipo *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, junto a una disminución de bacterias Gram negativas productoras de lipopolisacáridos, ambos cambios asociados a una reducción de la inflamación sistémica (20).

Asimismo, estudios en modelos animales como el de *Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease* (12), han demostrado que el butirato de sodio, un ácido graso de cadena corta (SCFA) producido por la fermentación de fibra dietética, promueve la modulación del sistema inmunitario y ejerce un efecto neuroprotector. Por tanto, se espera que en el presente estudio se observe un incremento en la producción de SCFAs, especialmente butirato, con sus consecuentes beneficios neurológicos.

Se espera también una disminución de marcadores inflamatorios intestinales y de endotoxinas como el LPS, cuya concentración podría disminuir indirectamente gracias a la menor abundancia de bacterias Gram negativas. Los lipopolisacáridos se han vinculado con procesos de neuroinflamación y agregación de proteínas beta-amiloide en estudios preclínicos (8).

En consecuencia, se prevé una mejora del rendimiento cognitivo, valorado mediante instrumentos como FACEmemory® y MoCA. Esta mejoría se sustenta en la evidencia que relaciona la adherencia a la dieta MIND con una ralentización del deterioro en pacientes con EA (21) así como en los efectos de la modulación microbiana sobre la modulación de la microglía y la neuroinflamación.

Dado que estos cambios en la microbiota intestinal pueden producirse antes del inicio de síntomas cognitivos (22), esta intervención tiene un potencial preventivo clave: actuar antes de que se consoliden daños neurológicos irreversibles, usando exclusivamente herramientas no farmacológicas como la dieta.

Discusión

El eje central de este estudio es una idea clave: los cambios en la microbiota intestinal asociados a la EA ocurren antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Esto convierte a la microbiota no solo en un biomarcador temprano, sino también en un objetivo terapéutico accesible, seguro y no farmacológico. En este sentido, la intervención planteada tiene un potencial preventivo real, ya que actúa antes de que se consoliden los daños neurológicos, utilizando la alimentación como herramienta terapéutica.

Para respaldar esta hipótesis, es fundamental considerar la evidencia científica existente que ha demostrado efectos positivos al intervenir sobre la microbiota intestinal en el contexto de enfermedades neurodegenerativas. Estudios previos, tanto preclínicos como clínicos, ofrecen un marco sólido que sustenta la viabilidad y relevancia de la estrategia propuesta en este ensayo.

En pacientes con EA se ha descrito una disbiosis intestinal significativa, con menor diversidad microbiana (alfa y beta), reducción de *Firmicutes* y *Actinobacteria* y aumento de *Bacteroidetes* (23). Además, se ha observado un incremento de especies gramnegativas como *Escherichia* y *Shigella*, acompañadas de una disminución en la producción de butirato, un ácido graso de cadena corta con efectos neuroprotectores (24).

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica -2024/25

Dña. Alicia Villatoro Raya

Como se menciona en el apartado de resultados, a nivel preclínico, Philippens et al. (8) demostraron que la presencia simultánea de LPS bacteriano y fibrillas de beta-amiloide facilita la agregación proteica en el cerebro, exacerbando el proceso neurodegenerativo. En modelos animales (25), la administración de SCFA ha demostrado reducir el daño y el estrés oxidativo neuronal, mejorar el rendimiento en pruebas de memoria y disminuir la acumulación de placas beta-amiloideas y proteínas tau, características clave en la fisiopatología del Alzheimer.

Por otro lado, intervenciones clínicas también han mostrado resultados prometedores (26). El oligosacárido marino GV-971, por ejemplo, ha demostrado mejorar la función cognitiva y reducir la neuroinflamación en pacientes con Alzheimer leve a moderado, con mayor eficacia en aquellos con deterioro más avanzado. Igualmente, Asimismo, el resveratrol (27) ha mostrado beneficios al estabilizar los niveles de beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo y plasma, mejorar la integridad de la barrera hematoencefálica y atenuar el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad.

Se ha comprobado que la suplementación con probióticos en adultos con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer puede mejorar significativamente el rendimiento cognitivo global, la memoria de recuerdo, la atención y las habilidades visuoespaciales, según un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que incluyó a más de 800 participantes (28). Estos efectos positivos respaldan el potencial terapéutico de los probióticos como intervención no farmacológica en fases tempranas de la neurodegeneración.

Asimismo, se ha comprobado que ciertos prebióticos como los FOS y GOS, así como la suplementación con probióticos del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, pueden mejorar el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo en adultos mayores(16).

Por último, algunos compuestos bioactivos presentes en alimentos funcionales, como el aceite de canela y el aceite de sésamo, han mostrado propiedades antiinflamatorias y capacidad para modular la microbiota intestinal, lo que podría contribuir indirectamente a la reducción de la acumulación de beta-amiloide y a una mejor regulación del sistema inmunitario(16).

A continuación, se presenta una tabla resumen con los estudios clínicos y preclínicos más relevantes que respaldan la hipótesis del presente ensayo, y que ilustran el impacto de intervenciones con probióticos, prebióticos y modulación de la microbiota en el deterioro cognitivo y la EA.

Nombre 11	Autor, año	Tipo	Muestra	Intervención	Hallazgos principales
<i>A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia</i>	Xiao et al, 2021	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Pacientes con Alzheimer leve-moderado	GV-971 (oligosacárido marino)	Mejora cognitiva y reducción de neuroinflamación
<i>Acceleration of Amyloidosis by Inflammation in the Amyloid-Beta Marmoset Monkey Model of Alzheimer's Disease</i>	Philippens et al, 2016	Estudio preclínico en modelo animal (mono tití)	Mono tití, <i>Callithrix jacchus</i>	LPS + β-amiloide	La inflamación acelera la formación de placas amiloideas
<i>Effect of probiotics on cognitive function in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Mo et al, 2024	Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados	Estudios en adultos con DCL o EA leve-moderada	Suplementación con probióticos	Mejora significativa en funciones
<i>Functional roles of the microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease: Implications of gut microbiota-targeted therapy</i>	Zhong et al, 2021	Revisión narrativa	Estudios preclínicos y clínicos	-	Disbiosis intestinal como factor en neuroinflamación; potencial de terapia con microbio
<i>Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology</i>	Zhan et al, 2016	Estudio de casos y controles	Pacientes con EA y controles emparejados por edad	-	Moléculas bacterianas Gram-negativas asociadas a la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer
<i>Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease</i>	Vogt et al, 2017	Estudio observacional de corte transversal	Participantes con diagnóstico de demencia por EA y participantes de control	-	Los participantes con EA presentan una microbiota intestinal con menor diversidad y una composición distintiva.

15	<i>Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease</i>	Ferreiro et al, 2023	Estudio observacional transversal	Adultos cognitivamente sanos con riesgo genético de EA	-	Cambios en la microbiota intestinal detectados antes del inicio de síntomas cognitivos
7	<i>Gut microbiota in neurodegenerative disorders</i>	Sarkar et al, 2019	Artículo de revisión	Estudios con pacientes humanos con trastornos neurodegenerativos, modelos animales e individuos sanos	-	La disbiosis de la microbiota intestinal contribuye a la neuroinflamación y neurodegeneración en trastornos como Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Múltiple y ELA.
7	<i>Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease</i>	Qian et al, 2022	Artículo de revisión	Estudios en pacientes con EA y modelos animales	-	Los AGCC pueden cruzar la BBB y actuar a través de múltiples mecanismos celulares para modular directamente la patología, la neuroinflamación y la función neuronal en el cerebro.
	<i>MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease</i>	Morris et al, 2015	Estudio de cohorte observacional	Pacientes libres de EA al inicio del estudio	Dieta MIND	La dieta MIND, enfocada en alimentos neuroprotectores, reduce significativamente el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, incluso con un nivel moderado de adherencia a la dieta.
	<i>Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease</i>	Sun et al, 2023	Investigación experimental	Estudios in vitro y estudios preclínicos con animales	SCFA dietéticos	Los SCFA dietéticos activan el trasbordador astrocito-neurona de glutamato-glutamina, protegiendo el cerebro del Alzheimer.

<i>Resveratrol for Alzheimer's disease</i>	Sawda et al, 2017	Revisión que describe un ensayo clínico de fase II aleatorizado	Individuos con demencia leve a moderada debido a la EA34, mayores de 49 años	Suplementación con resveratrol	El resveratrol estabilizó los niveles de biomarcadores clave del Alzheimer ($\text{A}\beta40$ en LCR/plasma) y redujo un marcador de daño de la barrera hematoencefálica (MMP-9 en LCR).
--	-------------------	---	--	--------------------------------	---

Tabla 4: Resumen de los estudios clínicos y preclínicos más relevantes que respaldan la hipótesis.

El proceso de búsqueda y selección de los estudios se detalla en el diagrama PRISMA incluido en el [Anexo](#).

Aplicabilidad clínica

Desde un punto de vista clínico y social, los resultados de este estudio pueden tener una amplia aplicabilidad. En el ámbito clínico, podrían facilitar estrategias de prevención dirigidas a pacientes en riesgo, integrando la nutrición y la modulación de la microbiota como herramientas terapéuticas eficaces, de bajo coste y fácil implementación. A nivel poblacional, permitirían el diseño de programas preventivos orientados a adultos mayores, promoviendo hábitos alimentarios saludables y el uso racional de probióticos. En términos económicos, retrasar la aparición del Alzheimer supondría una reducción significativa de los costes sociosanitarios, al tiempo que se mejora la calidad de vida de los pacientes. Además, desde la perspectiva de la investigación, este enfoque podría abrir nuevas líneas de estudio centradas en intervenciones tempranas sobre el eje microbiota-cerebro.

Limitaciones y fortalezas

Este estudio puede presentar varias limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. El cegamiento parcial ya que la naturaleza de la intervención (dieta específica y suplementación con probióticos) hace que los participantes sean conscientes del grupo al que han sido asignados, lo que podría introducir sesgos de desempeño o de respuesta. Además, aunque se ha calculado un tamaño muestral adecuado para que haya diferencias significativas entre grupos, el número total de participantes puede resultar reducido. Otra posible limitación es la adherencia a las recomendaciones dietéticas y la suplementación, que puede variar entre individuos. Finalmente, el análisis de microbiota a través del test CDSA, aunque útil, no permite una caracterización completa del ecosistema intestinal, lo que podría limitar la interpretación de algunos biomarcadores.

A pesar de estas limitaciones, el estudio presenta fortalezas destacables, como un diseño metodológico riguroso con asignación aleatoria, análisis estadístico robusto y seguimiento durante 12 meses, lo que permite observar cambios sostenidos a medio plazo. Además, el enfoque preventivo basado en la modulación del eje microbiota-intestino-

cerebro es innovador y relevante, considerando la creciente evidencia del papel del microbioma en la salud neurológica. El uso combinado de biomarcadores objetivos, cuestionarios validados y pruebas cognitivas estandarizadas mejora la calidad de los datos recogidos. Por último, la intervención basada en dieta MIND y probióticos multicepa tiene una sólida base científica y es potencialmente aplicable en entornos clínicos reales.

Conclusión

Este estudio plantea una intervención pionera para la prevención del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer, basada en la modulación de la microbiota intestinal mediante una dieta neuroprotectora (MIND) y suplementación con probióticos multicepa. La elección de esta estrategia se sustenta en evidencia creciente que vincula la disbiosis intestinal, la inflamación sistémica y la neurodegeneración.

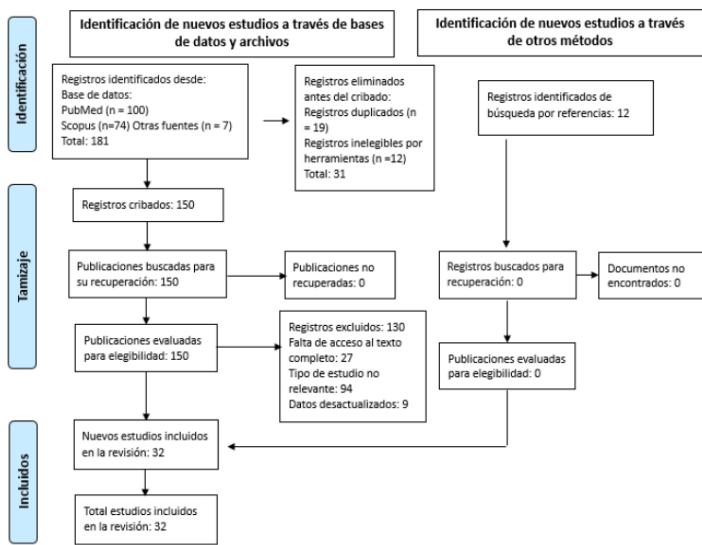
Al enfocar la intervención en personas con biomarcadores alterados: elevado LPS e IgA, y bajos niveles de SCFA, se pretende actuar antes de la aparición de síntomas clínicos significativos, lo cual representa una oportunidad clave en el abordaje preventivo de la EA. Este enfoque no solo es innovador desde el punto de vista terapéutico, sino también factible, accesible y aplicable en entornos clínicos reales.

De confirmarse los efectos beneficiosos de la intervención, los resultados podrían respaldar la integración de análisis de microbiota en la práctica clínica como herramienta de cribado, y promover el uso de estrategias simbióticas personalizadas (combinación de prebióticos y probióticos) adaptadas al perfil microbiano de cada individuo.

En conjunto, este trabajo propone un cambio de paradigma en la prevención de enfermedades neurodegenerativas: de un enfoque farmacológico a uno centrado en la nutrición personalizada y la salud intestinal, ofreciendo una alternativa efectiva, sostenible y de bajo riesgo para preservar la función cognitiva y la calidad de vida en el envejecimiento.

Anexo

Figura 1: Diagrama PRISMA (29)



Bibliografía

1. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019 Actitudes hacia la demencia. [cited 2025 Feb 17]; Available from: www.daviddesigns.co.uk
2. Demencia [Internet]. [cited 2025 Feb 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet [Internet]. 2021 Apr 24 [cited 2025 Feb 17];397(10284):1577–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667416/>
4. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis [Internet]. 2017 [cited 2025 Feb 17];58(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372330/>
5. Lotti-Mesa RL, Gutiérrez-Gacel L. El eje microbiota-intestino-cerebro, futura diana terapéutica en enfermedades neurodegenerativas. Rev Neurol. 2019 Jul 1;69(1):43–4.
6. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Feb 17];20(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075861/>
7. Bairamian D, Sha S, Rolhion N, Sokol H, Dorothée G, Lemere CA, et al. Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. Vol. 17, Molecular Neurodegeneration. BioMed Central Ltd; 2022.
8. Philippens IH, Ormel PR, Baarens G, Johansson M, Remarque EJ, Doverskog M. Acceleration of amyloidosis by inflammation in the amyloid-beta marmoset monkey model of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;55(1):101–13.
9. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Feb 18];14(4):535–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/>
10. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders with Suspected Immune Dysregulation. Clin Ther [Internet]. 2015 Jun 3 [cited 2025 Feb 18];37(5):984–95. Available from: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S014929181500226X/fulltext>

11. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2025 Feb 19];20(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31075861/>
12. Qian XH, Xie RY, Liu XL, Chen S Di, Tang HD. Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Aging Dis* [Internet]. 2022 Jul 16 [cited 2025 Feb 19];13(4):1252–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35855330/>
13. Oldendorf WH. Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain monocarboxylic organic acids. *Am J Physiol* [Internet]. 1973 [cited 2025 Feb 19];224(6):1450–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4712154/>
14. Dalile B, Van Oudenhove L, Verlriet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Feb 19];16(8):461–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123355/>
15. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017, Vol 9, Page 1021 [Internet]. 2017 Sep 15 [cited 2025 Jul 1];9(9):1021. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/9/1021/htm>
16. Zhong SR, Kuang Q, Zhang F, Chen B, Zhong ZG. Functional roles of the microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease: Implications of gut microbiota-targeted therapy. Vol. 12, *Translational Neuroscience*. De Gruyter Open Ltd; 2021. p. 581–600.
17. Complete Digestive Stool Analysis (CDSA) - Stool test | Digestion | Microbiome | Parasite, Worm and Candida Analysis | Accurate results [Internet]. [cited 2025 Jun 26]. Available from: <https://www.nourishedbynature.co.nz/product-page/complete-digestive-stool-analysis-cdsa-stool-test>
18. Alegret M, Muñoz N, Roberto N, Rentz DM, Valero S, Gil S, et al. A computerized version of the Short Form of the Face-Name Associative Memory Exam (FACEmemory®) for the early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2025 Jun 17];12(1). Available from: <https://www.fundacioace.com/es/sala-de-prensa/primer-test-online-deteccion-precoz-alzheimer.html>
19. Agapito PM, Sangrador C O, Morente C. Calculadoras para análisis estratificado. [cited 2025 Jun 17]; Available from: www.statulator.com/stat/
20. Xinhua Zhan, MD Boryana Stamova, PhD Lee-Way Jin, MD Charles DeCarli, MD Brett Phinney, PhD Frank R. Sharp M. Gram-negative bacterial molecules

associate with Alzheimer disease pathology [Internet]. 2016. Available from: <https://www.neurology.org>

21. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2015 Sep 1;11(9):1007–14.
22. Ferreiro AL, Choi JH, Ryou J, Newcomer EP, Thompson R, Bollinger RM, et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 23];15(700). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315112/>
23. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
24. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. Vol. 328, *Journal of Neuroimmunology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 98–104.
25. Sun Y, Zhang H, Zhang X, Wang W, Chen Y, Cai Z, et al. Promotion of astrocyte-neuron glutamate-glutamine shuttle by SCFA contributes to the alleviation of Alzheimer's disease. *Redox Biol*. 2023 Jun 1;62.
26. Xiao S, Chan P, Wang T, Hong Z, Wang S, Kuang W, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Dec 1;13(1).
27. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for alzheimer's disease. Vol. 1403, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2017. p. 142–9.
28. Mo R, Jiang M, Xu H, Jia R. Effect of probiotics on cognitive function in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin (Barc)*. 2024 Jun 28;162(12):565–73.
29. Yepes-Nuñez JJ, Urrutia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Sep 1;74(9):790–9.

Diseño de ensayo clínico sobre dieta, microbiota y Alzheimer.pdf

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	5%
2	hdl.handle.net Internet Source	1%
3	semipyp.es Internet Source	1%
4	repositori.uji.es Internet Source	<1%
5	Submitted to UNIBA Student Paper	<1%
6	investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe Internet Source	<1%
7	revcocmed.sld.cu Internet Source	<1%
8	repositorio.upch.edu.pe Internet Source	<1%
9	Submitted to unbosque Student Paper	<1%
10	mydokument.com Internet Source	<1%
11	katalog.hgb-leipzig.de Internet Source	<1%
12	www.veranoregional.org Internet Source	<1%

13	shropsys.com Internet Source	<1 %
14	www.mdpi.com Internet Source	<1 %
15	molecularneurodegeneration.biomedcentral.com Internet Source	<1 %
16	Submitted to BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA Student Paper	<1 %
17	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1 %
18	Submitted to upaep Student Paper	<1 %

Exclude quotes On Exclude matches < 21 words
Exclude bibliography On