

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Biotecnología

POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Autora: **María García Molina**

Villaviciosa de Odón, *enero 2026*

Título del Trabajo: POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Tutor: Mónica Martínez Martínez

ÍNDICE

Resumen	4
INTRODUCCIÓN	5
Enfermedad de Alzheimer	5
Microbiota intestinal	6
El eje microbiota- intestino-cerebro	7
Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer	8
OBJETIVOS	8
Objetivo principal	8
Objetivos secundarios	8
MATERIALES Y MÉTODOS	9
RESULTADOS y DISCUSIÓN	10
1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	10
2. Estudios observacionales	11
3. Estudios intervencionales	21
4. Discusión global	25
5. Alineación con los objetivos de desarrollo sostenible (ODS)	29
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXO I: Hallazgos principales de los estudios observacionales incluidos	39
ANEXO II: Hallazgos principales de los estudios intervencionales	44

POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer constituye una de las principales causas de demencia y representa un reto sanitario creciente asociado al envejecimiento poblacional. En los últimos años, la microbiota intestinal ha emergido como un posible modulador de procesos implicados en la neurodegeneración a través del eje microbiota–intestino–cerebro. El objetivo de este trabajo es explorar la posible implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica reciente en humanos.

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, siguiendo las directrices PRISMA 2020, incluyendo estudios originales publicados entre 2020 y 2025. Se seleccionaron un total de 27 estudios, mayoritariamente observacionales, junto con un número limitado de estudios intervencionales.

Los resultados muestran de forma consistente que la microbiota intestinal de individuos con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve difiere de la de sujetos cognitivamente sanos, incluso en fases tempranas y preclínicas. Aunque no se identifica una firma microbiana única, se observa de manera recurrente una disbiosis caracterizada por perfiles más proinflamatorios, una menor abundancia de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y alteraciones metabólicas asociadas a biomarcadores centrales y periféricos de la enfermedad. Los estudios intervencionales sugieren que la microbiota intestinal es un sistema dinámico y modulable, cuya modificación puede acompañarse de mejoras cognitivas en estadios tempranos.

En conjunto, la evidencia apoya un papel modulador de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer, aunque no permite establecer relaciones causales ni considerarla actualmente como una diana terapéutica consolidada.

Palabras clave: Microbiota intestinal; enfermedad de Alzheimer; eje intestino–cerebro; deterioro cognitivo; disbiosis; revisión bibliográfica.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto de trastornos del sistema nervioso central (SNC) caracterizados por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas, lo que conduce a un deterioro gradual de las funciones cognitivas, motoras y conductuales. Estas patologías representan uno de los principales retos actuales en salud pública, en gran parte debido al envejecimiento poblacional a escala global [1].

Según los datos del *Global Burden of Disease*, las alteraciones neurológicas constituyen una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, con una tendencia creciente desde 1990. Las enfermedades neurodegenerativas contribuyen de forma notable a este fenómeno debido a su elevada prevalencia y a su impacto a largo plazo en la calidad de vida de los pacientes [1,2].

Además de sus consecuencias clínicas, estas enfermedades conllevan una importante carga económica y social derivada de los costes sanitarios, los cuidados de larga duración y la dependencia progresiva de los pacientes. A pesar de los avances en el conocimiento de sus mecanismos biológicos y en las herramientas diagnósticas, las opciones terapéuticas disponibles siguen siendo limitadas y fundamentalmente sintomáticas, lo que pone de manifiesto la necesidad de profundizar en los procesos implicados en la neurodegeneración e identificar nuevos factores que contribuyan a su abordaje [3,4].

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y la causa más frecuente de demencia. Afecta principalmente a personas de edad avanzada y se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas que conduce a la pérdida de autonomía. Los procesos patológicos pueden iniciarse años antes de la aparición de los síntomas clínicos, dando lugar a una fase preclínica seguida de un estadio prodrómico, como el deterioro cognitivo leve (MCI), que puede progresar a demencia. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque existen formas menos frecuentes de inicio temprano asociadas a factores genéticos [5].

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EA se caracteriza por la acumulación cerebral de agregados del péptido β -amiloide ($A\beta$) y por la hiperfosforilación de la proteína tau, que dan lugar a placas extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares, respectivamente. Estos procesos se asocian a disfunción sináptica, neuroinflamación,

pérdida neuronal progresiva y alteraciones en la conectividad cerebral, constituyendo las bases moleculares principales de la enfermedad. La detección de estas alteraciones mediante biomarcadores centrales y periféricos, como A β y tau fosforilada (p-tau), ha cobrado un papel clave en el estudio de las fases tempranas de la EA [4,5].

El principal factor de riesgo para el desarrollo de la EA es la edad. Entre los factores genéticos, destaca el alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE*, asociado a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Asimismo, alteraciones en el metabolismo cerebral y cambios sutiles en el rendimiento cognitivo se han relacionado con una mayor probabilidad de progresión hacia la EA, permitiendo identificar individuos en riesgo en fases tempranas [2,5].

El diagnóstico de la EA se basa fundamentalmente en la evaluación clínica y neuropsicológica del deterioro cognitivo, apoyada por el seguimiento longitudinal mediante pruebas estandarizadas como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) o la *Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) [2,5]. Clínicamente, la enfermedad se manifiesta por un deterioro cognitivo progresivo y una dependencia creciente del paciente, con un impacto significativo sobre los familiares y cuidadores debido a la necesidad de cuidados prolongados y a la pérdida progresiva de autonomía [5,6].

Microbiota intestinal

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos —principalmente bacterias, pero también virus, hongos y arqueas— que colonizan de forma estable distintos nichos del cuerpo humano, mientras que el término microbioma engloba sus genomas, metabolitos y el entorno en el que interactúan [7,8]. La microbiota humana se distribuye en diversas localizaciones anatómicas, siendo la microbiota intestinal (MI) la más abundante y metabólicamente activa [7,9].

La colonización del tracto gastrointestinal comienza en el nacimiento y se estabiliza progresivamente durante los primeros años de vida. Su composición está modulada a lo largo de la vida por factores como la dieta, la edad, el estilo de vida, el uso de antibióticos y el estado de salud [9,10,11].

En individuos adultos sanos, la MI está dominada principalmente por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, seguidos de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y

Verrucomicrobia, aunque existe una elevada variabilidad interindividual y regional a lo largo del tracto gastrointestinal [8-10,].

Además de su composición taxonómica, la MI se caracteriza mediante parámetros de diversidad microbiana. La diversidad alfa evalúa la complejidad dentro de una muestra, mientras que la diversidad beta permite comparar la composición microbiana entre individuos o grupos [9,12].

Funcionalmente, la MI desempeña un papel clave en la homeostasis del huésped, participando en la fermentación de componentes dietéticos, la producción de metabolitos bioactivos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), la regulación inmunitaria y el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal [9,10,13]. Asimismo, interviene en la comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central a través del eje microbiota–intestino–cerebro, mediante mecanismos metabólicos, inmunitarios y neuroendocrinos, lo que sitúa a este ecosistema como un elemento relevante en la salud y la enfermedad [7,9,12,14].

El eje microbiota- intestino-cerebro

El eje microbiota–intestino–cerebro es un sistema de comunicación bidireccional que integra el sistema nervioso central y entérico, el sistema endocrino, el sistema inmunitario y la MI, constituyendo la principal vía de interacción entre el intestino y el cerebro [7,15,16]. A través de este eje, la MI puede modular funciones neurológicas y cognitivas, así como procesos inflamatorios y metabólicos, lo que la sitúa como un elemento relevante en el desarrollo y la progresión de enfermedades neurodegenerativas [7,15].

Esta comunicación se establece mediante varias vías interconectadas. La vía neural, mediada principalmente por el nervio vago, permite la transmisión directa de señales desde el intestino al cerebro. La vía inmunológica implica la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica, pudiendo contribuir a procesos de neuroinflamación. Por su parte, la vía endocrina se basa en la interacción con el eje hipotálamo–hipófisis–adrenal y en la regulación de hormonas intestinales, mientras que la vía metabólica depende de la producción de metabolitos microbianos, como AGCC y ácidos biliares secundarios, con capacidad de influir en la función neuronal y la activación microglial [15–17].

En conjunto, estas vías proporcionan un marco biológico que explica cómo las alteraciones de la MI pueden ejercer efectos directos e indirectos sobre el cerebro y participar en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas.

Microbiota intestinal y enfermedad de Alzheimer

Evidencias recientes indican que la MI participa en la comunicación bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central a través del eje intestino–cerebro–microbiota, lo que la sitúa como un factor relevante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA [18,19]. Alteraciones en la composición y funcionalidad de la MI se han asociado con procesos fisiopatológicos como la neuroinflamación, la disfunción de la barrera intestinal y la activación de la respuesta inmunitaria, mecanismos implicados en la neurodegeneración [18–20].

En el caso de la EA, diversos estudios han descrito diferencias en la MI de los pacientes respecto a sujetos cognitivamente sanos, así como una posible implicación de la disbiosis intestinal en procesos centrales de la enfermedad, como la acumulación de β -amiloide y la activación microglial [19,20]. En conjunto, estos hallazgos proporcionan un marco conceptual que justifica el estudio de la MI como un componente relevante en la fisiopatología de la EA.

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica fue explorar la posible implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos secundarios

- Analizar la literatura científica disponible en humanos que relacione alteraciones en la MI y su modulación con el desarrollo de la EA y la mejora de la progresión de esta.
- Identificar las limitaciones metodológicas y los vacíos de conocimiento existentes en los estudios actuales.
- Discutir la causalidad o consecuencia de la disbiosis de la MI en el desarrollo de la enfermedad.
- Analizar las perspectivas futuras, relacionadas con la MI, del tratamiento de la EA

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología de trabajo para esta revisión bibliográfica consistió en una búsqueda de literatura científica realizada durante el mes de octubre de 2025. Para ello se utilizó la base de datos PubMed, gestionada por la *U.S. National Library of Medicine*, que proporciona acceso a literatura científica original revisada por pares, garantizando la calidad y fiabilidad de las fuentes utilizadas. La estrategia de búsqueda en la plataforma PubMed se realizó de forma estructurada, combinando terminología MeSH con operadores booleanos (AND, OR y NOT) para acotar los resultados de forma precisa. Las combinaciones de términos empleadas en la búsqueda fueron las siguientes: ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Alzheimer disease" OR "Alzheimer*") AND ("Intestinal Microbiota"[Mesh] OR "Gut microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal microbiome" OR "fecal microbiota") NOT review[pt] NOT editorial[pt] NOT comment[pt].

Sobre los resultados obtenidos directamente tras la búsqueda se aplicaron filtros disponibles en PubMed como criterios de inclusión:

- Publicaciones de los últimos 5 años (2020-2025)
- Texto completo disponible
- Idioma: Inglés
- Especies: Humanos
- Edad
 - Adultos +19
 - Edad avanzada +65

El proceso de identificación, cribado e inclusión de artículos se llevó a cabo siguiendo la declaración PRISMA 2020 [21]. Una vez aplicados los filtros de PubMed se prosiguió con un cribado manual a partir de la lectura de títulos y resúmenes de los estudios preseleccionados, excluyendo todos aquellos que no guardaban relación directa con el objetivo de este trabajo.

Finalmente, las publicaciones que superaron este cribado fueron sometidas a un nuevo cribado a texto completo, quedando excluidos aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión definidos. El proceso detallado de esta selección de literatura científica se encuentra representado en el diagrama PRISMA correspondiente a la Figura 1[21].

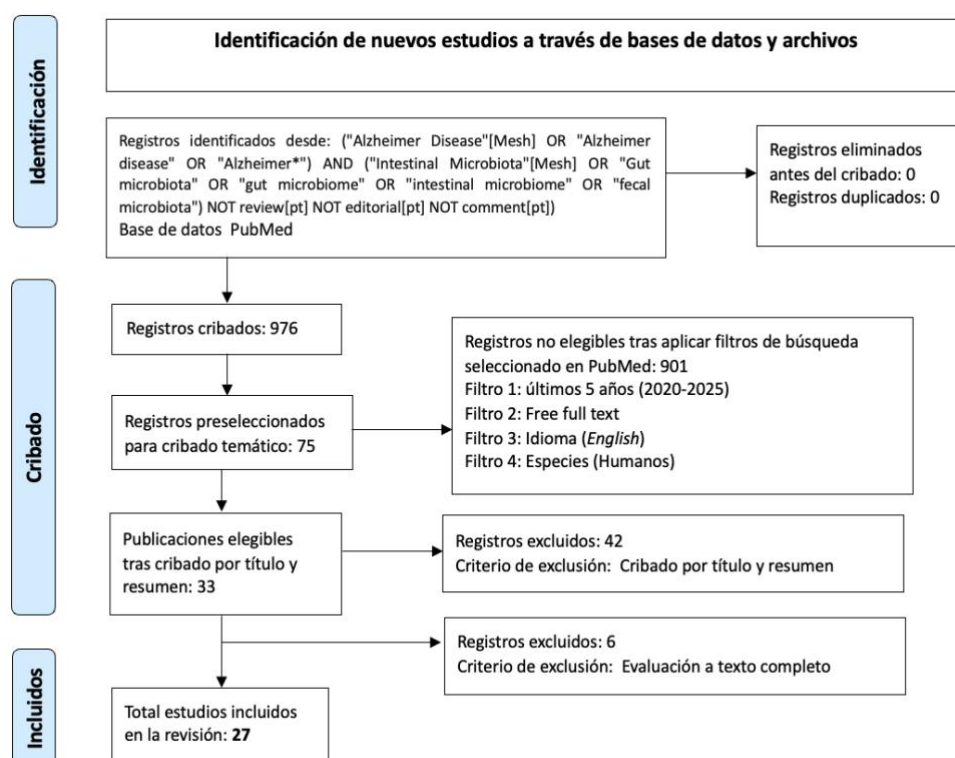


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de identificación [21], cribado y selección de los artículos incluidos para el desarrollo de la revisión. Se muestra la estrategia de búsqueda utilizado en PubMed junto a los registros identificados sin tratar, los filtros aplicados, los criterios de exclusión y finalmente el número de estudios incluidos.

Uso responsable de la Inteligencia Artificial (IA).

Las herramientas de inteligencia artificial, concretamente ChatGPT (OpenAI), se utilizaron de manera complementaria durante la elaboración de este trabajo con el objetivo de asistir en la extracción de datos a partir de los estudios previamente seleccionados, apoyar la organización del contenido y la mejora del estilo lingüístico del texto. En ningún caso la inteligencia artificial fue empleada como fuente de información científica, ni para la selección de estudios, ni la generación de datos, resultados o conclusiones, ni sustituyó el análisis crítico, la interpretación de los resultados ni la toma de decisiones científicas.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Tras la primera búsqueda realizada en PubMed, se obtuvieron 976 registros. A este resultado inicial se le aplicaron filtros disponibles en la interfaz de la base de datos y el número de registros se redujo a 75. Seguidamente se realizó un cribado manual, basado

en la lectura de títulos y resúmenes, disminuyendo el número de estudios potencialmente relevante a 33. Este resultado se refinó con una lectura a texto completo en el que se excluyeron 6 estudios más, quedando un total de estudios incluidos de 27.

De estos 27 estudios, la mayoría fueron estudios observacionales (cohortes, estudios transversales, caso-control y análisis multi-ómicos), con un número final de 21 estudios incluidos de este tipo frente a los 6 de tipo intervencional (ensayos clínicos basados en intervenciones dietéticas, suplementación con probióticos o trasplante de microbiota fecal).

Los estudios observacionales fueron incluidos por su relevancia para detectar patrones de cambio en la microbiota de individuos con Alzheimer frente a sujetos sanos y asentar una base sólida sobre la que contextualizar los resultados observados en los estudios intervencionales.

2. Estudios observacionales

Alteraciones composicionales de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve y el envejecimiento.

Los estudios que se incluyeron en este apartado comparten el carácter observacional. Los resultados mostraron que la composición microbiana del intestino varía entre individuos con EA, MCI y sujetos sin patologías cognitivas, aunque con un alto grado de heterogeneidad entre cohortes, poblaciones y metodologías empleadas [22-24]. Estos estudios sugieren que las alteraciones microbianas del intestino aparecen en fases muy tempranas del desarrollo de Alzheimer, incluso previas a la aparición de sintomatología cognitiva y están asociadas con diferentes estadios a lo largo de la evolución de la enfermedad [24,25].

Diversos estudios del tipo caso-control describieron diferencias significativas en la MI entre pacientes con Alzheimer y controles sanos, aunque los resultados están sujetos a diferencias en las poblaciones en lo que a geografía y etnia respectan [23, 26-29].

Por ejemplo, en una cohorte realizada en Kazajistán, se observaron disparidades en diferentes niveles taxonómicos, siguiendo un patrón característico de disminución de determinados grupos bacterianos considerados beneficiosos como son *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* o *Roseburia*, acompañado de un aumento de géneros como *Akkermansia* o *Prevotella*. Además, se observaron asociaciones entre determinados taxones bacterianos y biomarcadores típicos de la EA. En concreto, en pacientes con

Alzheimer se identificaron correlaciones entre la abundancia de géneros como *Prevotella*, *Faecalibacterium* y el grupo *Christensenellaceae* R-7 con los niveles séricos de adiponectina. Asimismo, se observaron asociaciones entre distintos taxones (*Firmicutes*, *Acidobacteriota* y *Castellaniella alcaligenes*) y marcadores inflamatorios y metabólicos, como la proteína C reactiva (CRP) y la bilirrubina total. Por último, determinados taxones se relacionaron con la gravedad clínica de la enfermedad, observándose asociaciones entre formas moderadas y severas de la EA y la presencia diferencial de géneros como *Bacteroides*, *Prevotellaceae* y *Christensenellaceae* R-7 [23].

Resultados coincidentes en cuanto a la presencia de disbiosis intestinal en pacientes con EA frente a individuos sanos se han descrito también en una cohorte de población adulta de edad avanzada en Uganda. En este estudio, tanto los pacientes con EA como aquellos con MCI mostraron una reducción significativa de la diversidad microbiana y perfiles intestinales alterados en comparación con los controles, reforzando la idea de que la disbiosis intestinal constituye un rasgo común asociado al deterioro cognitivo [26].

Aunque los taxones específicos que se encontraron diferencialmente abundantes varían parcialmente con respecto a los descritos en la cohorte de Kazajistán, ambos estudios coinciden en la existencia de cambios microbianos consistentes asociados a la EA, lo que sugiere que estas alteraciones no se restringen a una población concreta. No obstante, el patrón taxonómico difiere entre ambas cohortes. En el estudio llevado a cabo en Uganda, los taxones que mostraron mayor abundancia en individuos cognitivamente sanos fueron *Novosphingobium*, *Staphylococcus* y *Mesorhizobium*, mientras que en los pacientes con EA se observó una mayor abundancia de *Hafnia-Obesumbacterium*, *Dickeya*, *Thermomonas* y *Cronobacter*. Asimismo, se describió una reducción significativa de la diversidad alfa microbiana en los pacientes con EA frente a los controles, y dichas alteraciones se relacionaron con mecanismos fisiopatológicos relevantes, como el aumento de la permeabilidad intestinal, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, procesos implicados en la progresión de la enfermedad [26].

La comparación entre pacientes con EA, MCI e individuos cognitivamente sanos ha permitido identificar alteraciones tanto composicionales como funcionales de la MI asociadas a fases tempranas de la evolución de la patología [25,27,28]. De forma consistente entre los estudios observacionales, se ha descrito una disminución de géneros productores de butirato, como *Faecalibacterium* y *Agathobacter*, en individuos con MCI

y EA, junto con un aumento relativo de géneros potencialmente proinflamatorios, como *Bacteroides*, *Eggerthella* o el grupo *Escherichia-Shigella*, más evidente en fases avanzadas de deterioro cognitivo. Asimismo, varios trabajos muestran perfiles microbianos en MCI con características intermedias entre controles sanos y pacientes con EA, lo que respalda una progresión gradual de la disbiosis intestinal a lo largo del desarrollo del deterioro cognitivo [25,28].

Además, en estos mismos estudios se han identificado cambios a nivel de filos, principalmente *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, así como en géneros implicados en la producción de metabolitos microbianos relevantes, como los lipopolisacáridos (LPS), asociados con biomarcadores de Alzheimer (p-tau y A β 42), y los AGCC. En este contexto, el propionato, producido por el género *Akkermansia*, se ha descrito disminuido en pacientes con MCI, lo que podría comprometer la integridad de la barrera intestinal [25,29]. No obstante, el patrón de alteraciones microbianas muestra una elevada heterogeneidad entre estudios, ya que un mismo género, como *Akkermansia*, puede aparecer tanto aumentado como disminuido según la cohorte analizada, impidiendo establecer relaciones de causalidad directa con la fisiopatología de la enfermedad.

Los estudios que se centraron en fases preclínicas de la enfermedad aportaron evidencias adicionales acerca de que las alteraciones microbianas preceden a la aparición de los síntomas cognitivos [24]. En cohortes realizados en individuos sin alteraciones cognitivas, pero con alto riesgo de desarrollar EA, es decir, con presencia de placas β -amiloide a nivel cerebral, han sido notificadas alteraciones en la composición microbiana del intestino en comparación con sujetos sin riesgo aparente, presentando una mayor abundancia de géneros como *Clostridium*, *Megamonas* y *Serratia*, junto con una disminución relativa de *Enterococcus*, *Mitsuokella* y *Vectivallis* en aquellas personas con Alzheimer preclínico [24]. Estos hallazgos son compatibles con la hipótesis de que la disbiosis no es una consecuencia, si no que podría estar asociada a procesos implicados en el desarrollo de la enfermedad [24].

Diversos factores como el contexto geográfico, cultural y dietético parecen afectar de manera directa a los resultados obtenidos en los estudios sobre alteraciones en la MI en pacientes con deterioro cognitivo y Alzheimer. En este sentido, investigaciones llevadas a cabo en poblaciones asiáticas, como Corea del Sur y Tailandia, han descrito asociaciones entre la MI y el deterioro cognitivo; sin embargo, hay diferencias en los taxones alterados con respecto a otras poblaciones europeas y africanas [26-29]. Esta

heterogeneidad sugiere que bien, si la disbiosis intestinal parece ser un rasgo común del desarrollo de EA, los taxones concretos que se ven afectados son diferentes dependiendo de factores como la dieta, el estilo de vida, la genética y el entorno [27, 30].

Enfoques alternativos para identificar estas alteraciones han contemplado la identificación de enterotipos específicos asociados a la EA. Referente a esto, se ha descrito la existencia de patrones de asociaciones bacterianas diferenciados entre pacientes con EA y controles sanos [30]. En este estudio concretamente se identificaron tres enterotipos intestinales principales: *Escherichia-Shigella*, *Faecalibacterium* y *Bacteroides*. Los pacientes que presentaban EA mostraron una prevalencia mayor del enterotipo *Escherichia-Shigella*, caracterizado por un perfil proinflamatorio y una reducción de *Akkermansia*, mientras que los pacientes sanos presentaron una frecuencia mayor del enterotipo *Bacteroides*, asociado con bacterias productoras de AGCC y con ello a un posible efecto neuroprotector [30]. Aun así, estos enfoques requieren una validación adicional en cohortes independientes y con un mayor tamaño muestral.

Los estudios incluidos en este apartado mostraron de forma consistente que la composición microbiana intestinal de los pacientes con Alzheimer y MCI difiere de la de los individuos sanos a nivel cognitivo, además de que estas diferencias pueden notificarse en fases preclínicas [22-27]. A pesar de esto, los resultados obtenidos presentan una elevada heterogeneidad, ya que las alteraciones en taxones específicos y los cambios en diversidad no son uniformes entre cohortes. Esta variabilidad puede estar atribuida, en gran medida, a la variabilidad metodológica entre estudios, incluyendo diferencias en las técnicas de secuenciación (16S rRNA frente a metagenómica), los análisis bioinformáticos, los criterios de diagnóstico y diversidad en el entorno, como la dieta, el uso de fármacos o el contexto geográfico y poblacional [22, 25, 27]. Estas limitaciones, propias de estudios observacionales mayoritariamente transversales, subrayan la necesidad de interpretar los resultados con cautela y de considerar la disbiosis intestinal como un fenómeno complejo y multifactorial en el contexto de la neurodegeneración.

Asociación entre la microbiota intestinal y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.

En diversos estudios observacionales se llevó a cabo el análisis de la relación existente entre la composición de la MI y los biomarcadores característicos de la EA. Para ello se emplearon tanto técnicas de neuroimagen, como biomarcadores presentes en

líquido cefalorraquídeo y muestras fecales. De esta manera, se describieron asociaciones entre alteraciones concretas de la microbiota y la presencia de patología amiloide, tanto a nivel cerebral como periférico. [31-35]

La relación entre la MI y los biomarcadores tempranos de la EA constituye un área de investigación creciente. Recientemente, un estudio realizado en una cohorte de adultos de avanzada edad en Japón exploró la asociación entre la MI y la positividad para el péptido β -amiloide ($A\beta$) utilizando tomografía por emisión de positrones (PET). Se observó que una menor abundancia relativa del filo *Firmicutes* se asociaba significativamente con un aumento de la probabilidad de ser positivo en $A\beta$ para la prueba PET [31]. En este estudio transversal en adultos mayores sin demencia diagnosticada no se describieron diferencias significativas en los índices relativos a la diversidad alfa ni beta entre individuos con PET amiloide positivo y negativo, sugiriendo de esta forma que la asociación se relaciona en mayor medida con cambios composicionales específicos que con una pérdida global de diversidad microbiana.

Con el fin de profundizar en la relación entre la MI y la patología de la EA, algunos estudios han introducido el análisis de biomarcadores centrales [31-33]. Uno de los estudios, basado en metagenómica, mostró que tanto la composición como las funciones metabólicas de la MI no eran iguales entre individuos con y sin EA, y que ciertas características microbianas se asociaban con determinados biomarcadores de $A\beta$ y tau en líquido cefalorraquídeo. Estas asociaciones fueron las siguientes: los individuos $A\beta+$ y que mostraban niveles de p-tau elevados presentaron menor abundancia de bacterias beneficiosas, especialmente *Butyricoccus*, *Faecalibacterium* y *Roseburia*, y por contraposición se vio aumentada la abundancia de *Aliatipes* y *Bacteroides* entre otras [32]. Estas asociaciones se mantuvieron una vez realizados los ajustes de las variables clínicas, reforzando la posible implicación de la MI en los mecanismos patológicos subyacentes de la enfermedad.

De manera complementaria a los estudios centrados en la detección y el análisis de biomarcadores centrales, algunos trabajos recientes han explorado los marcadores periféricos presentes en el tracto gastrointestinal [33,34]. Uno de estos ensayos se llevó a cabo en pacientes de una clínica especializada en la memoria, localizada en Ginebra, analizando la captación colónica temprana del trazador [^{18}F]-flutemetanol mediante PET, así como la asociación de este con la carga amiloide cerebral y la composición de la MI. Los principales hallazgos fueron que los sujetos $A\beta+$ cerebral presentaban alteraciones

microbianas a nivel del intestino, caracterizada por una menor abundancia relativa de *Eubacterium hallii* y un aumento de géneros como *Coprobacillus*, *Turicibacter* y del taxón UC5-1-2E3. Este último taxón mostró a su vez una correlación positiva con una mayor captación temprana del trazador en el colon, fomentado en los individuos A β + [33]. Estos resultados sugieren una asociación entre la amiloidosis cerebral, la captación colónica del trazador y determinados perfiles microbianos intestinales, sin constituir una medida directa de permeabilidad intestinal.

De igual manera, se ha estudiado la presencia de placa β -amiloide en muestras fecales como biomarcador periférico, quedando evidencia de que los pacientes con EA presentaban concentraciones elevadas de estos agregados en las heces en comparación con las heces de individuos sanos [34]. Los resultados sugieren una implicación del tracto gastrointestinal en la dinámica que sigue el A β , ya sea como fuente, vía de eliminación o reservorio periférico de estos agregados, potencialmente influenciados por la MI [34]. Estos estudios amplían la perspectiva que aportan los trabajos enfocados en marcadores centrales, indicando que la patología amiloide no se limita al sistema nervioso central y por ello podría implicar procesos vinculados al eje microbiota-intestino-cerebro.

En este contexto, el peso de los factores genéticos también ha sido considerado. Un estudio llevado a cabo en adultos de mediana edad observó la interacción entre la MI y el genotipo APOE, mostrando que la disminución de géneros productores de AGCC, como *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Butyricicoccus* y *Clostridium*, así como de la familia *Christensenellaceae*, se asociaba con la presencia del alelo APOE ϵ 4 y con una mayor acumulación cerebral de A β . Estos resultados apoyan la idea de que la MI podría desempeñar un papel relevante en la relación entre el genotipo APOE y la patología amiloide [35].

Alteraciones metabólicas microbianas y su asociación con el deterioro cognitivo y la patología cerebral.

Diversos estudios recientes, de carácter observacional, han profundizado en cómo afectan las alteraciones funcionales de la MI en la EA a través del análisis de metabolitos derivados del microbioma, poniendo en evidencia alteraciones metabólicas específicas relacionadas con el deterioro cognitivo y con marcadores estructurales y funcionales cerebrales [36,37].

Un estudio integrativo que analizó la microbiota fecal junto con un enfoque metabolómico no dirigido, mostró que los pacientes con EA presentaban una alteración notoria del metaboloma fecal en comparación con el de individuos sanos, esta alteración se caracterizaba por una disminución de metabolitos con potencial efecto neuroprotector y antiinflamatorio, como por ejemplo metabolitos lipídicos con funciones protectoras, incluidos ácidos grasos tipo furan, junto con N-Docosahexaenoyl-GABA, implicado en el metabolismo de aminoácidos, y con alteraciones en rutas metabólicas implicadas en la señalización endocrina e inmunitaria. De esta manera se planteó la idea de que las alteraciones funcionales del metabolismo de la MI, reflejadas en el perfil metabolómico fecal, podrían acompañar, o incluso indicar, procesos fisiopatológicos asociados a la neurodegeneración. [36]

Otro estudio que comprendía el análisis del eje intestino-cerebro a través de aproximaciones metabólicas séricas, identificó asociaciones determinantes entre ciertos metabolitos microbianos y el deterioro cognitivo en poblaciones adultas de avanzada edad a lo largo de 12 años consecutivos [37]. El hallazgo principal de este estudio fue que altas concentraciones séricas de ácido propiónico estaban directamente asociadas con un mayor declive cognitivo, analizando esto mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas. Este estudio no estableció causalidad, pero sí reforzó la hipótesis de que los metabolitos producidos o modulados a nivel intestinal por la microbiota podrían tener efectos sistémicos sobre la función cerebral. Aunque en este caso el ácido propiónico se trata de un ácido graso de cadena corta y por tanto debería ejercer efectos neuroprotectores, se ha demostrado que a dosis altas podría inducir respuestas inflamatorias sistémicas, alterar la permeabilidad intestinal y afectar de manera indirecta a la función cerebral, por lo que es un metabolito con un efecto dosis-dependiente [37].

Un análisis comparativo que incluyó tres enfermedades neurodegenerativas (EA, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica) examinó la relación existente entre taxones bacterianos específicos y el metabolito microbiano 2,3-dihidroxiopropano-1-sulfonato (DHPS) implicado en el metabolismo del azufre [18]. Las tres patologías mostraron una disminución considerable de los niveles de DHPS en comparación con los controles sanos, además de un aumento de la abundancia relativa de bacterias potencialmente involucradas en su metabolismo, como *Desulfovibrio* y *Eubacterium*, que generan un entorno intestinal proinflamatorio. En el caso concreto del Alzheimer, estos resultados

apuntan a una posible alteración del metabolismo del azufre intestinal, que a su vez se asocia con un estado de disbiosis. [38]

En otro de los trabajos seleccionados para esta revisión se emplearon los datos de la cohorte ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) que es una cohorte multicéntrica y longitudinal de gran tamaño muestral diseñada para el estudio de cambios clínicos, biológicos y cognitivos presentes en el envejecimiento, específicamente en la EA, mediante la recopilación integrada de evaluaciones neuropsicológicas, técnicas de neuroimagen y análisis de biomarcadores [39]. Concretamente, en este estudio se identificó que los niveles elevados de ácido biliar secundario glicodesoxicólico se asociaban con un peor rendimiento cognitivo, evaluado mediante ADAS-Cog y MMSE, especialmente en individuos con baja carga de hiperintensidades de sustancia blanca, es decir, poco daño vascular cerebral [39].

Teniendo en cuenta que el glicodesoxicólico es un ácido biliar secundario generado a partir de la transformación microbiana de los ácidos biliares primarios, su aumento sugiere alteraciones en la actividad metabólica de la MI. Este hallazgo apoya la hipótesis de que, en ausencia de un daño vascular cerebral significativo, los cambios en el metabolismo microbiano y en los perfiles de ácidos biliares podrían contribuir al deterioro cognitivo, potencialmente a través de mecanismos relacionados con la inflamación sistémica y la alteración del eje microbiota–intestino–cerebro. [39]

Con estos estudios se ha puesto de manifiesto que, a además de las alteraciones composicionales de la microbiota, existen cambios funcionales en el perfil metabólico, tanto intestinal como sistémico, que afectan de manera consistente al deterioro cognitivo, así como su relación con diferentes marcadores de la EA.

Enfoques multi-ómicos integrativos de la enfermedad de Alzheimer

Los análisis multi-ómicos en cohortes humanas se alinean con las evidencias de que las alteraciones microbionas del intestino en la EA no se limitan a cambios aislados en la composición bacteriana de la MI, sino que forman parte de redes complejas de asociaciones que integran metabolitos, cambios estructurales y funcionales del cerebro y deterioro cognitivo. Los enfoques multi-ómicos han permitido delimitar patrones consistentes asociados al avance de la enfermedad, desde etapas tempranas hasta estadios avanzados.

De manera general, los estudios multi-ómicos coinciden en la demostración de que ciertos perfiles de MI se asocian de manera simultánea con alteraciones metabólicas y afectan de manera directa a la gravedad del deterioro cognitivo. En concreto, se ha observado que una menor abundancia relativa de taxones potencialmente beneficiosos, como *Bacteroides fragilis*, *Mitsuokella jalaludinii*, *Phocaeicola dorei* y taxones específicos del grupo *Clostridia*, como *Clostridium* SGB6179, así como un aumento de otros taxones como *Paraprevotella clara*, se asocian con alteraciones en rutas metabólicas relacionadas con el metabolismo energético de aminoácidos y lípidos. Estas modificaciones funcionales incluyen cambios en metabolitos neuroactivos implicados en la neurotransmisión y el metabolismo energético, como el glutamato, la tirosina, la quinurenina y el homovanillato, así como alteraciones en lípidos estructurales de membrana, principalmente fosfatidilcolinas y fosfatidiletanolaminas, esenciales para la integridad y función neuronal, y se correlacionan con peores puntuaciones en escalas cognitivas estandarizadas, como ADAS-Cog [40]. Estos resultados indican que la disbiosis intestinal no supone un fenómeno aislado, sino que está asociado a un contexto funcional alterado que evoluciona paralelamente con la progresión a nivel clínico de la EA.

Más allá de las asociaciones puntuales entre taxones bacterianos específicos, metabolitos y rendimiento cognitivo, los enfoques multi-ómicos de carácter integrativo han permitido identificar redes de interacción complejas que conectan la MI, el metaboloma fecal y variables cerebrales estructurales, evaluadas mediante resonancia magnética (RM) [41].

En estos análisis se observó que los géneros bacterianos *Bacillus* y *Staphylococcus*, presentaban una correlación positiva con diversos metabolitos fecales de origen lipídico, entre los que destacaban el ácido araquidónico, el ácido adrenico y el ácido biliar secundario ácido litocólico. El aumento de estos metabolitos se asoció con una reducción del volumen de regiones cerebrales clave para los procesos cognitivos, como el hipocampo, la corteza entorrinal, la corteza temporal inferior, el giro fusiforme y la amígdala [41]. Por el contrario, el género *Anaerostipes* presentó un patrón opuesto, con una disminución de su abundancia relativa a medida que aumentaba la gravedad clínica de la EA; además, presentó asociaciones negativas con los metabolitos previamente mencionados, lo que sugiere que una mayor abundancia de *Anaerostipes* se asocia con la preservación del volumen cerebral y las capacidades cognitivas. Estas

asociaciones se evaluaron, además de con RM, con MMSE y *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT) [41].

Los análisis multi-ómicos también ponen de manifiesto que estas asociaciones no son homogéneas en todos los estadios de la enfermedad, por ello, se ha empleado el análisis por fases, que permitió la identificación de firmas moleculares y neuronales asociadas a distintos momentos del curso de la EA, lo que sugiere que las alteraciones del eje intestino-cerebro podrían evolucionar a la vez que lo hace la enfermedad [42]. Este enfoque genera un marco interpretativo de gran valor para ayudar a contextualizar las diferencias observadas en estudios centrados en etapas concretas de la EA.

A modo de resumen, los resultados que derivan de los enfoques multi-ómicos señalan que la MI, el metaboloma fecal y las alteraciones cerebrales se encuentran interconectados y estas conexiones se asocian de manera evidente con el deterioro cognitivo que conduce a la EA [40-42]. No obstante, estas asociaciones deben tomarse como correlaciones dentro de un marco biológico extremadamente complejo, por lo que es imposible inferir una relación de causalidad directa.

Los estudios observacionales analizados muestran de forma consistente que la MI de los individuos con EA y MCI difiere de la de sujetos cognitivamente sanos [22-27]. Estas alteraciones se han descrito tanto en fases clínicas de la enfermedad como en estadios tempranos y preclínicos, sugiriendo que la disbiosis intestinal podría aparecer de manera precoz y no limitarse a ser una consecuencia del deterioro cognitivo avanzado [24,25].

En conjunto y a pesar de la elevada heterogeneidad entre cohortes, los estudios de carácter observacional muestran que la disbiosis intestinal está presente en la EA y el MCI [22-29]. Esta disbiosis está caracterizada por la disminución recurrente de bacterias productoras de AGCC, concretamente *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Butyricicoccus* y *Anaerostipes* [23,25,29,32], especies vinculadas al mantenimiento de la cognición y la preservación de la estructura cerebral [32,41], junto con la presencia de perfiles bacterianos proinflamatorios, descritos en algunos estudios mediante el predominio de géneros como *Escherichia* y *Shigella*, asociados a inflamación sistémica y peor rendimiento cognitivo [30].

De forma paralela, estos patrones composicionales se acompañan de alteraciones metabólicas desfavorables, con un aumento de ácidos biliares secundarios, como el glicodesoxicólico y el litocólico, así como lípidos proinflamatorios y cambios en AGCC como el propionato [36-39,41]. Estos a su vez se asocian de manera reiterada con biomarcadores centrales y periféricos de la EA ($A\beta$ y tau) y con la progresión del deterioro cognitivo [31-35,39].

Las características y resultados detallados de los estudios observacionales incluidos se recogen en la Tabla 1 del Anexo 1.

3. Estudios intervencionales

El conjunto de estudios de carácter intervencional que se han analizado aporta evidencias que plantean un marco en el que la MI constituye un elemento dinámico y modulable del eje intestino-cerebro, con capacidad de respuesta ante intervenciones dietéticas, probióticas y de restauración directa mediante trasplante de microbiota fecal (TMF).

Estudios de suplementación probiótica.

Los dos estudios intervencionales identificados evaluaron el efecto de la suplementación probiótica en adultos mayores con MCI, utilizando diseños controlados con placebo y duraciones de intervención de 12 y 24 semanas, respectivamente [43,44]. A pesar de emplear cepas y estrategias probióticas diferentes, ambos ensayos mostraron efectos beneficiosos sobre la función cognitiva, aunque a través de mecanismos parcialmente distintos.

El estudio de 24 semanas basado en la suplementación con *Bifidobacterium breve* MCC1274 evidenció mejoras significativas en subescalas específicas de la función cognitiva, particularmente en aquellas relacionadas con la orientación, evaluadas mediante ADAS-Jcog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale*, versión japonesa) y MMSE, siendo estos efectos más pronunciados en los participantes con peor rendimiento cognitivo basal [43]. De forma paralela, el grupo placebo presentó una progresión significativa de la atrofia cerebral evaluada mediante neuroimagen, mientras que la intervención probiótica se asoció con una atenuación de dicha progresión, especialmente en regiones temporales mediales implicadas en la evolución de la demencia [43]. Cabe destacar que estos efectos se produjeron sin cambios relevantes en

la composición global de la MI, lo que sugiere la implicación de mecanismos funcionales o antiinflamatorios más sutiles.

Por el contrario, el ensayo de 12 semanas que empleó un cóctel probiótico multiespecie y multicepa (composición detallada en la Tabla 2 del Anexo 2) mostró cambios claros en la composición de la MI, incluyendo un aumento del filo *Bacteroidetes*, así como un incremento de géneros productores de AGCC como *Blautia*, *Coprococcus*, *Ruminococcus* y *Anaerostipes*. Además, se observaron diferencias significativas en la diversidad beta bacteriana respecto al grupo placebo [44]. Estos cambios se acompañaron de un aumento de los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de mejoras significativas en la función cognitiva evaluada mediante MMSE y MoCA, junto con beneficios adicionales en la calidad del sueño y en los síntomas gastrointestinales [44].

En conjunto, ambos estudios aportan evidencia de que la modulación de la MI mediante probióticos puede influir positivamente en la función cognitiva en fases tempranas del deterioro cognitivo, aunque a través de vías diferenciadas. Mientras que *B. breve* MCC1274 parece ejercer un efecto neuroprotector asociado a la ralentización de la atrofia cerebral sin alterar de forma marcada la microbiota, el cóctel probiótico induce cambios taxonómicos y funcionales más evidentes que se asocian a un aumento de BDNF y a mejoras cognitivas. Estos hallazgos refuerzan el papel del eje microbiota-intestino-cerebro como un objetivo potencial en estrategias preventivas frente a la progresión hacia la demencia [43,44].

Estudios basados en el Trasplante de Microbiota Fecal (TMF).

Como resultado de la estrategia de búsqueda representada en la Figura 1 se seleccionaron dos estudios intervencionales basados en el trasplante de microbiota fecal (TMF). Ambos trabajos fueron llevados a cabo por el mismo grupo de investigadores, aunque con un año de diferencia entre publicaciones.

Estos dos estudios analizaron el efecto del TMF en pacientes con deterioro cognitivo, mayoritariamente asociado a la EA, que además presentaban una infección por *Clostridium difficile* resistente al tratamiento antibiótico, por lo que el TMF se empleó como tratamiento alternativo. El análisis del efecto del TMF en la cognición fue un objetivo secundario dentro del planteamiento de los estudios [45,46].

El estudio publicado en 2022 se diseñó como una investigación clínica en la que se comparó un grupo intervenido con TMF frente a un grupo control tratado únicamente con antibióticos (1:1), con un tamaño muestral total de 20 participantes, administrándose una suspensión fecal de 60 g en suero salino estéril mediante colonoscopia [45]. En cambio, el estudio publicado en 2021 se limitó a un caso clínico individual ($n = 1$), en el que se llevaron a cabo dos trasplantes, con una diferencia de 3 meses entre ambos, en una paciente de avanzada edad (90 años). En este caso, el trasplante también se realizó por vía colonoscópica utilizando material fecal procedente de un donante sano seleccionado conforme a guías clínicas, preparado como una suspensión fecal estandarizada (50-70 g de heces filtradas y diluidas en suero salino estéril al 0,9%) y administrada tras la preparación intestinal del receptor. Las evaluaciones cognitivas se realizaron de manera longitudinal a lo largo del proceso [46].

En ambos estudios se observó una mejora cognitiva tras el TMF. La evaluación de las capacidades cognitivas se llevó a cabo principalmente mediante el MMSE, registrándose un aumento de las puntuaciones tras la intervención, acompañado con una disminución de los valores de la escala de valoración clínica de la demencia (CDR). Estos hallazgos sugirieron que la modulación microbiana del intestino podría jugar un papel influyente en la atención, la orientación y la memoria.

Concretamente, el estudio de 2022, gracias a su diseño comparativo, permitió interpretar las mejoras cognitivas como un efecto asociado al TMF, teniendo en cuenta que el grupo control tratado únicamente con antibióticos no reflejó mejoría y, por el contrario, mostró un empeoramiento de las puntuaciones del MMSE [45]. En el estudio de 2021 se describió una evolución a nivel cognitivo de manera progresiva y sostenida en el tiempo tras los dos trasplantes, evaluada a través de MMSE, MoCA y CDR. No obstante, al tratarse de un estudio individual, sin control, no pudieron generalizarse ni atribuirse de manera concluyente los resultados únicamente al TMF [46].

En el ámbito de la caracterización de la microbiota, el estudio de 2022 analizó las variaciones en la diversidad microbiana tanto alfa como beta, identificando y cuantificando filos y géneros antes y después de la intervención y realizando una comparativa con los resultados del grupo control. Después de llevar a cabo la intervención se detectó un aumento de la diversidad microbiana y un enriquecimiento de los filos *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*, así como un incremento significativo de los géneros *Bacteroides*, *Alistipes*, *Blautia* y *Bifidobacterium* [45]. Por su parte, el caso clínico de

2021 reportó una mejora significativa de la diversidad alfa tras la realización de los trasplantes, así como un incremento en el género *Bacteroides*, en el filo *Actinobacteria* y en la familia *Tannerellaceae* [46].

Finalmente, el estudio de 2021 también detectó mejoras subjetivas en el estado del ánimo y en la capacidad de la paciente para realizar actividades cotidianas, aportando una visión funcional del impacto del TMF, mientras que el estudio de 2022, de carácter más cuantitativo, permitió realizar interpretaciones más consistentes al mostrar que la mejora cognitiva se observaba de manera exclusiva en el grupo trasplantado [45,46].

Estudios con intervención dietética/estilo de vida.

A través de la estrategia de búsqueda se seleccionaron dos estudios intervencionales basados en la modificación de la dieta y el estilo de vida. El primero correspondió a un ensayo clínico aleatorizado con diseño cruzado que comparó una dieta cetogénica modificada de tipo mediterráneo frente a una dieta baja en grasas, en 20 adultos prediabéticos con riesgo de EA, incluyendo individuos con MCI y sujetos cognitivamente sanos, durante dos periodos de seis semanas separados por una fase de lavado [47]. El objetivo principal fue analizar los cambios inducidos por la dieta en el microbioma intestinal y el metaboloma, considerando la cognición como una variable contextual.

El segundo estudio fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado de carácter multicéntrico, que incluyó a 51 participantes con MCI o demencia temprana asociada a la EA. La intervención consistió en una modificación intensiva del estilo de vida basada en una dieta vegetal, ejercicio físico, manejo del estrés y apoyo psicosocial, evaluándose principalmente la función cognitiva y funcional mediante escalas clínicas estandarizadas, junto con biomarcadores plasmáticos y cambios en la MI [48].

El ensayo dietético mostró que ambas intervenciones indujeron cambios específicos y dependientes de la dieta en la MI y el metaboloma. La dieta cetogénica se asoció con un aumento de cuerpos cetónicos y con la modulación de rutas metabólicas relacionadas con el metabolismo lipídico y energético, acompañado de cambios taxonómicos como el aumento de *Akkermansia* y *Parabacteroides* y la disminución de *Bifidobacterium*. Por su parte, la dieta baja en grasas mostró un perfil metabolómico diferenciado, con una mayor presencia de rutas asociadas al metabolismo de hidratos de carbono y una proliferación de taxones sacarolíticos [47].

En el estudio basado en la intervención del estilo de vida se observaron mejoras significativas en la cognición y la funcionalidad del grupo intervenido frente al grupo control, evaluadas mediante CDR, CGIC y con una tendencia favorable en ADAS-Cog, junto con un aumento del cociente plasmático A β 42/40. Estas mejoras se asociaron a modulaciones en la MI y fueron dependientes del grado de adherencia a la intervención [48].

En conjunto, estos resultados refuerzan el papel de la dieta y el estilo de vida como moduladores del eje microbiota–intestino–cerebro, con impacto potencial sobre la progresión del deterioro cognitivo en estadios tempranos de la EA.

4. Discusión global

4.1 Alteraciones de la composición de la microbiota intestinal y su modulación.

Los estudios de carácter observacional señalan de manera consistente que la composición de la MI difiere entre pacientes con EA, MCI y sujetos sanos en lo que a cognición respecta. Estas variaciones se han descrito tanto en estadios clínicos como preclínicos de la enfermedad, a pesar de presentar elevada heterogeneidad entre cohortes, poblaciones y metodologías. Estos hallazgos en su conjunto sugieren la existencia de disbiosis asociada al deterioro cognitivo, aunque es imposible definir una firma taxonómica única y universal [22-30].

Esta ausencia de una firma microbiana universal es coherente con revisiones centradas en la EA que describen una elevada variabilidad taxonómica entre estudios, destacando que la contribución de la microbiota parece depender más de mecanismos funcionales (inflamación, permeabilidad intestinal, metabolitos microbianos) que de la presencia o ausencia de taxones concretos [49]. Un fenómeno comparable se ha descrito en la enfermedad de Parkinson, donde, a pesar de identificarse disbiosis intestinal de forma consistente, tampoco se ha establecido una firma microbiana única, lo que sugiere la existencia de mecanismos compartidos entre enfermedades neurodegenerativas más allá de la composición específica de la microbiota [50,51].

En este contexto, los estudios intervencionales aportan un enfoque funcional sobre hallazgos observacionales, demostrando que la MI es un sistema dinámico y modulable. Estas modulaciones se observaron tanto con suplementación probiótica como con TMF e intervenciones dietéticas y del estilo de vida, reportando cambios específicos en la

composición microbiana intestinal de los pacientes tratados, frente a los grupos control [43-48].

La capacidad de la microbiota para responder a intervenciones externas también ha sido descrita en otros contextos neurológicos, como en estudios que analizan el impacto de antibióticos sobre la MI, donde se observa una alteración profunda y persistente del ecosistema microbiano, con efectos variables sobre la progresión o el riesgo de EA, lo que refuerza la complejidad de la relación entre microbiota y neurodegeneración [48,52].

Concretamente, tras las intervenciones se observaron cambios relativos en la abundancia de determinados taxones bacterianos, incluyendo un aumento de *Bifidobacterium* en los ensayos con probióticos, una mayor abundancia de *Akkermansia* y *Parabacteroides* en intervenciones dietéticas, así como un incremento de taxones productores de AGCC y de la diversidad microbiana tras el trasplante de microbiota fecal. Estos resultados refuerzan la idea, ya planteada en los estudios observacionales, de que la MI juega un papel en la evolución cognitiva y que su modulación puede contribuir a esta, aun teniendo en cuenta que no permite establecer relaciones de causalidad directa con la EA [43-48]

4.2 Diversidad microbiana y restauración parcial mediante intervenciones

Los hallazgos reportados por el bloque de estudios observacionales en relación con la diversidad microbiana son variables. Algunos estudios mostraron pérdida de diversidad alfa frente a controles, mientras que otros no reportaron diferencias notables. Estos resultados aportan evidencia sobre la idea de que la diversidad, por sí sola, no se puede emplear como un marcador fiable y universal del deterioro cognitivo [23, 26-29].

Esta variabilidad en los resultados relacionados con la diversidad microbiana también ha sido descrita en la enfermedad de Parkinson, donde se ha observado que los cambios en diversidad alfa y beta dependen de factores metodológicos, clínicos y ambientales, limitando su utilidad como biomarcador aislado de la enfermedad [50,51].

Por otro lado, los estudios intervencionales, especialmente los basados en TMF, muestran mayor coherencia con este aspecto. En este caso sí se reportaron aumentos de la diversidad microbiana asociada a la intervención, junto con una mejora en escalas cognitivas de los pacientes trasplantados, mientras que en el grupo control no se mostró esta evolución favorable [45,46].

Es importante tener en cuenta que los resultados se obtuvieron en un contexto clínico específico y con tamaños muestrales reducidos, pero a pesar de ello aportan evidencias relevantes acerca de la función que desempeña la diversidad microbiana y cómo su restauración a través de intervenciones dirigidas puede favorecer mejoras cognitivas [45,46]. A pesar de las limitaciones de las intervenciones los resultados son consistentes con observaciones realizadas en otros modelos de intervención microbiana, donde la restauración parcial de la diversidad se asocia con mejoras funcionales, sin implicar necesariamente una reversión completa del proceso neurodegenerativo [50].

4.3 Relación entre microbiota, biomarcadores y cambios inducidos por intervención.

Los estudios de tipo observacional describieron relaciones concretas entre perfiles microbianos y biomarcadores típicos de la EA, tanto centrales como periféricos. Estas asociaciones plantean la idea de que las variaciones microbianas podrían estar relacionadas con mecanismos fisiopatológicos clave para el desarrollo de la EA, pero sin establecer causalidad [31-35].

De forma análoga, en otras enfermedades neurodegenerativas se han descrito asociaciones entre MI y biomarcadores de neuroinflamación, agregación proteica y disfunción sináptica, apoyando la existencia de vías comunes de comunicación a lo largo del eje microbiota–intestino–cerebro [50,51].

Asimismo, los estudios intervencionales corroboran de manera indirecta, pero relevante, estas asociaciones. Los estudios con intervención probiótica reportaron un aumento de los niveles de BDNF en los grupos tratados, asociado con mejoras en las pruebas cognitivas y funcionales, resultados que apoyan la implicación del eje microbiota-intestino-cerebro en las patologías neurodegenerativas [43,44]. En el contexto de las intervenciones en el estilo de vida se observó una mejora del cociente plasmático A β 42/40 acompañado de cambios en la MI en el grupo intervenido, además se reportó una mejora dependiente del grado de adherencia a la intervención [48].

Resultados comparables se han descrito en intervenciones dietéticas aplicadas a la enfermedad de Parkinson, donde los cambios en biomarcadores y parámetros inflamatorios coexisten con la modulación de la microbiota, sin poder atribuirse dichos efectos exclusivamente a esta debido al carácter multifactorial de las intervenciones [53].

4.4 Alteraciones funcionales y metabolómicas: coherencia entre observación e intervención.

Los resultados reportados por los estudios observacionales dirigidos al análisis funcional de la microbiota describen anomalías en el perfil metabolómico fecal y sérico en el contexto de deterioro cognitivo y patología cerebral. Estas alteraciones se asocian con cambios en metabolitos microbianos y también en rutas metabólicas asociadas con inflamación, metabolismo energético y señalización neuroendocrina, poniendo de manifiesto la implicación no solo de la MI en la EA, sino también de su actividad metabólica [36-39].

Este predominio de alteraciones funcionales y metabolómicas frente a cambios puramente taxonómicos es consistente con revisiones que analizan la disbiosis intestinal en enfermedades neurodegenerativas, donde se propone que metabolitos microbianos como los AGCC, los ácidos biliares y otros compuestos proinflamatorios desempeñan un papel clave en la neuroinflamación y la progresión de la enfermedad [49,53].

En este caso, los estudios observacionales también se ven reforzados por los estudios intervencionales, especialmente por aquellos con un enfoque de intervención dietética. En el ensayo dietético cruzado, las intervenciones provocaron cambios tanto a nivel del microbioma como del metaboloma, viéndose afectadas rutas metabólicas concretas como el metabolismo de los lípidos, los ácidos biliares y los carbohidratos [47]. A pesar de que el análisis de la cognición no era el objetivo primario de este estudio, se describieron asociaciones entre metabolitos microbianos y el estado cognitivo, aportando evidencias de peso acerca de la relevancia de los cambios funcionales previamente descritos en los estudios observacionales [47].

4.5 Síntesis crítica y límites de la corroboración entre ambos enfoques.

La integración de los resultados de ambos tipos de estudios muestra una coherencia global a la hora de considerar la MI como un modulador del eje intestino-cerebro en la EA.

Por una parte, los estudios observacionales sientan las bases de posibles asociaciones entre disbiosis, alteraciones metabólicas y deterioro cognitivo, mientras que los estudios intervencionales respaldan estas asociaciones a través de la modulación de la microbiota que puede acompañarse de cambios clínicos y neurológicos [22-42].

Este modelo interpretativo es consistente con la literatura existente en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, donde la disbiosis intestinal se considera un modulador de procesos inflamatorios y metabólicos, más que un desencadenante primario de la patología [50,51].

Ahora bien, la evidencia disponible no permite afirmar que la disbiosis intestinal sea una causa primaria de la EA, así como tampoco permite identificar firmas microbianas universales. Los resultados deben de ser interpretados con cautela debido a las limitaciones metodológicas, el bajo número de ensayos clínicos, los tamaños muestrales relativamente pequeños y la heterogeneidad de las intervenciones. Aun así, los estudios intervencionales corroboran parcialmente las asociaciones descritas en los estudios de carácter observacional, respaldando el papel modulador de la MI, todo esto sin establecer relaciones causales definitivas ni asumir su uso como diana terapéutica [43-48].

5. Alineación con los objetivos de desarrollo sostenible (ODS)

Bajo el marco de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, los resultados de esta revisión bibliográfica se alinean especialmente con el ODS 3, dirigido a promover un estilo de vida sano y mejorar el bienestar de la población a nivel global. Uno de los principales retos sanitarios de la actualidad es la EA, agravada por el envejecimiento poblacional, que supone un impacto directo sobre la calidad de vida de quienes la padecen y sus cuidadores. La mejora del conocimiento sobre los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad, como aquellos relacionados con la MI, contribuye a un mejor entendimiento de la patología y se enmarca en los objetivos de promoción de la salud y el bienestar. Este trabajo también se relaciona con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 10 (ODS 10), ya que las enfermedades neurodegenerativas afectan de manera desproporcionada a poblaciones envejecidas y en riesgo de exclusión, generando importantes desigualdades a nivel social, económico y sanitario.

CONCLUSIONES

- La evidencia revisada indica que la MI se encuentra alterada en la EA y en el MCI, y que estas alteraciones pueden aparecer en fases tempranas, incluso antes de la manifestación clínica.
- No es posible definir una firma microbiana única asociada a la EA, ya que los cambios observados varían entre estudios y poblaciones, lo que sugiere una elevada influencia de factores externos y metodológicos.

- A pesar de la heterogeneidad, se observa de forma recurrente una alteración funcional de la microbiota, caracterizada por un perfil más proinflamatorio y una menor capacidad metabólica beneficiosa para el mantenimiento de la función cerebral.
- Las asociaciones descritas entre MI, metabolitos microbianos y biomarcadores centrales y periféricos de la EA apoyan la implicación del eje microbiota–intestino–cerebro en los procesos fisiopatológicos de la enfermedad, sin permitir establecer una relación causal directa.
- Los estudios intervencionales muestran que la MI es un sistema dinámico y modulable, y que su modificación puede acompañarse de mejoras cognitivas y biológicas, especialmente en estadios tempranos del deterioro cognitivo.
- La limitada cantidad de ensayos clínicos, junto con su heterogeneidad y reducido tamaño muestral, impide considerar actualmente la MI como una diana terapéutica consolidada en la EA.
- En conjunto, los resultados apoyan un modelo multifactorial de la EA, en el que la MI actúa como un modulador relevante del eje intestino–cerebro, más que como un factor causal único.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang, S., Jiang, Y., Yang, A., Meng, F., & Zhang, J. (2024). The Expanding Burden of Neurodegenerative Diseases: An Unmet Medical and Social Need. *Aging and disease*, 16(5), 2937–2952. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1071>
2. Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Ferrer-Cascales, R., & Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (2022). Predicting Alzheimer's disease with practice effects, APOE genotype and brain metabolism. *Neurobiology of aging*, 112, 111–121. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.011>
3. Tay, L. X., Ong, S. C., Tay, L. J., Ng, T., & Parumasivam, T. (2024). Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Value in health regional issues*, 40, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2023.09.008>

4. Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
5. Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., Nixon, R. A., & Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
6. Grabher B. J. (2018). Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. *Journal of nuclear medicine technology*, 46(4), 335–340. <https://doi.org/10.2967/jnmt.118.218057>
7. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11245. <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
8. Manos J. (2022). The human microbiome in disease and pathology. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 130(12), 690–705. <https://doi.org/10.1111/apm.13225>.
9. Hou, K., Wu, Z. X., Chen, X. Y., Wang, J. Q., Zhang, D., Xiao, C., Zhu, D., Koya, J. B., Wei, L., Li, J., & Chen, Z. S. (2022). Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
10. Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 76(3), 473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
11. Alcazar, C. G., Paes, V. M., Shao, Y., Oesser, C., Miltz, A., Lawley, T. D., Brocklehurst, P., Rodger, A., & Field, N. (2022). The association between early-life gut microbiota and childhood respiratory diseases: a systematic review. *The Lancet. Microbe*, 3(11), e867–e880. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00184-7](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00184-7)
12. Van Hul, M., Cani, P. D., Petitfils, C., De Vos, W. M., Tilg, H., & El-Omar, E. M. (2024). What defines a healthy gut microbiome?. *Gut*, 73(11), 1893–1908. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333378>.
13. Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann, J. R., Szajewska, H., & Vinderola, G.

- (2021). The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 18(9), 649–667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
14. Heravi, F. S., Naseri, K., & Hu, H. (2023). Gut Microbiota Composition in Patients with Neurodegenerative Disorders (Parkinson's and Alzheimer's) and Healthy Controls: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(20), 4365. <https://doi.org/10.3390/nu15204365>.
 15. Longo, S., Rizza, S., & Federici, M. (2023). Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta diabetologica*, 60(8), 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>
 16. Asadi, A., Shadab Mehr, N., Mohamadi, M. H., Shokri, F., Heidary, M., Sadeghifard, N., & Khoshnood, S. (2022). Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *Journal of clinical laboratory analysis*, 36(5), e24420. <https://doi.org/10.1002/jcla.24420>
 17. Kim, S., & Jazwinski, S. M. (2018). The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 64(6), 513–520. <https://doi.org/10.1159/000490615>
 18. Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., & Burokas, A. (2020). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?. *Nutrients*, 13(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
 19. Zhou, X. P., Sun, L. B., Liu, W. H., Zhu, W. M., Li, L. C., Song, X. Y., Xing, J. P., & Gao, S. H. (2025). The complex relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing research reviews*, 104, 102637. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102637>
 20. Zhang, T., Gao, G., Kwok, L. Y., & Sun, Z. (2023). Gut microbiome-targeted therapies for Alzheimer's disease. *Gut microbes*, 15(2), 2271613. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2271613>
 21. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71

22. Lv, D., Lin, X., Zhang, X., & Shen, Q. (2025). Impact of 16S rRNA on Intestinal Flora Alterations and Early Diagnosis in Early Alzheimer's Disease Patients. *Actas españolas de psiquiatria*, 53(2), 208–221. <https://doi.org/10.62641/aep.v53i2.1682>
23. Kaiyrlkyzy, A., Kozhakhmetov, S., Babenko, D., Zholdasbekova, G., Alzhanova, D., Olzhayev, F., Baibulatova, A., Kushugulova, A. R., & Askarova, S. (2022). Study of gut microbiota alterations in Alzheimer's dementia patients from Kazakhstan. *Scientific reports*, 12(1), 15115. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19393-0>
24. Jung, J. H., Kim, G., Byun, M. S., Lee, J. H., Yi, D., Park, H., Lee, D. Y., & KBASE Research Group (2022). Gut microbiome alterations in preclinical Alzheimer's disease. *PloS one*, 17(11), e0278276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278276>
25. Fan, K. C., Lin, C. C., Chiu, Y. L., Koh, S. H., Liu, Y. C., & Chuang, Y. F. (2025). Compositional and functional gut microbiota alterations in mild cognitive impairment: links to Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's research & therapy*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01769-9>
26. Lwere, K., Muwonge, H., Sendagire, H., Sajatovic, M., Williams, S. M., Gumukiriza-Onoria, J. L., Buwembo, D., Buwembo, W., Nassanga, R., Nakimbugwe, R., Nazziwa, A., Munabi, I. G., Nakasujja, N., & Kaddumukasa, M. (2025). Characterization of the gut microbiome in Alzheimer disease and mild cognitive impairment among older adults in Uganda: A case-control study. *Medicine*, 104(16), e42100. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000042100>
27. Sepúlveda-Rivera, V., Olivieri-Henry, G., Morales-González, H., Ruiz-Adames, J., Herrero-Rivera, C., Rentas-Echeverría, A., Cardona-Berdecia, V., Soler-Llompert, C., Sala-Morales, A. C., Pérez-Montero, G., Blanco-Ruiz, E., & Godoy-Vitorino, F. (2025). Gut microbiota distinguishes aging hispanics with Alzheimer's disease: associations with cognitive impairment and severity. *Scientific reports*, 15(1), 28505. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-13262-2>
28. Wanapaisan, P., Chuansangam, M., Nopnipa, S., Mathuranyanon, R., Nonthabenjawan, N., Ngamsombat, C., Thientunyakit, T., & Muangpaisan,

- W. (2022). Association between Gut Microbiota with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Thai Population. *Neurodegenerative diseases*, 22(2), 43–54. <https://doi.org/10.1159/000526947>
29. Kim, E. J., Kim, J. S., Park, S. E., Seo, S. H., Cho, K. M., Kwon, S. J., Lee, M. H., Kim, J. H., & Son, H. S. (2023). Association between Mild Cognitive Impairment and Gut Microbiota in Elderly Korean Patients. *Journal of microbiology and biotechnology*, 33(10), 1376–1383. <https://doi.org/10.4014/jmb.2305.05009>
30. Liu, G. S., Song, Y., Yan, J. S., Chai, Y. J., Zhao, Y. F., & Ma, H. (2025). Identification of enterotype for patients with Alzheimer's disease. *Journal of translational medicine*, 23(1), 299. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06343-3>
31. Kojima, N., Osuka, Y., Sasai, H., Shinkai, S., Ishii, K., Kohda, N., Kobayashi, Y., & Kim, H. (2025). Lower Firmicutes abundance in gut microbiota associated with amyloid- β positivity in older adults in Japan as assessed by positron emission tomography. *PloS one*, 20(10), e0332801. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0332801>
32. Kang, J. W., Khatib, L. A., Heston, M. B., Dilmore, A. H., Labus, J. S., Deming, Y., Schimmel, L., Blach, C., McDonald, D., Gonzalez, A., Bryant, M., Ulland, T. K., Johnson, S. C., Asthana, S., Carlsson, C. M., Chin, N. A., Blennow, K., Zetterberg, H., Rey, F. E., Alzheimer Gut Microbiome Project Consortium, ... Bendlin, B. B. (2025). Gut microbiome compositional and functional features associate with Alzheimer's disease pathology. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 21(7), e70417. <https://doi.org/10.1002/alz.70417>
33. Quattrini, G., Gatti, E., Peretti, D. E., Aiello, M., Chevalier, C., Lathuiliere, A., Park, R., Pievani, M., Salvatore, M., Scheffler, M., Cattaneo, A., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Marizzoni, M. (2025). [^{18}F]flutemetamol uptake in the colon of a memory clinic population and its association with brain amyloidosis and the gut microbiota profile: an exploratory study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 52(12), 4591–4603. <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07299-8>

34. Pils, M., Dybala, A., Schaffrath, A., Rehn, F., Kutzsche, J., Blömeke, L., Tusche, M., Özdüzenciler, P., Bujnicki, T., Kraemer-Schulien, V., Gramespacher, H., Schmieschek, M. H. T., Barbe, M. T., Onur, O. A., Fink, G. R., Tamgüney, G., Bannach, O., & Willbold, D. (2024). Elevated A β aggregates in feces from Alzheimer's disease patients: a proof-of-concept study. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01597-3>
35. Wadop, Y. N., Bernal, R., Njamnshi, W. Y., Satizabal, C. L., Beiser, A., Ruiz, A., Njamnshi, A. K., Vasan, R. S., Seshadri, S., Himali, J. J., & Fongang, B. (2025). Altered gut microbiota mediates the association between APOE genotype and amyloid- β accumulation in middle-aged adults. *Journal of neurology*, 272(10), 670. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13412-6>
36. Xi, J., Ding, D., Zhu, H., Wang, R., Su, F., Wu, W., Xiao, Z., Liang, X., Zhao, Q., Hong, Z., Fu, H., & Xiao, Q. (2021). Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome. *BMC microbiology*, 21(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02286-z>
37. Neuffer, J., González-Domínguez, R., Lefèvre-Arbogast, S., Low, D. Y., Driollet, B., Helmer, C., Du Preez, A., de Lucia, C., Ruigrok, S. R., Altendorfer, B., Aigner, L., Lucassen, P. J., Korosi, A., Thuret, S., Manach, C., Pallàs, M., Urpi-Sardà, M., Sánchez-Pla, A., Andres-Lacueva, C., & Samieri, C. (2022). Exploration of the Gut-Brain Axis through Metabolomics Identifies Serum Propionic Acid Associated with Higher Cognitive Decline in Older Persons. *Nutrients*, 14(21), 4688. <https://doi.org/10.3390/nu14214688>
38. Christopher, C. J., Morgan, K. H., Tolleson, C. M., Trudell, R., Fernandez-Romero, R., Rice, L., Abiodun, B. A., Vickery, Z., Jones, K. A., Woodall, B. M., Nagy, C., Mieczkowski, P. A., Bowen, G., Campagna, S. R., & Ellis, J. C. (2025). Specific Bacterial Taxa and Their Metabolite, DHPS, May Be Linked to Gut Dyshomeostasis in Patients with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nutrients*, 17(9), 1597. <https://doi.org/10.3390/nu17091597>
39. Kijpaisalratana, N., Phuah, C. L., Ament, Z., Bhavé, V. M., Garcia-Guarniz, A. L., Duskin, J., Couch, C. A., Irvin, M. R., Kimberly, W. T., Alzheimer's

- Disease Neuroimaging Initiative, & Alzheimer Disease Metabolomics Consortium (2025). White matter hyperintensity severity modifies gut metabolite association with cognitive outcomes. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 12(4), 100086. <https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100086>
40. Meng, L., Jin, H., Yulug, B., Altay, O., Li, X., Hanoglu, L., Cankaya, S., Coskun, E., Idil, E., Nogaylar, R., Ozsimsek, A., Shoaie, S., Turkez, H., Nielsen, J., Zhang, C., Borén, J., Uhlén, M., & Mardinoglu, A. (2024). Multi-omics analysis reveals the key factors involved in the severity of the Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 213. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01578-6>
 41. Zhao, H., Zhou, X., Song, Y., Zhao, W., Sun, Z., Zhu, J., & Yu, Y. (2025). Multi-omics analyses identify gut microbiota-fecal metabolites-brain-cognition pathways in the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's research & therapy*, 17(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01683-0>
 42. Lin, Y., Shi, X., Mu, J., Ren, H., Jiang, X., Zhu, L., Cai, X., Lian, C., Pei, Z., Zhang, Y., Wang, C., Hou, G., Lin, L., Nie, C., Song, C., Gao, S., Zhao, L., Wang, J., Jiang, X., Wang, J., ... Guo, Y. (2025). Uncovering stage-specific neural and molecular progression in Alzheimer's disease: Implications for early screening. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 21(5), e70182. <https://doi.org/10.1002/alz.70182>
 43. Asaoka, D., Xiao, J., Takeda, T., Yanagisawa, N., Yamazaki, T., Matsubara, Y., Sugiyama, H., Endo, N., Higa, M., Kasanuki, K., Ichimiya, Y., Koido, S., Ohno, K., Bernier, F., Katsumata, N., Nagahara, A., Arai, H., Ohkusa, T., & Sato, N. (2022). Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 88(1), 75–95. <https://doi.org/10.3233/JAD-220148>
 44. Fei, Y., Wang, R., Lu, J., Peng, S., Yang, S., Wang, Y., Zheng, K., Li, R., Lin, L., & Li, M. (2023). Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 51, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2023.03.006>

45. Park, S. H., Lee, J. H., Kim, J. S., Kim, T. J., Shin, J., Im, J. H., Cha, B., Lee, S., Kwon, K. S., Shin, Y. W., Ko, S. B., & Choi, S. H. (2022). Fecal microbiota transplantation can improve cognition in patients with cognitive decline and *Clostridioides difficile* infection. *Aging*, 14(16), 6449–6466. <https://doi.org/10.18632/aging.204230>
46. Park, S. H., Lee, J. H., Shin, J., Kim, J. S., Cha, B., Lee, S., Kwon, K. S., Shin, Y. W., & Choi, S. H. (2021). Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Current medical research and opinion*, 37(10), 1739–1744. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1957807>
47. Dilmore, A. H., Martino, C., Neth, B. J., West, K. A., Zemlin, J., Rahman, G., Panitchpakdi, M., Meehan, M. J., Weldon, K. C., Blach, C., Schimmel, L., Kaddurah-Daouk, R., Dorrestein, P. C., Knight, R., Craft, S., & Alzheimer's Gut Microbiome Project Consortium (2023). Effects of a ketogenic and low-fat diet on the human metabolome, microbiome, and foodome in adults at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(11), 4805–4816. <https://doi.org/10.1002/alz.13007>
48. Ornish, D., Madison, C., Kivipelto, M., Kemp, C., McCulloch, C. E., Galasko, D., Artz, J., Rentz, D., Lin, J., Norman, K., Ornish, A., Tranter, S., DeLamar, N., Wingers, N., Richling, C., Kaddurah-Daouk, R., Knight, R., McDonald, D., Patel, L., Verdin, E., ... Arnold, S. E. (2024). Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimer's research & therapy*, 16(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01482-z>
49. Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., & Zhang, H. L. (2020). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Molecular neurobiology*, 57(12), 5026–5043. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
50. Hirayama, M., & Ohno, K. (2021). Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of nutrition & metabolism*, 77 Suppl 2, 28–35. <https://doi.org/10.1159/000518147>

51. Salim, S., Ahmad, F., Banu, A., & Mohammad, F. (2023). Gut microbiome and Parkinson's disease: Perspective on pathogenesis and treatment. *Journal of advanced research*, 50, 83–105. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.10.013>
52. Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
53. Ayten, Ş., & Bilici, S. (2024). Modulation of Gut Microbiota Through Dietary Intervention in Neuroinflammation and Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Current nutrition reports*, 13(2), 82–96. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00539-7>

ANEXO I: Hallazgos principales de los estudios observacionales incluidos

En este anexo se resumen las principales características metodológicas y resultados relevantes de los estudios observacionales incluidos en la revisión.

Tabla 1. Hallazgos principales de los estudios observacionales incluidos. Elaboración propia. Apoyo en herramienta de inteligencia artificial para la organización y redacción del contenido (ChatGPT, OpenAI).

Estudio (nombre)	Bacterias aumentadas (↑)	Bacterias disminuidas (↓)	Hallazgos principales
Identification of enterotype for patients with Alzheimer's disease	<i>Escherichia-Shigella</i> (en un enterotipo), <i>Butyrivibrio</i> , <i>Parabacteroides</i> (en otro enterotipo)	<i>Akkermansia</i> (ausente en el enterotipo ET-E en EA)	Se identifican distintos enterotipos en pacientes con EA, asociados a diferencias en la composición microbiana y en la gravedad clínica.
Association between Mild Cognitive Impairment and Gut Microbiota in Elderly Korean Patients	<i>Bacteroides</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Akkermansia</i>	Se observan diferencias en la abundancia relativa de algunos géneros entre MCI y controles, sin cambios significativos en la diversidad global.
Association between Gut Microbiota with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease in a Thai Population	<i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Holdemanella</i> , <i>Romboutsia</i>	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Agathobacter</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Fusicatenibacter</i>	La composición de la microbiota se asocia al diagnóstico clínico (MCI y EA) y a cambios estructurales cerebrales evaluados por neuroimagen.
Gut microbiota distinguishes aging Hispanics with Alzheimer's disease: associations with cognitive impairment and severity	<i>Eggerthella</i> , <i>Lachnospiraceae</i> (especialmente en portadores APOE ε4)	<i>Faecalibacterium</i> , <i>Bacteroides</i> (mayor abundancia en controles)	Se describen diferencias taxonómicas asociadas a EA y a la gravedad del deterioro cognitivo, moduladas por el genotipo APOE.
Characterization of the gut microbiome in Alzheimer disease and mild cognitive impairment among older adults in Uganda	<i>Hafnia-Obesumbacterium</i> , <i>Dickeya</i>	<i>Novosphingobium</i> , <i>Staphylococcus</i>	Se identifican perfiles microbianos diferenciados entre controles, MCI y EA, con menor diversidad microbiana en EA.
Compositional and functional gut microbiota alterations in mild cognitive impairment: links to Alzheimer's disease pathology	Determinadas especies de <i>Bacteroides</i> y <i>Ruminococcus</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i> (asociada a menor carga amiloide cuando está presente)	Se describen asociaciones especie-específicas entre la microbiota intestinal y biomarcadores de la EA.
Study of gut microbiota alterations in Alzheimer's dementia patients from Kazakhstan	<i>Prevotella</i> , <i>Christensenellaceae</i> R-7 group, <i>Akkermansia</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i>	Se observan alteraciones composicionales en pacientes con EA y correlaciones con marcadores bioquímicos e inflamatorios.

Gut microbiome alterations in preclinical Alzheimer's disease	<i>Megamonas, Serratia, Leptotrichia, Clostridium (Clostridiaceae)</i>	<i>Enterococcus, Mitsuokella, Victivallis</i>	Se identifican cambios en la microbiota en sujetos cognitivamente sanos con depósito cerebral de β -amiloide.
Impact of 16S rRNA on Intestinal Flora Alterations and Early Diagnosis in Early Alzheimer's Disease Patients	<i>Bryantella, Gemmiger, Desulfovibrio, Collinsella, Odoribacter</i>	No especificado de forma consistente por un único género	Se describen perfiles microbianos diferenciados entre EA temprano, EA tardío y controles, con capacidad discriminativa diagnóstica.
Altered gut microbiota mediates the association between APOE genotype and amyloid- β accumulation in middle-aged adults	<i>Alistipes, Bacteroides, Barnesiella</i>	<i>Faecalibacterium, Ruminococcus, Butyricoccus, Clostridium, Christensenellaceae</i>	Se observan asociaciones entre composición de la microbiota intestinal y carga cerebral de A β , especialmente en portadores de APOE ϵ 4. Determinados taxones median parcialmente la relación entre genotipo APOE ϵ 4 y depósito amiloide.
Elevated A β aggregates in feces from Alzheimer's disease patients: a proof-of-concept study	Aumento de agregados de A β en heces	No evaluado	Se detectan concentraciones más elevadas de agregados de A β en muestras fecales de pacientes con EA frente a controles, sugiriendo su posible utilidad como biomarcador no invasivo.
[18F] flutemetamol uptake in the colon of a memory clinic population and its association with brain amyloidosis and the gut microbiota profile: an exploratory study	<i>UC5-1-2E3</i> (mayor abundancia asociada a mayor captación colónica)	Grupo <i>Eubacterium hallii</i> ; menor equidad microbiana (Pielou's evenness)	Los sujetos con amiloidosis cerebral presentan mayor captación colónica del trazador amiloide y un perfil de microbiota intestinal alterado en comparación con sujetos amiloide negativos.
Gut microbiome compositional and functional features associate with Alzheimer's disease pathology	Diversos taxones variables según diagnóstico y estado amiloide; co-ocurrencia diferencial de microbiota	Diversos taxones variables según diagnóstico y estado amiloide	La composición y función del microbioma intestinal difieren entre individuos con demencia por EA y sujetos cognitivamente no afectados, y se asocian con biomarcadores de EA en LCR.
Lower Firmicutes abundance in gut microbiota associated with amyloid- β positivity in older adults in Japan as assessed by positron emission tomography	—	Menor abundancia relativa de <i>Firmicutes</i> (a nivel de filo)	Una menor abundancia de <i>Firmicutes</i> se asocia con mayor probabilidad de positividad amiloide cerebral evaluada mediante PET en adultos mayores japoneses.

Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome	<i>Agathobacter</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Coprococcus_1</i> , <i>Ruminococcaceae_UCG-007</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Parvimonas</i> , <i>Cloacibacillus</i> , <i>Solobacterium</i> , <i>Pseudomonas</i> ; varios metabolitos fecales específicos	<i>Tyzzarella</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> ; varios metabolitos fecales	La enfermedad de Alzheimer se asocia a una alteración específica de la microbiota intestinal y del metaboloma fecal, observándose correlaciones entre taxones bacterianos, metabolitos fecales y marcadores inflamatorios periféricos.
Exploration of the Gut–Brain Axis through Metabolomics Identifies Serum Propionic Acid Associated with Higher Cognitive Decline in Older Persons	Ácido propiónico sérico	—	Niveles séricos elevados de ácido propiónico se asocian con un mayor deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento en personas mayores sin demencia al inicio del estudio.
Specific Bacterial Taxa and Their Metabolite, DHPS, May Be Linked to Gut Dyshomeostasis in Patients with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Amyotrophic Lateral Sclerosis	<i>Eubacterium</i> , <i>Desulfovibrio</i> ; determinados taxones de la clase <i>Clostridia</i>	DHPS (2,3- dihydroxypropane-1- sulfonate)	Se observa una dishomeostasis intestinal caracterizada por la disminución del metabolito microbiano DHPS y el aumento de bacterias implicadas en su metabolismo en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, incluido el Alzheimer.
White matter hyperintensity severity modifies gut metabolite association with cognitive outcomes	Ácido glicodeoxicólico (GDCA)	—	Niveles elevados de GDCA se asocian con peor rendimiento cognitivo; la relación entre este metabolito y la cognición varía en función de la gravedad de las hiperintensidades de sustancia blanca.
Uncovering stage-specific neural and molecular progression in Alzheimer's disease: Implications for early screening	Alteraciones específicas por estadio: cambios neurofisiológicos detectados por EEG en deterioro cognitivo subjetivo; alteraciones en rutas metabolómicas; cambios en composición y funciones de la microbiota en MCI; alteraciones multisistémicas en AD	—	Se identifican diferencias dependientes del estadio a nivel neurofisiológico, metabolómico y metagenómico a lo largo de la evolución SCD–MCI–EA. Los modelos multimodales permiten discriminar entre estadios con alta precisión.

Multi-omics analyses identify gut microbiota–fecal metabolites–brain–cognition pathways in the Alzheimer’s disease continuum	<i>Staphylococcus</i> , <i>Bacillus</i> ; aumento progresivo de múltiples metabolitos fecales (incluidos ácidos grasos y ácidos biliares); aumento progresivo de atrofia de sustancia gris y daño microestructural de sustancia blanca	<i>Anaerostipes</i>	Se observan cambios progresivos en la microbiota intestinal, el metaboloma fecal, la estructura cerebral y la cognición desde controles hasta MCI y EA, con asociaciones significativas entre estos dominios.
Multi-omics analysis reveals the key factors involved in the severity of the Alzheimer’s disease	NEFL, GFAP, NID2 (proteínas plasmáticas); glutamato, homovanillato y otros metabolitos plasmáticos; <i>Paraprevotella clara</i> (microbiota intestinal)	SKAP1, SF3B4, CALCOCO1 (proteínas plasmáticas); múltiples fosfolípidos y aminoácidos	La gravedad clínica del Alzheimer se asocia a perfiles diferenciados de proteínas plasmáticas, metabolitos y microbiota intestinal, identificándose conjuntos de variables que discriminan distintos niveles de severidad cognitiva.

Abreviaturas:

EA: Enfermedad de Alzheimer
MCI: Deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*)
SCD: Deterioro cognitivo subjetivo (*Subjective Cognitive Decline*)
AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
A β : β -amiloide
A β 42/A β 40: Isoformas del péptido β -amiloide

p-tau: Tau fosforilada
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
CRP: Proteína C reactiva
LPS: Lipopolisacáridos
EEG: Electroencefalograma
PET: Tomografía por emisión de positrones

RM: Resonancia magnética
16S rRNA: ARN ribosómico 16S
DHPS: 2,3-dihidroxipropano-1-sulfato
GDCA: Ácido glicodesoxicólico
APOE ϵ 4: Alelo ϵ 4 del gen de la apolipoproteína E4

ANEXO II: Hallazgos principales de los estudios intervencionales

Tabla 2. Hallazgos principales de los estudios intervencionales incluidos. Elaboración propia. Apoyo en herramienta de inteligencia artificial para la organización y redacción del contenido (ChatGPT, OpenAI).

Estudio (nombre)	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Intervención	Cambios en microbiota / metabolitos (↑ / ↓)	Hallazgos principales
Effect of Probiotic <i>Bifidobacterium breve</i> in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	n = 115 (55 probiótico / 60 placebo)	<i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (2×10^{10} UFC/día) durante 24 semanas	No se observaron cambios globales relevantes en la composición de la microbiota intestinal	Mejora en subescalas cognitivas (orientación en ADAS-Jcog y MMSE) y atenuación de la progresión de la atrofia cerebral en regiones temporales mediales
Probiotic Intervention Benefits Multiple Neural Behaviors in Older Adults with Mild Cognitive Impairment	Ensayo clínico piloto aleatorizado, controlado con placebo	n = 42 (21 probiótico / 21 placebo)	Cóctel probiótico multiespecie y multicepa: (<i>Lactobacillus plantarum</i> BioF-228, <i>Lactococcus lactis</i> BioF- 224, <i>Bifidobacterium lactis</i> CP-9, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Bv-77, <i>Lacto- bacillus johnsonii</i> MH-68, <i>Lactobacillus paracasei</i> MP137, <i>Lactobacillus salivarius</i> AP-32, <i>Lactobacillus acidophilus</i> TYCA06, <i>Lactococcus lactis</i> LY-66, <i>Bifidobacterium lactis</i> HNO19, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HNO01, <i>Lactobacillus paracasei</i> GL-156, <i>Bifidobacterium animalis</i> BB-115, <i>Lac- tobacillus casei</i> CS-773, <i>Lactobacillus reuteri</i> TSR332, <i>Lactobacillus fer- mentum</i> TSF331, <i>Bifidobacterium infantis</i> BLI-02, and <i>Lactobacillus plantarum</i> CN2018) ($>2 \times 10^{10}$ UFC/g) durante 12 semanas	↑ <i>Bacteroidota</i> ; ↑ <i>Blautia</i> , <i>Coproccoccus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Anaerostipes</i> ; ↑ diversidad beta	Mejora de la función cognitiva (MMSE, MoCA), aumento de BDNF y mejora de la calidad del sueño

Cognitive Function Improvement After Fecal Microbiota Transplantation in Alzheimer's Dementia Patient: A Case Report	Caso clínico	n = 1	Trasplante de microbiota fecal (FMT)	Cambios en la composición microbiana intestinal; ↑ producción de AGCC	Mejora transitoria de MMSE, MoCA y CDR tras el FMT
Fecal Microbiota Transplantation Can Improve Cognition in Patients with Cognitive Decline and <i>Clostridioides difficile</i> Infection	Estudio observacional con grupo control	n = 20 (10 FMT / 10 antibióticos)	Trasplante de microbiota fecal frente a tratamiento antibiótico	↑ <i>Bacteroidetes</i> ; cambios en rutas metabólicas de aminoácidos	Mejora significativa de MMSE y CDR-SB en el grupo FMT
Effects of a Ketogenic and Low-Fat Diet on the Human Metabolome, Microbiome and Food-ome in Adults at Risk for Alzheimer's Disease	Ensayo cruzado controlado	n = 20	Dieta cetogénica modificada vs dieta baja en grasa (6 semanas)	↓ GABA microbiano; ↑ <i>Akkermansia</i> ; cambios en ácidos biliares	Modulación metabólica asociada a perfiles favorables para la función cognitiva
Effects of Intensive Lifestyle Changes on the Progression of Mild Cognitive Impairment or Early Dementia Due to Alzheimer's Disease	Ensayo clínico aleatorizado controlado	n = 51	Intervención intensiva multimodal (dieta, ejercicio, manejo del estrés, apoyo social) durante 20 semanas	↑ diversidad microbiana global	Mejora de ADAS-Cog, CDR y CGIC; enlentecimiento de la progresión clínica

Abreviaturas:

MCI: Deterioro cognitivo leve (*Mild Cognitive Impairment*)
 FMT: Trasplante de microbiota fecal (*Fecal Microbiota Transplantation*)
 AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
 UFC: Unidades formadoras de colonias
 ADAS-Cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale*
 MMSE: *Mini-Mental State Examination*

MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*
 CDR: *Clinical Dementia Rating*
 CDR-SB: *Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes*
 CGIC: *Clinician's Global Impression of Change*
 BDNF: *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
 PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*

GABA: Ácido gamma-aminobutírico
 Aβ: β-amiloide
C. difficile: *Clostridioides difficile*, bacteria patógena intestinal