

GRADO EN PSICOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

“EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON PROBIÓTICOS EN LA COGNICIÓN EN PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE Y OTRAS DEMENCIAS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”

Presentado por: Andrea Zaragoza Soler.

Director/es:

Alejandro Lozano García.

Curso: 2023/2024

Convocatoria: Extraordinaria

RESUMEN DEL TFG

Estudiante:

Andrea Zaragoza Soler

Título del TFG entregado:

Efectos de la suplementación con probióticos en la cognición en personas con deterioro cognitivo leve y otras demencias. Una revisión sistemática.

Resumen del TFG:

Actualmente, el aumento de la esperanza de vida ha provocado un incremento de las enfermedades neurodegenerativas. Esto ha puesto en alerta a la comunidad científica, quien ha dedicado los últimos años a encontrar métodos eficientes que puedan prevenir o reducir los síntomas de estas enfermedades. Entre estos métodos, destaca la utilización de probióticos como estrategia de prevención. Algunas cepas, como el *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, entre otros, han demostrado tener la capacidad de influir positivamente en la función cognitiva de personas con demencia a través de la modulación del eje intestino-cerebro. El daño neuronal que va ligado a las demencias, provoca la aparición de sustancias tóxicas en la flora intestinal, generando neuroinflamación y disbiosis. Los probióticos, al actuar sobre el microbiota, mejoran la barrera protectora, reducen la neuroinflamación y mejoran el sistema inmune, lo a que su vez, mejora los síntomas y la calidad de vida de estos pacientes. Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática para evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en la función cognitiva de personas con demencia, con un enfoque particular en el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), debido a su importancia como fase intermedia y posiblemente reversible entre el envejecimiento normal y la demencia.

Director/a: Alejandro Lozano García

Curso 2023/2024, convocatoria extraordinaria.

1. RESUMEN

Resumen: El aumento de la esperanza de vida ha resultado en un incremento de la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas. Este fenómeno ha resaltado la necesidad de encontrar métodos efectivos para prevenir y tratar estas condiciones incapacitantes. La posible aplicación de los probióticos para mejorar la función cognitiva en personas con demencia ha despertado un gran interés en la comunidad científica. Los probióticos, especialmente ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, han mostrado potencial para influir positivamente en la salud cerebral a través de la modulación del eje intestino-cerebro. Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática para evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en la función cognitiva de personas con demencia, con un enfoque particular en el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), dada su relevancia como fase intermedia y potencialmente reversible entre el envejecimiento normal y la demencia.

Material y métodos: En este estudio se realizó una búsqueda, análisis y selección exhaustiva de artículos científicos en tres bases de datos: PubMed, Web of Science (WOS) y Scopus entre las fechas 26 de diciembre de 2023 y 10 de abril de 2024.

Resultados: El total de artículos encontrados fueron 771, de los cuales 295 se eliminaron por estar duplicados. De los 476 restantes, se leyeron 44 a texto completo, excluyéndose 24 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Finalmente, 20 artículos que cumplían con los criterios de elegibilidad y exclusión fueron los incluidos en la revisión.

Conclusión: Los estudios revisados muestran que los probióticos pueden mejorar significativamente la función cognitiva en individuos con deterioro cognitivo leve (DCL) y personas cognitivamente sanas, sugiriendo una mayor efectividad en las etapas iniciales del deterioro. En etapas más avanzadas de demencia, como el Alzheimer y el Parkinson, los efectos de los probióticos son más modestos o nulos debido a la mayor degeneración neuronal y pérdida de sinapsis.

También se ha observado que los probióticos mejoran la composición del microbiota intestinal, aumentando las bacterias beneficiosas y disminuyendo las perjudiciales. Actúan incrementando la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y reduciendo la inflamación.

Por último, la cepa probiótica más utilizada y efectiva es el *Bifidobacterium breve* A1, seguida de *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Palabras clave: Probióticos, demencia, cognición, *bifidobacterium*, eje intestino-cerebro, microbiota intestinal.

2. ABSTRACT

Abstract: Increased life expectancy has resulted in an increase in the prevalence of neurodegenerative diseases. This phenomenon has highlighted the need to find effective methods to prevent and treat these disabling conditions. The possible application of probiotics to improve cognitive function in people with dementia has aroused great interest in the scientific community. Probiotics, especially certain strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have shown potential to positively influence brain health through modulation of the gut-brain axis. This work aims to conduct a systematic review to evaluate the impact of probiotic supplementation on the cognitive function of people with dementia, with a particular focus on Mild Cognitive Impairment (MCI), given its relevance as an intermediate and potentially reversible phase between normal aging and dementia.

Material and methods: In this study, a search, analysis and selection of scientific articles was carried out in three databases: PubMed, Web of Science (WOS) and Scopus between the dates December 26, 2023, and April 10, 2024.

Results: The total number of articles found was 771, of which 295 were eliminated due to being duplicates. Of the remaining 476, 44 were read in full text, excluding 24 for not meeting the eligibility criteria. Finally, 20 articles that met the eligibility and exclusion criteria were included in the review

Conclusion: The studies reviewed show that probiotics can significantly improve cognitive function in individuals with mild cognitive impairment (MCI), suggesting greater effectiveness in the initial stages of impairment. In more advanced stages of dementia, such as Alzheimer's and Parkinson's, the effects of probiotics are more modest due to greater neuronal degeneration and synapse loss. Additionally, probiotics may also improve cognition in people without cognitive impairment. Probiotics improve the composition of the intestinal microbiota, increasing beneficial bacteria and decreasing harmful bacteria. They work by increasing the production of short-chain fatty acids (SCFAs) and reducing inflammation.

Finally, the most used and effective probiotic strain is *Bifidobacterium breve* A1, followed by *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Keywords: Probiotics, dementia, cognition, bifidobacterium, gut-brain axis, gut microbiota.

INDICE

Resumen y palabras clave.....	5
Listado de abreviaturas.....	9
Índice de figuras.....	10
1. Introducción.....	11
2. La demencia.....	12
2.1 Conceptualización.....	12
2.1.1 Síntomas y factores de riesgo.....	13
2.1.2 Prevalencia.....	15
2.1.3 Impacto en los cuidadores.....	15
2.2 Tipos de demencia.....	16
2.2.1 Enfermedad de Alzheimer.....	16
2.2.2 Demencia vascular.....	17
2.2.3 Demencia frontotemporal.....	17
2.2.4 Enfermedad de Huntignton.....	18
2.2.5 Demencia de Cuerpos de Lewy.....	19
2.2.6 Enfermedad de Parkinson.....	19
3 Neuropatología general de las demencias.....	20
4 Cognición y deterioro cognitivo en las demencias.....	21
4.1 Deterioro cognitivo y sus fases en las demencias.....	21
4.2 Deterioro cognitivo leve (DCL).....	22
4.3 Diferenciación entre DCL y demencia.....	23
5 Tratamiento de las demencias.....	24
5.1 Tratamiento farmacológico.....	24
5.1.1 Inhibidores de colinesterasa (ChEis).....	24
5.1.2 Antagonista del receptor NMDA.....	25
5.1.3 Antipsicóticos y antidepresivos.....	25
5.2 Tratamiento no farmacológico.....	26
5.2.1 Estimulación cognitiva.....	26

5.2.2 Estimulación sensorial.....	27
5.2.3 Terapia ocupacional.....	27
5.2.4 Terapia cognitiva.....	28
5.2.5 Reminiscencia.....	28
5.2.6 Musicoterapia.....	29
5.2.7 Ejercicio y actividad física.....	29
5.2.8 Dieta y nutrición.....	30
6 Microbioma intestinal y su relación con el cerebro.....	31
6.1 Microbiota intestinal.....	31
6.2 Relación entre el microbioma intestinal y el cerebro.....	32
7 Probióticos: definición y mecanismos de acción.....	34
8. Objetivos.....	36
9. Metodología.....	36
9.1 Definición de la pregunta de investigación.....	36
9.2 Criterios de elegibilidad.....	37
9.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	38
10. Resultados.....	39
10.1 Diagrama de flujo.....	39
10.2 Evaluación del riesgo de sesgo.....	40
11. Discusión.....	56
12. Conclusión.....	61
13. Implicaciones para la práctica clínica y futuras líneas de investigación.....	61
14. Limitaciones de los hallazgos.....	62
15. Objetivos de desarrollo sostenible.....	63
16. Bibliografía.....	66

LISTADO DE ABREVIATURAS

DCL: Deterioro Cognitivo Leve.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
WOS: Web Of Science.
EA: Enfermedad de Alzheimer.
DFT: Demencia frontotemporal.
DFTVC: Demencia Frontotemporal variante conductual.
ADI: Federación Internacional de Alzheimer.
APNF: Afasia Progresiva No afluente.
DS: Demencia Semántica.
DCL: Demencia de cuerpos de Lewy.
EP: Enfermedad de Parkinson.
EN: Enfermedades neurodegenerativas.
MI: Microbiota intestinal.
MMSE: Mini examen del estado mental.
SNC: Sistema nervioso central.
SNE: Sistema nervioso entérico.
GABA: Acido gamma-aminobutírico.
ChEiS: Inhibidores de la colinesterasa.
ACV: Accidente cerebrovascular.
ATP: Trifosfato de adenosina
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
GSRs: *Gastrointestinal Symptom Rating Scale*
AGCC: Ácidos grasos de cadena corta
LPS: Lipopolisacárido
IATA: Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases de la demencia: De la etapa presintomática a la demencia severa.....	22
Figura 2. Eje microbiota-intestino-cerebro.....	33
Figura 3. Diagrama de flujo.....	39
Tabla 4. Resultado de la extracción de los estudios incluidos.....	41
Figura 5. Resultados de los estudios centrados en la cognición.....	45
Figura 6. Resultados de la relación de la microbiota y la cognición.....	50
Figura 7. Tabla de probióticos extraídos de los estudios seleccionados.....	54
Figura 8. Probióticos más comunes y su impacto en los estudios.....	55
Tabla 9. Medición del riesgo de sesgo propuesto en el Manual Cochrane.....	56

1. INTRODUCCIÓN.

En los últimos años, gracias a los avances e innovaciones en el ámbito científico y de la salud, así como una mejora en la nutrición y las condiciones socioeconómicas, se ha producido un aumento de la esperanza de vida, especialmente en aquellos países más desarrollados (Gimnson et al., 2018). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022), se prevé que la población mayor de 60 años se duplique entre 2015 y 2050, pasando del 12% al 22%.

La vejez es una etapa en la que la salud mental puede verse afectada. Entre los principales desafíos de la sociedad actual se encuentran las personas con demencia, incluyendo el deterioro cognitivo leve (DCL), condiciones que no solo afectan al pensamiento, la velocidad de procesamiento, la memoria y la capacidad para realizar actividades diarias, sino que también afectan significativamente a la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares y allegados (Bartos et al., 2023).

La demencia, en sus diferentes formas, constituye uno de los mayores desafíos para la salud pública a nivel mundial (López, 2019). Por su lado, el DCL, aunque menos grave, se considera un precursor de la demencia y un indicador importante de intervención temprana (Agahi et al., 2018). Ante esta situación, la ciencia ha estado buscando incansablemente formas de prevenir, reducir o retrasar los síntomas de estas condiciones.

Sin embargo, la posibilidad de encontrar un tratamiento que cure la demencia, a pesar de los numerosos avances científicos, continúa en una etapa preliminar. Los tratamientos farmacológicos, como los inhibidores de colinesterasa o los agonistas del receptor NMDA, se enfocan en mejorar la función cognitiva o en algunos casos de ralentizarla (Folch et al., 2019), pero los resultados muestran que su eficacia es limitada, difiere entre sujetos y puede conllevar efectos secundarios que afecten a la calidad de vida de los pacientes (López, 2019).

Ante esta situación, surge la suplementación con probióticos como una vía prometedora e innovadora de investigación. Los probióticos, conocidos principalmente por sus beneficios para la salud gastrointestinal, son microorganismos vivos que proporcionan beneficios en la salud del huésped cuando se ingieren en las cantidades adecuadas (Akbari, 2016). La conexión entre la microbiota intestinal y la cognición recibe el nombre de eje intestino-cerebro, el cual ha abierto nuevos paradigmas de investigación sobre cómo los cambios en el microbioma intestinal pueden llegar a influir en la salud mental y cognitiva (Ghosh et al., 2024).

La conexión bidireccional entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso central (SNC) es una de las áreas más nuevas de investigación de la neurociencia. Aunque se trata de un campo emergente, principalmente estudiado en animales como los ratones, existe poca literatura

al respecto en modelos humanos. Además, las opiniones y los resultados varían dentro de la comunidad científica, siendo algunos de ellos contradictorios.

Esta revisión sistemática se centra en explorar cómo la toma de probióticos podría ayudar a mejorar la cognición en personas diagnosticadas con diferentes formas de demencia, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington o incluso DCL, como fase preliminar de la demencia. A través del análisis de investigaciones recientes y de la evidencia empírica existente, considerando tanto sus posibles beneficios como las limitaciones inherentes a sus estudios.

Con este estudio no solo se busca aumentar la comprensión general sobre las demencias sino también proporcionar una visión más completa al estudiar y comparar el efecto de los probióticos y su relación con el microbioma intestinal y la cognición en diversas manifestaciones de demencias. Al hacerlo, se pretende superar la limitación observada en gran parte de las investigaciones actuales, principalmente enfocadas en trastornos neurodegenerativos específicos en lugar de adoptar una perspectiva holística e integral. Además, se trata de una investigación centrada únicamente en modelos humanos, ya que la mayoría de las investigaciones existentes se han llevado a cabo en ratones. Por tanto, esta investigación nos aporta información variada sobre las interacciones entre nuestra microbiota y la salud cerebral, abriendo camino a implementar terapias más personalizadas, dinámicas y efectivas que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes con demencia.

2. LA DEMENCIA.

2.1 Conceptualización.

Las demencias son uno de los desafíos de salud pública más importantes de la actualidad. Su incidencia está estrechamente relacionada con el proceso natural de envejecimiento de la población, lo que explica el aumento de su prevalencia debido a su coincidencia con el incremento de la esperanza de vida (Folch et al., 2019).

El concepto de demencia ha ido evolucionando a lo largo de los años, desde finales del siglo XIX hasta principios del siglo XX. Originario del latín, la palabra “demencia” se compone del prefijo “de”, que indica carencia o ausencia, seguido por “mente”, y finalizando con el sufijo “ia”, que sugiere un estado o condición. De este modo, etimológicamente hablando, la demencia describe una condición caracterizada por la pérdida de facultades mentales (Custodio et al., 2018).

La OMS (2020), la define como “un síndrome -generalmente progresivo o crónico- marcado por una disminución en las funciones cognitivas”. Por otro lado, Iribarne et al. (2020)

considera que es “un síndrome clínico que implica déficits cognitivos múltiples y deterioro tanto en la memoria como en otras capacidades cognitivas.” A estas aportaciones, Esparza (2005) añade que “la demencia es una enfermedad que no solo afecta las capacidades mentales, sino que también puede desencadenar cambios en las funciones ejecutivas, lo que podría resultar en afasia, apraxia o agnosia, entre otros problemas”.

En términos generales, la demencia provoca un daño progresivo en los tejidos cerebrales, lo que, a su vez, provoca una disminución de las capacidades cognitivas más allá de lo usualmente asociado con el envejecimiento. Aunque los principales afectados son las personas mayores, no significa que todos a medida que envejezcan deban padecerlo. A pesar de mantener la conciencia intacta, la reducción en la capacidad cognitiva puede ir acompañada, o incluso precedida, por otros síntomas como cambios en el estado de ánimo, regulación emocional, o cambios en el comportamiento o intereses (OMS, 2023).

2.1.1 Síntomas clínicos y factores de riesgo.

Los síntomas de la demencia suelen aparecer gradualmente, empezando por cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento que, a menudo tienden a confundirse con simples despistes u olvidos sin importancia (Jang et al., 2024).

Durante las primeras etapas, se observa una disminución en la capacidad de memoria, tanto a corto como a largo plazo, acompañada progresivamente por una reducción en la habilidad para pensar de forma abstracta y razonar (Reilly & Houghton, 2019). Con el tiempo, se ven afectadas otras capacidades mentales superiores, incluyendo dificultades con el lenguaje (afasia), problemas para realizar movimientos coordinados (apraxia) y la incapacidad para reconocer objetos, personas o sonidos (agnosia), así como cambios significativos en la personalidad (Gitlin et al., 2020). La presentación de estos síntomas y su evolución pueden variar según el tipo específico de demencia.

Sin embargo, según la OMS (2023) existen ciertos aspectos generales que son comunes en la mayoría de las demencias. Estos incluyen:

- **Pérdida de memoria:** Se considera el síntoma principal de la demencia por excelencia. Suele aparecer el primero, sobre todo la dificultad para recordar información recién aprendida.
- **Problemas para realizar actividades cotidianas:** Dificultades para completar tareas diarias, como recordar cómo llegar a un lugar conocido o seguir las indicaciones de una receta.
- **Dificultades en el lenguaje:** Problemas para encontrar las palabras adecuadas, dificultades para nombrar determinados objetos y para participar en una

conversación o unirse a ella. En algunos casos, puede ir acompañado de problemas de escritura.

- **Desorientación en tiempo y espacio:** Incluye pérdida de la noción del tiempo, fechas y estaciones del año, así como cierta desorientación geográfica, incluso en lugares familiares.
- **Juicio pobre o disminuido:** Cambios en el juicio o en la toma de decisiones, como prestar menos atención al aseo personal o actuar de manera imprudente con el dinero.
- **Problemas con el pensamiento abstracto:** Dificultades para lidiar con conceptos complejos, como olvidar para qué sirve un número o tener dificultades para reconocer símbolos y usar herramientas.
- **Perdida de objetos:** Colocar objetos en lugares inusuales, incapacidad de retraer los pasos para encontrarlos y, en algunos casos, acusar a otros de robo.
- **Cambios emocionales y de comportamiento:** Experimentar cambios rápidos del estado de ánimo sin razón aparente, desde la depresión hasta la euforia, irritabilidad, ansiedad y cambios en la personalidad.
- **Apatía:** Perder interés en pasatiempos o actividades previamente disfrutadas, falta de motivación para iniciar algo o ver a amigos.
- **Dificultades visuales y espaciales:** Problemas para leer, juzgar distancias, determinar el color, o incluso dificultad para reconocer la propia imagen en el espejo.

Respecto a los factores de riesgo, es importante considerar una combinación de influencias genéticas, condiciones médicas y aspectos de la vida del paciente. Algunos riesgos son invariables, como la edad (especialmente a partir de los 65 años), el género, los antecedentes familiares o alteraciones genéticas específicas, ya sea en un solo gen o en varios. (Atri, 2019). Por otro lado, también existen factores de riesgo modificables. Entre ellos, la OMS (2023) destaca:

- Presión arterial alta.
- Niveles elevados de glucosa en sangre (como en caso de personas con diabetes).
- Fumar o el consumo excesivo de alcohol.
- Dieta desequilibrada y rica en alimentos procesados, grasas o azúcares.
- Falta de actividad física.
- Aislamiento o retraimiento social.
- Síntomas depresivos u otros trastornos mentales.

Estos elementos aumentan la probabilidad de desarrollar demencia. Entre ellos, debido al motivo de esta revisión, podemos destacar la importancia de la relación entre la dieta y la demencia. Diversos estudios evidencian que la alimentación influye significativamente en las funciones cognitivas, ya que unos hábitos de vida saludables pueden mantener la composición

adecuada de la microbiota. Por ello, es tan importante prestar atención a la alimentación (Atri, 2019).

La OMS (2023) destaca la importancia de abordar estos factores mediante cambios en el estilo de vida y estrategias preventivas para mejorar la salud cerebral a corto y largo plazo.

2.1.2 Prevalencia.

Según la Asociación Internacional de Alzheimer (ADI), en el año 2016, aproximadamente 47 millones de individuos tenían un diagnóstico de demencia, cifra que se espera que aumente a 131 millones para el año 2050 (Prince, 2016). Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023) añade que se registran cerca de diez millones de casos nuevos cada año.

La incidencia de las demencias aumenta con la edad, siendo relativamente baja en personas menores de 65 años y elevándose notablemente en aquellos mayores de 85 años (Custodio et al., 2018).

El Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia, abarcando entre el 60% y el 70% de los casos. Es la séptima causa de defunción más común y una de las principales de dependencia y discapacidad en todo el mundo (OMS, 2023). Le sigue la demencia vascular (DV), la demencia frontotemporal (DFT) y la demencia por cuerpos de Lewy (DCL). Además, es frecuente la aparición de casos mixtos de demencia (Iribarne, 2020).

2.1.3 Impacto en los cuidadores.

No cabe duda de que las enfermedades neurodegenerativas tienen un fuerte impacto, no solo en quienes lo padecen, sino también en sus familiares y cuidadores. Existe un gran desafío en lo que respecta a la sensibilización y comprensión de la demencia, lo que a menudo conduce a la estigmatización y representa un obstáculo para obtener un diagnóstico adecuado y la atención necesaria (García, 2023).

Los síntomas de la demencia pueden llegar a provocar cambios en la dinámica familiar, al recaer sobre los familiares la responsabilidad de encargarse, muchas veces sin formación previa, de las necesidades del individuo afectado por el trastorno. Esto puede tener repercusiones negativas en su bienestar físico y emocional, un tema que ha sido objeto de estudio por numerosos investigadores a lo largo del tiempo (Hernández, 2018).

Un análisis realizado por Timonet-Andreu et al (2013) reveló que los cuidadores pueden presentar problemas de salud mental como depresión, estrés, baja autoeficacia y menor satisfacción personal que las personas que no tienen. Se concluye que el rol de cuidador puede

impactar significativamente tanto en la salud física como mental, aumentando su vulnerabilidad a diversas condiciones médicas.

Por este motivo, en varios países se han establecido ya medidas de respaldo económico destinadas a los encargados del cuidado de individuos con discapacidades, reconociendo la carga que implica asumir estas labores asistenciales (Hernández, 2018).

2.2 TIPOS DE DEMENCIA.

El término demencia engloba diversas condiciones médicas, cada una afectando las funciones cerebrales de manera distinta, pero todas compartiendo el deterioro cognitivo (García, 2023).

Es fundamental comprender que las diferencias entre estos tipos no solo sirven para un diagnóstico preciso, sino también para desarrollar estrategias de tratamiento efectivas y brindar el apoyo adecuado a pacientes y familiares. Algunos de los tipos de demencia más destacados son:

2.2.1 Enfermedad de Alzheimer (EA).

Actualmente, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de demencia y mortalidad a nivel mundial (>70%) y su prevalencia está un aumento constante (OMS, 2023).

Es una condición neurodegenerativa progresiva, que afecta sobre todo a la memoria y al resto de capacidades cognitivas (Lehrer & Rheinstein, 2022). La mayoría de las personas experimentan un inicio tardío de la enfermedad, con una prevalencia que se duplica cada 8 años (Zhang, 2023). El Alzheimer de inicio temprano se diagnostica antes de los 60 años, y por lo general, suele estar precedido por un deterioro cognitivo leve (DCL), donde la memoria y el pensamiento se ven afectados, aunque la persona pueda continuar llevando una vida normal (Scheltens et al., 2021).

Esta enfermedad también suele estar relacionada con varios síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad o la depresión, además de alteraciones de la personalidad. Esto puede deberse tanto a la alteración cerebral fruto del deterioro como por el propio conocimiento del diagnóstico (Lehrer & Rheinstein, 2022).

Entre algunas de las características que diferencian a las personas con EA de aquellas personas sanas se encuentra la acumulación de placas beta amiloides y la formación de ovillos neurofibrilares constituidos por una acumulación de la proteína TAU (Naomi et al., 2021). Al

formarse estos ovillos, la estructura de microtúbulos se desestabiliza, provocando que la proteína TAU deje de cumplir su función. Entre sus funciones se encuentran; prevenir la degeneración celular y la participación en la neurogénesis (creación de nuevas neuronas). Además, también se observa una inflamación cerebral significativa debido a la activación de las células microgliales y una marcada disminución de las conexiones sinápticas y de las neuronas, lo que provoca una reducción del volumen cerebral (Scheltens et al., 2021).

2.2.2 Demencia vascular (DV).

La Demencia Vascular (DV) es otra de las demencias más comunes después del Alzheimer (OMS, 2022). Se caracteriza principalmente por un retraimiento de las facultades cognitivas debido a problemas en el flujo sanguíneo hacia el cerebro (Wang, 2010). Esta condición ocurre cuando se presentan interrupciones o reducciones en el suministro de sangre, oxígeno y nutrientes a ciertas partes del cerebro, generalmente causadas por pequeños infartos o un accidente cerebrovascular (ACV) (Luders, 2012).

A diferencia de otras demencias, que tienden a progresar de forma más uniforme, esta puede avanzar en etapas, con períodos estables seguidos de un declive más pronunciado. Los síntomas varían según qué áreas del cerebro se encuentren afectadas e incluyen dificultades con la planificación, organización, atención y resolución de problemas, así como problemas de memoria (Castro, 2012).

La prevención y el manejo de esta demencia se centran en controlar aquellos factores de riesgo como la presión arterial alta, el colesterol, la diabetes y el tabaquismo para reducir el riesgo de un mayor daño cerebral. Detectar tempranamente y manejar activamente estos factores pueden ayudar notablemente a retrasar o detener la progresión de la enfermedad (Wang, 2010).

Por último, es importante destacar que la demencia vascular puede variar según la ubicación y tipo específico del daño cerebral. Es decir, el deterioro en algunas áreas del cerebro puede provocar problemas con las habilidades ejecutivas, mientras que otras áreas pueden provocar cambios en la personalidad o problemas con el movimiento. El tratamiento de la demencia vascular se enfoca en prevenir y controlar los factores de riesgo, así como en abordar los síntomas cognitivos y conductuales mediante el uso de medicamentos y estrategias adaptadas (Castro, 2012).

2.2.3 Demencia frontotemporal (DFT).

Las Demencia Frontotemporal (DFT) tiene una incidencia de aproximadamente 15 a 22 individuos por cada 100,000 personas, constituyéndose como la principal razón de demencia en

individuos menores de 65 años. Generalmente, los síntomas comienzan a manifestarse más a menudo entre los 50 y 60 años (Lillo, 2016).

Es un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente los lóbulos frontal y temporal del cerebro, ocasionando alteraciones significativas en el lenguaje y conducta de los afectados (Josephs, 2006). Se observa en ambos géneros y se cree que puede haber un cierto componente hereditario (entre el 10% y el 40%) (Bruun, 2019). Además, se han identificado mutaciones específicas en varios genes, incluyendo aquellos localizados en los cromosomas 17, 9, y un gen en el cromosoma asociado con la proteína CHMP2B, que juegan un papel crucial en el desarrollo de la DFT (Bruun, 2019).

Dentro de la DFT, se reconocen tres principales subtipos clínicos: la variante conductual de la DFT (DFTvc), la afasia progresiva no fluente (APNF) y la demencia semántica (DS), cada una con sus propias características y patrones de atrofia cerebral. Según Khan et al., (2016), el subtipo conductual o DFTvc se caracteriza por cambios en la conducta y en la personalidad, como la desinhibición, la distracción, y la impulsividad, relacionados con la atrofia en áreas específicas del cerebro frontal y temporal. En cuanto a la APNF, el principal desafío está en el habla y en la comunicación; las personas luchan por formular oraciones coherentes, utilizan frases cortas o entrecortadas. Sin embargo, su capacidad para comprender el lenguaje permanece intacta en las primeras fases. Por último, la DS está relacionado con el significado y comprensión del lenguaje. Las personas hablan fluidamente, pero lo que dicen carece de precisión o relevancia porque los objetos y palabras pierden su significado.

2.2.4 Enfermedad de Huntington (EH).

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo hereditario con manifestaciones que comienzan generalmente en la mediana edad. Esta condición se caracteriza por movimientos corporales involuntarios, problemas de coordinación, deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos (Fernández-Nogales et al., 2014). La anomalía genética subyacente es una expansión de la secuencia CAG en el gen HTT (huntingtina), lo que resulta en una proteína anormal que se acumula y afecta negativamente diversas funciones celulares. Esta acumulación contribuye a la muerte neuronal, especialmente en áreas del cerebro responsables de la coordinación motora y funciones cognitivas, lo que conlleva una atrofia significativa del cerebro (Blum et al., 2015).

Aunque tradicionalmente no se ha clasificado como una tauopatía, varias investigaciones han revelado la presencia de alteraciones relacionadas con la proteína TAU, conocidas por su papel en otros trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer (Lepinay & Cicchetti, 2023).

El estudio de esta enfermedad ha impulsado avances en la comprensión de cómo las células gestionan (o mal gestionan) las proteínas dañinas. La forma en la que las células intentan plegar, desplegar o deshacerse de estas proteínas mutantes puede ofrecer pistas críticas para desarrollar terapias dirigidas no solo para la EH, sino también para otras enfermedades neurodegenerativas (Gratuze et al., 2016).

2.2.5 Demencia cuerpos de Lewy (DCL).

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es un trastorno neurodegenerativo que comparte escenario con la enfermedad de Parkinson (EP) (McKeith, 2017). Según la Sociedad Española de Neurología (2023), se estima que entre 70,000 y 120,000 individuos en España están actualmente afectados por la DCL, una condición que impacta significativamente en las funciones cotidianas de los pacientes, incluyendo alteraciones cognitivas, trastornos del sueño como parasomnias, fluctuaciones en la atención y alerta, disfunción autonómica, características neuropsiquiátricas como depresión y alucinaciones visuales, además de cambios en la motricidad (OMS, 2022).

La distinción entre DCL y EP se basa en el orden de aparición de los síntomas. Mientras que la EP se identifica inicialmente por síntomas motores con posibles complicaciones cognitivas en etapas posteriores, la DCL se reconoce por los problemas cognitivos y comportamentales en las fases iniciales, con síntomas motores que generalmente surgen más tarde (Goldman et al., 2020).

Una característica poco conocida de este trastorno es la coexistencia frecuente con la EA en aproximadamente la mitad de los casos en el momento de la autopsia, lo cual podría ser el causante de una presentación más tardía o sutil de los síntomas típicos (Agarwal et al., 2024). Esto contribuye a un diagnóstico frecuentemente erróneo o atrasado, con los pacientes pasando por múltiples evaluaciones antes de alcanzar un diagnóstico preciso. En promedio, el diagnóstico de la DCL se realiza 18 meses después del inicio de los síntomas, y el proceso diagnóstico puede ser el doble de largo en comparación con la EA (O'brien et al., 2021).

La identificación de biomarcadores de la DCL y el desarrollo de diagnósticos para las etapas tempranas permanecen como desafíos significativos debido a la sutileza de los síntomas iniciales. Además, la ausencia de tratamientos aprobados por la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA), sumada al diagnóstico erróneo o tardío y la falta de biomarcadores, limita la defensa del paciente.

2.2.6 Enfermedad de Parkinson (EP).

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que destaca por ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente (Jankovic et al., 2020). Afecta aproximadamente a 6.1 millones de personas en todo el mundo hasta el año 2016, y su incidencia ha ido en aumento en las últimas dos décadas, aunque las razones detrás de este incremento aún no están del todo claras (GBD Neurology Collaborators, 2019).

La enfermedad tiene una duración que puede extenderse por décadas, caracterizándose por una progresión lenta pero constante que lleva a una discapacidad acumulativa. Además de los síntomas motores evidentes, como la rigidez, los temblores, la bradicinesia o la inestabilidad corporal, la enfermedad también incluye una serie de síntomas no motores como el declive cognitivo, la depresión u otros trastornos del ánimo y problemas del sueño, los cuales contribuyen en gran medida a la carga de la enfermedad (Joseph, 2023).

Un aspecto curioso es la gran diversidad en las manifestaciones de la enfermedad, lo que sugiere que la EP podría no ser una entidad única sino un espectro de trastornos con múltiples causas y presentaciones (Paulopolus et al., 2012). Además, la enfermedad puede manifestarse de manera muy variable entre individuos, incluso entre aquellos con causas idénticas para su parkinsonismo. Esta heterogeneidad se extiende a las preferencias y necesidades de tratamiento de cada persona, subrayando la importancia de un enfoque personalizado en la atención médica (Riggare & Hägglund, 2018).

3. NEUROLOGÍA GENERAL DE LAS DEMENCIAS.

Las enfermedades neurodegenerativas están marcadas por procesos neuropatológicos específicos, incluyendo la acumulación de proteínas anormales, la degeneración neuronal y la inflamación crónica. Estos procesos resultan en un deterioro progresivo de la función cognitiva (Jang et al., 2024).

Respecto a su neuropatología, aunque hay cierta variabilidad dependiendo del tipo específico de demencia, Paulina (2016) destaca algunos principios comunes:

- Degeneración neuronal y pérdida de sinapsis, esta degeneración puede ser local o difusa.
- Acumulación de proteínas anormales. Estos grumos pueden aparecer dentro o fuera de las células, provocando problemas como ovillos o placas. Pueden dañar las células y dificultarles la eliminación de los desechos (Gómez-Eguílaz et al., 2019). Como la

proteína TAU en la EA, o la acumulación de proteínas alfa-sinucleína en la EP o Demencia de cuerpos de Lewy (DCL).

- Alteraciones en el metabolismo energético: Existe una disminución en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) y disfunción mitocondrial, lo que contribuye a la vulnerabilidad neuronal.

4. COGNICIÓN Y DETERIORO COGNITIVO EN LAS DEMENCIAS.

4.1 Deterioro cognitivo y sus fases en la demencia.

El deterioro cognitivo se entiende como una reducción en la capacidad cognitiva en varios aspectos, impactando directa y significativamente sobre el aprendizaje, la memoria, el razonamiento y el uso del lenguaje, más allá de del proceso natural de envejecimiento (Custodio et al., 2012).

Los diferentes procesos del deterioro cognitivo siguen un ritmo lento y los primeros síntomas pueden tardar entre 10 y 20 años en manifestarse. García (2000) explica que existen cinco etapas de deterioro cognitivo:

- **Fase presintomática:** Etapa caracterizada por la ausencia de síntomas visibles de disminución de las habilidades cognitivas, lo que permite que la persona lleve una vida normal y activa.
- **Deterioro cognitivo leve (DCL):** En esta etapa se empiezan a observar las primeras señales de deterioro, sin embargo, tienden a ser confundidas con síntomas del envejecimiento normal. También podrían ser causados por otros factores como la ansiedad o el estrés.
- **Demencia leve:** En esta etapa el individuo preserva su independencia, pero la enfermedad empieza a afectar a su vida cotidiana. Se pueden observar dificultades para realizar algunas tareas, organizar o usar el lenguaje de forma adecuada.
- **Demencia moderada:** Es la etapa en la que los síntomas empiezan a ser más evidentes y el afectado necesita mayor asistencia. Pueden surgir cambios emocionales como irritabilidad o frustración. También es común la confusión y desorientación entre otros síntomas.
- **Demencia severa:** En esta etapa se produce una pérdida de la capacidad para relacionarse con el exterior debido al deterioro bastante avanzado de las habilidades cognitivas. Es la etapa en la que el individuo pasa a ser totalmente dependiente.

En resumen, el DCL afecta en menor medida a la vida cotidiana de la persona, mientras que la demencia dificulta la capacidad para realizar las actividades cotidianas y es incapacitante (Jang et al., 2024).



Figura 1

Elaboración propia. Fases de la demencia: de la etapa presintomática a la demencia severa.

4.2 Deterioro cognitivo leve (DCL).

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado de riesgo que puede progresar hacia la demencia. Su curso clínico no es constante, por lo que podría mejorar, mantenerse estable o, en el peor de los casos, empeorar (González-Martínez., 2021).

Algunos autores lo definen como un estado preliminar intermedio entre los cambios normales en la cognición debido al envejecimiento normal y los relacionados con la demencia. Afecta a una o varias áreas cognitivas que no tienen repercusiones en la funcionalidad del individuo (López, 2023). La última clasificación realizada por el DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición), lo menciona como un trastorno neurocognitivo menor.

Según González-Martínez (2021), el DCL se puede manifestar de diferentes formas, dependiendo de que habilidades mentales se hayan visto comprometidas. Por ello, destacan dos tipos de DCL:

- **DCL multidominio amnésico:** Problemas principalmente relacionados con la memoria. Entre ellos, dificultades para recordar información nueva o eventos recientes. Las personas con este tipo de DCL presentan un mayor riesgo de desarrollar EA.
- **DCL multidominio no amnésico:** Problemas relacionados con la cognición diferentes a la memoria. Incluye dificultades para encontrar las palabras correctas al hablar,

mantener la atención o tomar decisiones. Este tipo tiende a desarrollar otro tipo de demencias como la EP o DFT.

Las tasas de conversión de DCL a cualquier tipo de demencia han sido estimadas de 5 a 16% para la población adulta mayor, siendo la EA la más común (Custodio et al., 2012).

Por ello, es crucial su diagnóstico temprano y el seguimiento regular para manejarlo adecuadamente. Aunque no existe una cura definitiva, estrategias como el mantenimiento de una vida social activa, ejercicios físicos regulares, una dieta balanceada y, en algunos casos, medicación, pueden ayudar a gestionar sus síntomas y mejorar la calidad de vida de aquellas personas que lo padecen (López, 2023).

4.3 Diferenciación entre DCL y demencia.

A lo largo de la historia, se ha debatido mucho la diferencia entre estos dos conceptos. Como se ha mencionado, las personas que presentan DCL tienen un riesgo mayor de llegar a padecer algún tipo de demencia (Custodio et al., 2012).

González-Martínez (2021) menciona una diferencia significativa entre el DCL y la demencia. En el caso del DCL, el impacto en la funcionalidad es nulo o apenas perceptible, lo que permite que la persona continúe con su vida diaria sin grandes obstáculos. Sin embargo, la forma en la que la demencia afecta a la funcionalidad es notorio, comprometiendo la habilidad del individuo para realizar tareas diarias de manera normal e independiente. Asimismo, Femat (2018) coincide en que el DCL se caracteriza por cambios leves en el rendimiento mental que no afectan de forma significativa, mientras que la demencia implica cambios más profundos.

En contraposición, otros autores consideran que el deterioro cognitivo leve afecta únicamente a la memoria, mientras que la demencia llega a afectar a otras áreas y funciones cerebrales (Casagrande et al., 2022).

Por último, la investigación en neuropsicología y neuroimagen también nos muestra una diferencia significativa entre ambos, identificando patrones específicos de deterioro cerebral y cambios en biomarcadores que ayudan a predecir la transición del deterioro cognitivo leve a la demencia (Gómez-Eguilaz et al., 2019).

5. TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS.

El abordaje de las demencias se basa en identificar y tratar su causa de raíz, siempre que esta sea conocida. La estrategia de tratamiento debe ajustarse según la fase en que se encuentre la enfermedad, buscando adaptarse a las necesidades específicas del paciente a lo largo de su evolución (Pesquera, 2023).

Las intervenciones farmacológicas y las no farmacológicas tienen como objetivo la búsqueda del alivio de la sintomatología y, en algunos casos, la ralentización del avance del deterioro cognitivo (Folch et al., 2018). Es crucial entender que, la pérdida o daño neuronal ya causado, no puede revertirse mediante las estrategias terapéuticas actuales. Sin embargo, sí se puede ofrecer una estabilización temporal de la condición, contribuyendo a una mejora de la calidad de vida del paciente (López, 2023).

Por último, es importante mencionar que antes de seleccionar un tratamiento es crucial realizar un diagnóstico preciso y exhaustivo que incluya; conocer el historial médico previo del paciente, la severidad del trastorno, posibles efectos secundarios, el estilo de vida del paciente, su coste y accesibilidad. De esta forma, se puede garantizar la elección de un tratamiento adecuado y adaptado a cada paciente (Agarwal et al., 2024).

5.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Respecto al tratamiento farmacológico, Van de Glind et al. (2013) concluyeron en su estudio que el enfoque predominante en el tratamiento de la demencia son los inhibidores de la colinesterasa (ChEIs), los antagonistas de los receptores NMDA y los antipsicóticos.

5.1.1 *Inhibidores de la colinesterasa (ChEIs).*

Los inhibidores de la colinesterasa, como el donepezilo, rivastigmina y galantamina, son comúnmente prescritos para algunos tipos de demencia (Hafiz et al., 2023). En especial, es utilizado para la EA en sus fases leve a moderada, y otros, como el donepezilo y la rivastigmina, también para etapas severas (Ross et al., 2024).

En las personas con demencia, especialmente con EA, la cantidad de acetilcolina tiende a disminuir debido a la destrucción de las células nerviosas. Por tanto, estos fármacos funcionan aumentando la cantidad de acetilcolina disponible en el cerebro, una sustancia química importante para la memoria y el aprendizaje, al inhibir la enzima que la descompone, la colinesterasa, responsable de la degradación de la acetilcolina (Khan et al., 2020). Al inhibir esta enzima, se reduce la degradación de la acetilcolina, aumentando su concentración en el espacio

sináptico y mejorando así la comunicación entre las neuronas. Esto lleva a una mejora de los síntomas cognitivos (como la memoria y el juicio) y conductuales en pacientes con demencia leve a moderada (Kongpakwattana et al. 2018).

Aunque inicialmente fueron diseñados para mejorar los síntomas cognitivos, también se ha observado que pueden tener efectos positivos en algunos síntomas psiquiátricos y conductuales asociados con la demencia, como reducción de la agitación o la agresión (Hafiz et al., 2023).

Por último, respecto a la eficacia, esta disminuye conforme la enfermedad avanza, debido a que su acción se basa en la capacidad funcional de las terminaciones nerviosas, las cuales se van degenerando progresivamente a lo largo de la enfermedad (Meng et al., 2019). Y entre sus síntomas secundarios podemos encontrar; diarrea, vómitos, náuseas, insomnio, cefaleas, calambres, cambios de peso o fatiga (Ross et al., 2024).

5.1.2 Antagonista del receptor NMDA.

Por otro lado, están los antagonistas del receptor NMDA. Dentro de este grupo encontramos la memantina, otro medicamento cuyo mecanismo de acción es diferente a los ChEIs y que está aprobado principalmente para el tratamiento de la EA de moderada a severa (Kongpakwattana et al. 2018).

Respecto a su mecanismo de acción, podemos decir que funciona regulando la actividad del glutamato, un neurotransmisor excitatorio importante para el aprendizaje y la memoria, que en cantidades excesivas puede contribuir al daño y muerte neuronal observado en la EA. Al moderar la actividad del glutamato, la memantina puede ayudar a ralentizar la progresión de algunos síntomas de la enfermedad (López, 2015)

La memantina modula de forma selectiva la actividad de los receptores NMDA, bloqueándolos de manera que reduce los efectos negativos de esta sobreestimulación sin impedir su funcionamiento normal. De esta manera, ayuda a proteger las neuronas del daño excitotóxico, lo que ralentiza la progresión de los síntomas cognitivos en pacientes con EA (Mo et al., 2017).

Entre sus efectos secundarios, al igual que los ChEIs encontramos; mareos, náuseas, dolor de cabeza, somnolencia, alucinaciones, vómitos, estreñimiento, ansiedad, entre otros (Ross et al., 2024).

5.1.3 Antipsicóticos y antidepresivos.

En algunos casos, para tratar los síntomas conductuales y psicológicos, también se requiere de la utilización de antipsicóticos o antidepresivos (Pesquera, 2023).

Los antipsicóticos suelen emplearse para controlar la agitación, agresión, alucinaciones o delirios en pacientes con demencia. Sin embargo, su riesgo está relacionado con los posibles efectos secundarios, los cuales incluyen accidentes cerebrovasculares (ACV). Es por ello por lo que el uso de antipsicóticos se considera de último recurso (Hafiz et al., 2023).

Por otro lado, los antidepresivos pueden ser útiles para tratar la depresión y la ansiedad en pacientes con demencia, ya que existe comorbilidad entre estos trastornos. Los antidepresivos favoritos son los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por su perfil seguro respecto a los efectos secundarios (Sinka et al., 2020). Entre los efectos secundarios típicos de estos medicamentos podemos encontrar náuseas y vómitos, fatiga, mareos, diarrea, agitación, confusión o dolores de cabeza, entre otros (López, 2015).

5.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

La introducción de tratamientos no farmacológicos también resulta esencial para la mejora de las demencias. Entre estos tratamientos se incluyen; actividades de estimulación cognitiva, ejercicios físicos, terapias creativas, reminiscencia o cambios en la dieta y nutrición. Además, la posibilidad de involucrar a la familia y a los cuidadores contribuye a la creación de un entorno seguro y más estructurado (Connors et al., 2018).

5.2.1 Estimulación cognitiva.

La estimulación cognitiva es uno de los tratamientos más utilizados para la demencia. Comprende actividades diseñadas para mantener o mejorar las capacidades mentales, incluyendo ejercicios memoria, atención, lenguaje, razonamiento y habilidades visuoespaciales (Woods et al., 2023). Estas actividades se consideran fundamentales para ralentizar el declive cognitivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Jang et al., 2024).

Algunos estudios sugieren que la estimulación cognitiva no solo mejora las funciones cognitivas, sino que puede reducir la presencia de alteraciones conductuales o cambios en el estado de ánimo, contribuyendo a su mejora (Woods et al., 2023).

Para llevar a cabo la estimulación cognitiva según Wang y Zhang (2022) existe un amplio abanico de actividades. Entre algunos ejemplos de estimulación cognitiva podemos encontrar:

- Ejercicios de memoria: Actividades de emparejamiento, secuencias de palabras o números.
- Otros juegos diversos: Rompecabezas, crucigramas o juegos de palabras.
- Terapias de orientación a la realidad: Conversar sobre el presente y el pasado, diarios.
- Actividades domésticas: Actividades de cocina, jardinería, repostería...

Es imprescindible que, al realizar estas actividades, el paciente no lo perciba como algo demasiado estructurado o tedioso ya que pondrá en peligro su motivación. Por ello, es muy importante ajustar estas actividades a los intereses del paciente y a su nivel de dificultad (este no debe ser ni demasiado alto ni demasiado bajo) (Wang & Zhang., 2022).

5.2.2 Estimulación sensorial.

La estimulación multisensorial, ha demostrado ser efectiva en la mejora de síntomas específicos como la apatía, la agitación, y las habilidades de comunicación. Se basa en el uso de actividades o entornos que estimulan varios sentidos a la vez, como la vista, el oído, el tacto, el olfato y el gusto, con el objetivo de mejorar el bienestar emocional y cognitivo de las personas con demencia (Ross et al., 2024).

Además, su efectividad se evidencia en varios estudios que han mostrado mejoras significativas en los pacientes con demencia. Por ejemplo; en el estudio realizado por Profyri et al. (2022) se muestra que la reducción en los puntajes de apatía y agitación sugieren que este tipo de estimulación puede tener un impacto positivo en el manejo de comportamientos desafiantes y en el fomento de la participación en actividades. Además, las mejoras en la comunicación indican que puede facilitar una mejor interacción social y expresión personal.

5.2.3 Terapia ocupacional.

La terapia ocupacional es una disciplina enfocada en fomentar el bienestar y la calidad de vida mediante la participación en diversas actividades y tareas cotidianas (Gajardo et al., 2016).

Se centra en maximizar la independencia y calidad de vida de los afectados a través de la participación en actividades cotidianas significativas. Este enfoque ayuda a mantener y mejorar las capacidades psicomotoras, contribuyendo a la autonomía en tareas diarias como la alimentación y el aseo personal. Al involucrar a los pacientes en ejercicios específicos, se fomenta la estimulación cognitiva, ayudando a preservar la memoria y otras funciones cerebrales por más tiempo (Trombly et al., 2020).

Además, la terapia ocupacional ofrece estrategias adaptadas a cada individuo, lo que permite abordar de manera efectiva los cambios de humor y la agitación, mejorando así el estado de ánimo y la interacción social. Esta personalización del tratamiento no solo beneficia directamente a la persona con demencia, sino que también puede aliviar significativamente la carga de los cuidadores, facilitando la gestión del cuidado diario y promoviendo un ambiente más positivo en el hogar (López., 2015).

Algunas de las mejoras que se llevan a cabo desde la terapia ocupacional son: adaptación del hogar, ayuda con las actividades diarias (aseo personal), juegos de memoria o ejercicios de motricidad (González et al., 2015).

5.2.4 Terapia cognitiva.

Alrededor del 90% de las personas con demencia experimentan síntomas cognitivos y psicológicos como depresión, apatía, alucinaciones, alteraciones del sueño, agitación, desinhibición, entre otros (Iribarne et al., 2020).

Este tipo de terapia se orienta hacia la adaptación de sus patrones de pensamiento y actitudes frente a las situaciones que enfrentan, buscando reducir los sentimientos negativos, modificándolos y promoviendo una experiencia vital más positiva. A través de esto, se ayuda a los pacientes a reconocer y reformular pensamientos distorsionados que pueden influir en su bienestar emocional, como la ansiedad o la frustración derivada de las complicadas situaciones que pueden darse en su vida debidas a su condición (Ross et al., 2024).

El proceso terapéutico se enfoca en fortalecer las capacidades de afrontamiento y autoestima del individuo a través de actividades estructuradas y prácticas. Brindándole las herramientas que favorezcan su autonomía y satisfacción día a día (López, 2023). Algunos ejemplos prácticos sobre cómo podría aplicarse este tipo de terapia a la demencia según Legere al. (2018) son: la reestructuración de pensamientos, diario de gratitud, resolución de problemas simplificado o técnicas de atención plena, entre otros.

5.2.5 Reminiscencia.

La reminiscencia es una de las intervenciones psicosociales más efectivas para las personas con demencia. Los tratamientos para la demencia tienden a centrarse en el deterioro cognitivo, dejando de lado los síntomas no cognitivos que afectan notablemente a la calidad de vida (González et al., 2015).

Esta terapia consiste en evocar experiencias pasadas significativas del individuo, a través de la activación de memorias con valor emocional y que generen emociones positivas (Irazoki et al., 2017).

La versión más estructurada de esta terapia se implementa a través de sesiones de grupo, favoreciendo así la estimulación en los ámbitos cognitivo, funcional y de interacción social. Estas sesiones utilizan una amplia gama de estímulos, incluidos objetos personales de la niñez o adolescencia, fotos, aromas, diversas texturas, sabores, sonidos y música (González et al., 2015). Además, se incorporan actividades como el dibujo, la práctica de habilidades antiguas, la creación de "libros de vida" y cajas de memorias (Macleod et al., 2021).

Investigaciones sobre el impacto de esta terapia en individuos con demencia y sus cuidadores indican una reducción en los comportamientos problemáticos y los síntomas de depresión, así como una mejora en las funciones cognitivas (Irazoki et al., 2017). Otros estudios señalan mejoras en el estado de ánimo, las capacidades cognitivas, las interacciones sociales y el bienestar en general (Meléndez et al., 2015). Más recientemente, se ha descubierto que esta terapia también promueve una mejor salud física y fomenta una mayor participación de los pacientes en las actividades propuestas (Meléndez et al., 2015).

5.2.6 *Musicoterapia.*

La musicoterapia es una aproximación terapéutica que fomenta la estimulación de capacidades cognitivas como la atención, la memoria o el lenguaje (Clements-Cortés et al., 2018). La música transmite sentimientos y emociones, e influye notablemente en nuestro estado de ánimo (Zhang et al., 2017). Esto es corroborado por varios especialistas en el campo, que han observado cómo determinadas características musicales, como los tonos agudos o las armonías, pueden influir en nuestros estados emocionales y respuestas fisiológicas, induciendo desde tensión hasta tristeza o calma (Van der Steen et al., 2018).

La música, con su singular capacidad de evocar recuerdos y emociones, puede ser un puente para conectar a los pacientes con sus historias personales y los momentos significativos de su vida (Zhang et al., 2017). Por ejemplo, en el tratamiento del Alzheimer, este tipo de terapia se adapta según la etapa de la enfermedad, empleándose de manera activa, mediante el canto o el uso de instrumentos, o de forma receptiva, buscando efectos calmantes y la reducción del estrés y la ansiedad. Este tratamiento personalizado es clave para alcanzar los mejores resultados posibles en el bienestar emocional de los afectados (Gómez- Romero et al., 2017).

5.2.7 *Ejercicio y actividad física.*

El ejercicio físico desempeña un rol crucial en el tratamiento de las demencias por sus numerosos beneficios para la cognición y para el estado físico general, atenuando los posibles peligros adheridos al envejecimiento, tales como caídas, disminución de la independencia, pérdida de memoria y otras funciones cognitivas. Por ello, es esencial integrar el ejercicio en la vida del paciente (Nabe-Nielsen et al., 2021).

Entre algunos de sus beneficios destacamos: mejora de la circulación sanguínea, elevación del estado de ánimo, disminución de los trastornos asociados a la demencia, disminución de la atrofia cerebral, incremento de la forma física y del equilibrio, potenciación del sistema inmunológico y mejora de la calidad del descanso. Además, es esencial personalizar el programa de ejercicios en función de las capacidades tanto físicas como cognitivas del paciente. Asimismo, resulta muy beneficioso establecer una rutina de ejercicio (Russo et al., 2020).

Aparte de seguir como tratamiento, también sirve como medida preventiva de la demencia. Según Kern Pharma (2020) lo más beneficioso podría ser la combinación mixta de ejercicios aeróbicos con ejercicios de flexibilidad, equilibrio o fuerza. Por ejemplo, bicicleta, elíptica o baile combinado (que incluya ejercicios de coordinación como hacer rodar una pelota, sostener la pelota entre las piernas o levantar peso).

5.2.8 *Dieta y nutrición.*

En las demencias, como se ha mencionado anteriormente, también se ve afectada la nutrición. La aparición y el avance de dificultades en la alimentación afectan a las etapas avanzadas de la demencia, y decidir sobre la implementación de soporte nutricional se convierte en uno de los dilemas más habituales y complejos para los familiares de los afectados (Cantón et al., 2019)

La mayoría de los pacientes experimentan varios problemas que impactan en su estado nutricional, incluyendo cambios en el olfato y el gusto, falta de atención, dificultades con las funciones ejecutivas necesarias para las compras y la preparación de comidas, reducción en el consumo de alimentos, pérdida de peso, dispraxia, o agnosia, entre otras. Estos problemas de alimentación son una manifestación del avance de la enfermedad (López, 2015).

En primer lugar, es importante adaptar la dieta para asegurar que sea rica en nutrientes esenciales, ya que esto puede ayudar a mitigar algunos de los síntomas de la demencia o incluso ralentizar su progresión. Las dietas que enfatizan el consumo de frutas, verduras, granos

integrales, y fuentes de proteínas magras, como la dieta mediterránea, han mostrado potencial en este sentido (Petersson & Philippou, 2016).

La suplementación nutricional también puede ser relevante, especialmente cuando los pacientes muestran deficiencias específicas o tienen dificultades para consumir una dieta equilibrada. Dentro de la suplementación, podemos destacar el uso de probióticos, que pueden jugar un papel en la reducción de la inflamación sistémica, un factor contribuyente en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la demencia. Además, la mejora de la salud intestinal mediante probióticos puede tener efectos positivos en la producción y absorción de nutrientes esenciales como las vitaminas del complejo B y los ácidos grasos omega-3 (Cantón et al., 2019).

6. MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON EL CEREBRO

Desde finales del siglo XIX, con las primeras ideas de William James y Carl Lange sobre la comunicación bidireccional entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y los órganos intestinales influenciando las emociones, ha crecido el interés en cómo el intestino y el cerebro interactúan (Giau et al., 2018). Este interés ha dado lugar a lo que ahora conocemos como el eje intestino-cerebro, relacionado con la influencia de los microbios intestinales en la función cerebral (López, 2019).

6.1 *Microbiota intestinal.*

Los microorganismos que habitan en nuestro intestino forman la llamada microbiota intestinal, la cual es imprescindible para el mantenimiento de la salud del huésped (Díaz Heijtz et al., 2011). Se cree que esta comunidad biológica está formada por más de un cuatrillón de microorganismos, lo que representa diez veces la cantidad de células humanas (Blanco & Oteo., 2013). Principalmente, esta microbiota está formada por bacterias (anaerobios), aunque también podemos encontrar hongos y virus (Giau et al., 2019).

La microbiota va variando a lo largo del ciclo vital. En los primeros años, está condicionada por la lactancia o parto, predominando las *actinobacterias*. Mientras que, en la adultez, los dos filos principales son *bacteroides* (48%) y *firmicutes* (51%) formando la proporción más elevada. (Díaz Heijtz et al., 2011; Ma et al., 2019).

El equilibrio de la microbiota se basa en una composición estable y diversa de estos microorganismos, que coexisten beneficiando la salud del huésped. Estos microorganismos tienen funciones muy relevantes, y entre ellas, ayudan a la digestión de los alimentos (como ciertas fibras o almidones), al mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal, a

la producción de vitaminas, a la protección contra patógenos y al soporte a los sistemas metabólico e inmunitario (Giau et al., 2018).

Sin embargo, los cambios en la dieta, el uso de antibióticos y las infecciones pueden provocar un desbalance en el microbiota intestinal, desencadenando una pérdida de la homeostasis que a su vez provoca la aparición de afecciones en los seres humanos. Yolanda Sanz (2023) investigadora del Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos (IATA-CSIC) menciona que “la microbiota intestinal regula diversas funciones fisiológicas y, si resulta alterada, puede contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas, mentales y autoinmunes”.

6.2 Relación entre el microbioma intestinal y el cerebro.

El intestino es reconocido como el órgano más significativo en términos inmunológicos, ya que alberga la mayoría de las células capaces de responder a amenazas inmunológicas en el cuerpo. Adicionalmente, al ocupar el segundo lugar en cuanto a la cantidad de neuronas, algunos autores lo conocen como el segundo cerebro (John et al., 2021).

La interacción entre el intestino y el cerebro se basa en una compleja red de neurotransmisores, neuropéptidos, citocinas, hormonas y factores de crecimiento (Giau et al., 2018). Según Sanz (2023), los microorganismos intestinales y los productos resultantes de la digestión de los alimentos, como neurotransmisores o sus precursores y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), son algunos de los agentes biológicos y químicos que participan en estas vías de comunicación (John et al., 2021).

Estas vías actúan como redes para transmitir información sobre la condición de varios órganos y el estado general de salud. La microbiota puede influir en los niveles de citocinas circulantes, afectando diversas funciones cerebrales. Además, también pueden afectar a funciones como la reacción hormonal al estrés (por ejemplo, la producción de cortisol), las respuestas inmunológicas (como la generación de proteínas proinflamatorias o antiinflamatorias), las emociones y comportamientos en situaciones de estrés o trauma (Sanz, 2023).

Los mensajes enviados al sistema nervioso central (SNC) desde la microbiota pueden transmitirse de varias maneras: por la activación directa del nervio vago a partir del sistema nervioso entérico (SNE) o por medio del sistema inmune (Giau et al., 2018).

Estas vías según Gómez-Eguílaz et al. (2019) son, más concretamente:

Nervio vago: Principal medio de comunicación. Su recorrido se inicia en la cabeza y recorre los todos los órganos hasta finalizar su recorrido en el colon.

Sistema circulatorio: Este canal se encarga de transportar diversas sustancias elaboradas por la microbiota intestinal por el cuerpo. Entre estas sustancias encontramos:

- Serotonina: La hormona de la felicidad, esta sustancia desempeña un papel esencial en la regulación de nuestras emociones y estado de ánimo, además de influir en el apetito y las preferencias alimenticias. Aproximadamente el 90% de la serotonina del cuerpo se produce en el intestino.
- Triptófano: Este aminoácido es el precursor de la serotonina. La microbiota intestinal juega un rol importante en su producción, lo que afecta a los niveles de serotonina.
- Dopamina: Este neurotransmisor, producido por la microbiota, está implicado en la regulación de la motivación y el placer.
- GABA (ácido gamma-aminobutírico): Funciona como un neurotransmisor inhibitor en el SNC, ayudando a reducir la actividad neuronal y a promover la calma.
- Ácidos grasos de cadena corta (AGCC): Estos son fundamentales para mantener la salud de la mucosa intestinal y contribuyen al bienestar general del sistema digestivo.

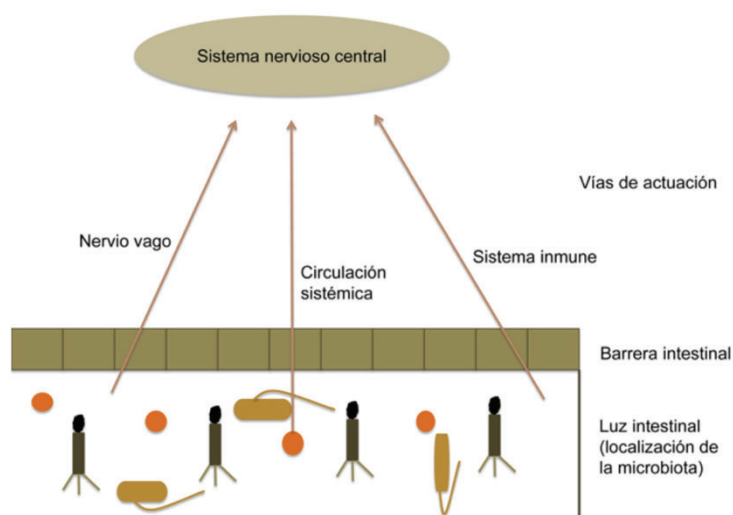


Figura 2

Gómez Eguílaz et al., (2019) *Eje microbiota-intestino-cerebro*

Respecto a la relación entre la microbiota intestinal y las demencias, se puede decir que están marcadas por el deterioro cognitivo y la neurodegeneración. Investigaciones recientes sugieren que la disbiosis contribuye al desarrollo y progresión de estas demencias a través de estos mecanismos (Gómez-Eguílaz et al., 2019):

- **Neuroinflamación:** La disbiosis en la microbiota puede aumentar la permeabilidad intestinal, permitiendo que endotoxinas como el lipopolisacárido (LPS) ingresen al torrente sanguíneo y promuevan la inflamación sistémica y neuroinflamación.

- **Producción de AGCC:** Los AGCC, como el butirato, tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Por tanto, una microbiota saludable que produce niveles adecuados de AGCC puede ayudar a mantener la integridad de la barrera hematoencefálica y reducir la neuroinflamación.
- **Metabolismo de neurotransmisores:** La microbiota tiene un importante papel en la síntesis y el metabolismo de neurotransmisores clave. Por ejemplo, la mayoría de la serotonina del cuerpo se produce en el intestino, y su disbiosis puede afectar negativamente los niveles de serotonina en el cerebro, impactando en la cognición y el estado de ánimo.
- **Estimulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF):** El butirato puede aumentar los niveles de BDNF, una proteína que promueve la supervivencia de las neuronas y el crecimiento de nuevas conexiones neuronales, mejorando así la plasticidad sináptica y la función cognitiva.

Una vez entendidas las numerosas vías de comunicación entre el intestino y el cerebro no es extraño creer que pueda existir una relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas. Numerosos estudios han demostrado que la microbiota es esencial para un desarrollo cognitivo adecuado (Gómez-Eguilaz et al., 2019).

7. PROBIOTICOS: DEFINICIÓN Y MECANISMOS DE ACCIÓN.

Los probióticos son microorganismos vivos que suelen ser utilizados como suplemento alimenticio y que, cuando son ingeridos en las cantidades correctas, mejoran el equilibrio de la microbiota intestinal y la salud del huésped (Naomi et al., 2021). Estos microorganismos participan en procesos intestinales, como la fermentación de carbohidratos o la síntesis de vitaminas, además de actuar como una barrera contra las enfermedades (Handajani et al., 2023).

La investigación en el uso de probióticos para modificar funciones del SNC ha crecido notablemente en la última década, revelando posibles mecanismos detrás de sus beneficios. Se sugiere que los probióticos pueden influir en la bioquímica del SNC modificando los niveles de sustancias clave como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), dopamina, serotonina y GABA, lo que a su vez puede influir en la cognición y el comportamiento (Thangaleela et al., 2022).

Además, se observa que los probióticos podrían interactuar con el nervio vago y los nervios entéricos. Los probióticos pueden moderar la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, reduciendo los niveles de cortisol, así como impactar el sistema inmunitario disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias, lo que afecta tanto el sistema endocrino como el nervioso. Estos suplementos también promueven una microbiota intestinal

saludable, incrementando su diversidad y fortaleciendo la barrera intestinal, además de mejorar la producción de metabolitos importantes como los ácidos grasos de cadena corta y el triptófano, lo que indirectamente beneficia al SNC (Thangaleela et al., 2022).

Respecto a su relación con las enfermedades degenerativas, aunque aún se siguen estudiando sus efectos, algunos probióticos han mostrado ser promesa en estudios relacionados con el cerebro y la demencia. Según Naomi et al., (2021) entre ellos destacamos:

- *Bifidobacterium breve* MCC1274: Este probiótico es útil por su capacidad para fermentar azúcares en ácidos lácticos y acéticos, contribuyendo a mantener un ambiente intestinal saludable a la vez que fortalezca la barrera intestinal.
- *Bifidobacterium longum* BB68S: Estudios han demostrado su efecto en reducir el estrés y la ansiedad. Esto puede tener beneficios en las demencias debido a los síntomas de estrés que pueden verse exacerbados en las enfermedades neurodegenerativas.
- *Lactobacillus rhamnosus* GG: Suele ser utilizado para reducir el dolor abdominal y las irregularidades del tracto intestinal.
- *Lactobacillus plantarum* OLL2712: Ha mostrado mejoras en la memoria compuesta y la memoria visual en personas con deterioro cognitivo leve, contribuye a la inflamación sistémica.
- *Lactobacillus acidophilus*: Este probiótico ha sido estudiado por sus posibles efectos en la salud digestiva. Además, se cree que puede tener un impacto positivo en la función cerebral.

Algunos estudios mencionan que los probióticos son una técnica efectiva, tanto de prevención como de tratamiento para las demencias (John et al., 2021). Mientras que otros autores defienden que en fases más adelantadas de la demencia ya no es efectivo o que su efectividad depende del grado de severidad y de las especificidades concretas de cada tipo de demencia (Ling et al., 2020).

Por otro lado, también hay discrepancia en la utilización de cepas únicas o combinadas en los tratamientos. Si se utiliza una única cepa, se garantiza una selección más concreta de la cepa para el caso específico y un menor riesgo de interacciones adversas entre diferentes cepas. Sin embargo, una sola cepa podría no ofrecer los beneficios necesarios suficientes (Sanders et al., 2013). Por otro lado, la combinación de varias cepas podría producir un efecto sinérgico, proporcionando un espectro más amplio para ofrecer beneficios, junto con una cobertura más elevada (mejora de la barrera intestinal o reducción de la inflamación). Además, hay una reducción de riesgos, ya que, si una de las cepas administradas no es efectiva para un individuo, podría serlo otra (Chapman et al., 2011).

8. OBJETIVOS

8.1 *Objetivo general.*

- Evaluar el impacto de la suplementación con probióticos en la mejora de la función cognitiva en personas con demencia y DCL.

8.2 *Objetivos específicos.*

- Evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en diferentes tipos de demencia y DCL para determinar si existen diferencias en la respuesta según el tipo de enfermedad.
- Examinar la relación entre la microbiota intestinal y la función cognitiva en personas con demencia y DCL, así como sus mecanismos subyacentes (inflamación, permeabilidad de la barrera intestinal y neurotransmisores) para entender cómo los probióticos pueden influir en este eje y contribuir a la mejora cognitiva.
- Identificar las cepas de probióticos más efectivas para mejorar la cognición en personas con demencia y DCL, basándose en la revisión de la literatura científica y los estudios clínicos existentes.

9. METODOLOGÍA

9.1 Definición de la pregunta de investigación

Para la elaboración de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios científicos. La formulación de la pregunta de investigación ha seguido el formato PICO. De esta forma se logra establecer los componentes de población, intervención, comparación y resultados. La pregunta definida fue “¿Cuál es el impacto de la suplementación con probióticos en la función cognitiva de adultos con demencia comparado con aquellos que no reciben suplementación con probióticos?”.

- **Población (P):** Adultos mayores con diagnóstico de demencia, incluido DCL.
- **Intervención (I):** Suplementación con probióticos.
- **Comparación (C):** Adultos mayores con demencia que no reciben suplementación o reciben placebo.
- **Resultados (R):** Cambios en la función cognitiva (medidos por escalas validadas como el Mini Examen del Estado Mental (MMSE))

9.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión y exclusión elegidos para el estudio han sido los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Muestra de estudio formada por adultos con demencia o DCL.
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Artículos publicados en inglés o en castellano.
- Estudios experimentales: ensayos controlados aleatorios, estudios de cohortes y estudios controlados con placebo.

Criterios de exclusión:

- Todo lo que no sean estudios experimentales: revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, autobiografías, libros, artículos de opinión etc.
- Artículos sin evidencia científica.
- Artículos no relacionados con la temática de estudio.
- Artículos que no se encuentren en inglés o en español.
- Muestra de estudio que no presente demencia (a excepción de aquellos artículos de personas sanas que consumen probióticos).

La población objetivo de este estudio son personas diagnosticadas con demencia o DCL. La revisión se enfocará en estudios que incluyan adultos mayores, preferiblemente de 65 años o más, de ambos sexos y de diversas procedencias geográficas y socioeconómicas para una mayor representatividad de los resultados.

Los estudios incluidos en la revisión deben comparar el tratamiento con probióticos con placebo, personas sanas o tratamientos estándar para la demencia y DCL que no incluyan probióticos. De esta forma, se permite comparar la eficacia de los probióticos frente a los grupos que no reciben probióticos o que estén utilizando otros tratamientos convencionales.

En cuanto a las variables de resultado, para evaluar el cambio, se revisarán estudios que hayan utilizado; pruebas cognitivas (como MMSE o MoCA), cuestionarios validados para evaluar la calidad de vida, cuestionarios que midan la composición de la microbiota intestinal antes y después de la ingesta de probióticos y mediciones de los marcadores inflamatorios.

9.3 Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda, análisis y selección de artículos científicos en tres bases de datos: Pubmed, Web Of Science (WOS) y Scopus entre las fechas 26 de diciembre de 2023 y 10 de abril de 2024.

La estrategia de búsqueda utilizada fue la siguiente: "probiotic" OR "probiotic supplementation" OR "bifidobacterium" AND "Alzheimer" OR "dementia" OR "Parkinson" OR "Huntington disease" OR "frontotemporal dementia" OR "vascular dementia" AND "cognition" OR "cognitive function" OR "mental status".

Para optimizar la revisión de la literatura, se aplicaron filtros iniciales para excluir revisiones sistemáticas y publicaciones que no correspondieran a estudios experimentales. Posteriormente, se descargaron los artículos completos en Zotero, un gestor bibliográfico, donde se eliminaron los artículos duplicados.

La selección de los estudios se realizó en dos fases: inicialmente, se evaluaron los títulos y resúmenes para determinar la relevancia preliminar respecto a los criterios de inclusión del estudio, seleccionando de esta forma, únicamente aquellos artículos que parecían relevantes para el estudio. Los artículos que cumplieron con estos criterios preliminares fueron sometidos a una lectura detallada para una evaluación más profunda.

A continuación, se encuentra el diagrama de flujo que ilustra el proceso de selección de estudios, desde la búsqueda inicial hasta los incluidos en la revisión sistemática.

10. RESULTADOS

10.1 Diagrama de flujo

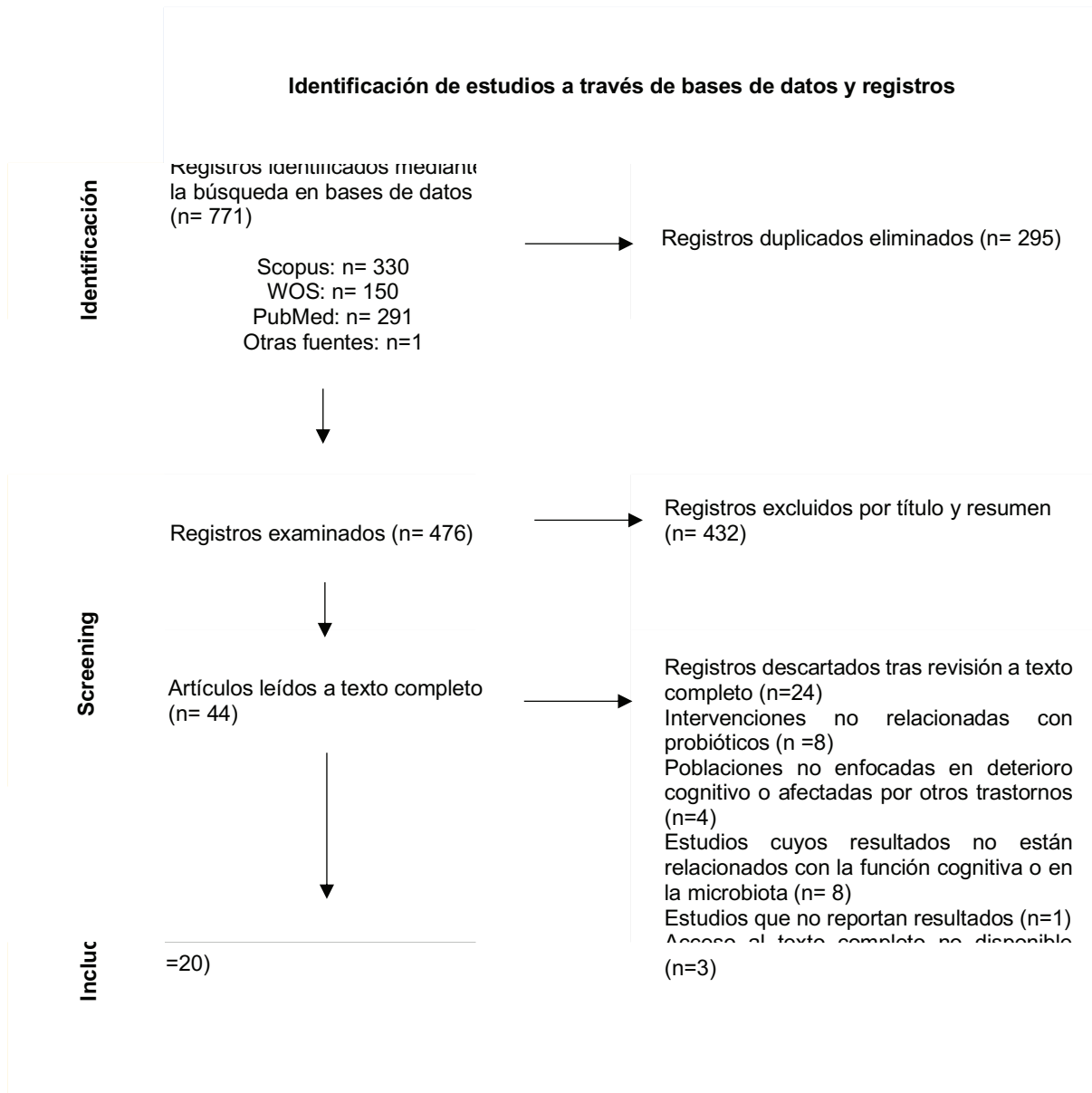


Diagrama de flujo del proceso de selección.

Este diagrama nos muestra el proceso de selección y cribado que se ha llevado a cabo para el presente estudio. Tras aplicar la estrategia de búsqueda en tres bases de datos: WOS, Scopus y Pubmed, se obtuvieron un total de 771 artículos. Además, otro artículo fue incluido a través de las referencias de otro estudio. Estos fueron gestionados con el gestor bibliográfico Zotero, donde se eliminaron aquellos artículos duplicados. De los 476 no duplicados, se examinaron sus títulos y resúmenes. Esto dejó a 44 artículos para su lectura a texto completo debido a las dudas sobre su adecuación al estudio.

De los 44 estudios revisados a texto completo, se excluyeron algunos por varias razones: no se ajustaban a la población de estudio, no se consiguió acceso al documento completo o los estudios no estaban relacionados con los probióticos o el microbioma intestinal. Finalmente, 21 estudios fueron incluidos en la revisión.

Este proceso de selección garantiza que solo aquellos estudios más relevantes y adecuados formen parte de la revisión sistemática, proporcionando una base sólida para evaluar la eficacia de los probióticos en personas con demencia.

10.2 Evaluación del riesgo de sesgo

Se procedió a la evaluación metodológica de los 21 artículos incluidos en la revisión. Para ello se utilizó la evaluación del sesgo basado en dominios propuesto en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervención. Se trata de una herramienta de evaluación del riesgo de sesgo que proporciona un enfoque exhaustivo y riguroso para evaluar la validez de los estudios, identificando y evaluando varios tipos de sesgo, como el sesgo de selección, el sesgo de realización, el sesgo de detección, el sesgo de deserción y el sesgo de informe.

Tabla 4
Resultados de la extracción de datos de los estudios incluidos.

Información del estudio	Población de estudio	Diseño del estudio	Instrumento de medida	Resultados principales
Chen et al., 2023	N = 1788 participantes adultos sanos. Edad: 60 años o más.	Estudio observacional.	Prueba de Sustitución de Símbolos por Dígitos (DSST), Prueba de Fluidez de Animales (AFT), y pruebas del Consorcio para Establecer un Registro para la Enfermedad de Alzheimer (CERAD). Medición compuesta: Suma de las puntuaciones Z de las tres pruebas mencionadas (sum. z).	Hombres: Uso de pre- o probióticos asociado con una mejora significativa en la función cognitiva compuesta con un coeficiente β de 0.64 (IC del 95%: 0.08–1.19) y una razón de probabilidades de 0.08 para protección contra el deterioro cognitivo. Mujeres: No se encontró una asociación significativa.
Bernier et al., 2021	N= 80 adultos mayores sanos con sospecha de deterioro cognitivo leve (MCI) Edad: 65 años o más.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Los participantes fueron asignados para recibir el probiótico <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 o un placebo durante 16 semanas.	Examen de Estado Mental Mínimo (MMSE) y la Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS) para evaluar el deterioro cognitivo leve y las funciones cognitivas.	Correlación negativa significativa ($p = -0.4218$, $p = 0.006$) entre la mejora de las funciones cognitivas y la reducción de HbA1c. La reducción de HbA1c es un predictor de la mejora del deterioro cognitivo, sugiriendo un posible mecanismo de efecto de los probióticos en la memoria y en la reducción de la inflamación.
Agahi et al., 2019	N= 60 pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (AD). Edades: entre 65 y 90 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo de 12 semanas de duración.	La función cognitiva fue evaluada mediante el Test Your Memory (TYM), y se midieron concentraciones séricas de biomarcadores.	La suplementación con probióticos no tuvo un efecto significativo en la función cognitiva ni en los biomarcadores bioquímicos de los pacientes con Alzheimer severo.
Azuma et al., 2023	N= 80 personas saludables con un leve declive cognitivo debido al envejecimiento Edad: 50-80 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Dos grupos (activo y placebo) con intervención de 12 semanas.	Pruebas cognitivas computarizadas que evalúan diversas funciones como la memoria verbal y visual, atención compleja, flexibilidad cognitiva y función ejecutiva. Otros: Análisis de bifidobacterias fecales, marcadores inflamatorios en sangre, y proteínas inflamatorias usando paneles Olink.	Mejoras significativas en el índice neurocognitivo, atención compleja, flexibilidad cognitiva y función ejecutiva en el grupo activo comparado con el placebo.
Asaoka et al., 2024	N=130 personas con sospecha de MCI Edad: Entre 65 y 88 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Recibieron un probiótico diariamente durante 24 semanas.	Las funciones cognitivas se evaluaron mediante las pruebas ADAS-Jcog y MMSE. Se realizó una resonancia magnética para determinar los cambios en la atrofia cerebral. También se recogieron muestras fecales para analizar la composición de la microbiota intestinal.	Mejoras significativas en algunas subescalas de las pruebas cognitivas en comparación con el placebo, especialmente en la orientación y escritura. El probiótico tendió a suprimir la progresión de la atrofia cerebral en comparación con el grupo placebo, especialmente en aquellos con atrofia cerebral más avanzada. No hubo cambios significativos en la composición general de la microbiota intestinal debido al probiótico.
Akbari et al., 2016	N= 60 pacientes con Alzheimer Edades: Entre 60 y 95 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: un grupo control que recibió 200 ml/día de leche y un grupo experimental que recibió 200 ml/día de leche con una mezcla de probióticos (La intervención duró 12 semanas).	La función cognitiva se evaluó mediante el examen Mini-Mental State Examination (MMSE). Se tomaron muestras de sangre en ayunas antes y después del tratamiento para determinar marcadores metabólicos y de inflamación	Mejora significativa en la puntuación MMSE en el grupo tratado con probióticos comparado con el grupo de control. Los probióticos también resultaron en mejoras significativas en varios marcadores metabólicos.

Tabla 4
(continuación)

Kobayashi et al., 2019	N=117 personas con quejas de memoria Edad: De 50 a 80 años.	Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo donde consumieron capsulas de B. Breve A1 o placebo durante 12 semanas.	Uso del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) y la Bateria Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS).	No hubo diferencias significativas en las puntuaciones totales de los test neuropsicológicos. Sin embargo, se observaron diferencias significativas en las subescalas de 'memoria inmediata' de la RBANS y en la puntuación total del MMSE en los sujetos con puntuaciones totales bajas en la RBANS al inicio del estudio. Esto sugiere que la suplementación podría ser beneficiosa para aquellos con niveles más bajos de funcionamiento cognitivo inicial.
Bartos et al., 2023	N= 91 participantes con funciones cognitivas normales y ligeramente deterioradas. Edad: Adultos entre 55 y 80 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y diseño cruzado. Los participantes recibieron probióticos y placebo durante 3 meses cada uno en orden inverso.	Se usaron pruebas cognitivas breves y una batería neuropsicológica. Cuestionarios validados para evaluar el estado de ánimo, escalas visuales análogas para sentimientos subjetivos y medidas de desempeño físico. Se recogieron muestras de sangre, orina y heces para análisis adicionales.	La intervención con probióticos y prebióticos no mejoró las medidas cognitivas, afectivas o físicas en adultos mayores que viven en la comunidad.
Sakurai et al., 2022	N= 78 adultos con un índice de rendimiento de memoria menor de 60 indicando deterioro temprano de la memoria. Edad: Mayores de 65 años	Ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo. Duración 12 semanas.	Pruebas de memoria visual y verbal de Cognitrax para evaluar cambios en la función de memoria. Cuestionario de dieta y análisis de la microbiota intestinal por secuenciación de ADN fecal.	Mejoras significativas en los puntajes de memoria compuesta y memoria visual en el grupo activo, ajustando por la ingesta nutricional diaria ($p = 0,044$ y $p = 0,021$, respectivamente). Y Menor abundancia de los géneros <i>Lachnospirillum</i> , <i>Monoglobus</i> y <i>Oscillibacter</i> , asociados con la inflamación, en el grupo activo. La ingesta de colesterol y vitaminas liposolubles influyó significativamente en los resultados, con un efecto positivo notable de la vitamina K.
Akhgarjand et al., 2022	N= 90 adultos mayores con Alzheimer leve y moderado. Edad: Entre 50 y 90 años.	Ensayo clínico, multicéntrico, paralelo, doble ciego y controlado con placebo. Duración 12 semanas.	Examen del Estado Mini-Mental (MMSE), prueba de fluidez verbal categórica (CFT), Índice de Barthel (BI), Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria de Lawton (IADL), y Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7).	Mejoras significativas en la función cognitiva medida por MMSE, especialmente en el grupo de intervención con <i>Bifidobacterium longum</i> .
Hsu et al., 2023	N= 40 participantes con diagnóstico de Alzheimer. Edades: Entre 50 y 90 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado activamente. Duración 12 semanas.	Cambios en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), biomarcadores de inflamación y oxidativos, escalas de evaluación cognitiva como MMSE, ADAS-Cog, CDR, y la escala de Actividades de la Vida Diaria (ADL).	La suplementación con mostró resultados prometedores al aumentar los niveles de BDNF y la actividad antioxidante, y reducir marcadores inflamatorios. Sin embargo, los efectos en la función cognitiva y diaria no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 4
(continuación)

Ghyseleinck et al., 2021	N= 6 participante. (3 sanos y 3 con Parkinson)	Estudio experimental in vitro utilizando el sistema M-SHIME® para simular la microbiota intestinal humana. Muestras de heces de tres pacientes diagnosticados con Parkinson, comparadas las de tres sujetos sanos. Se realizaron experimentos de fermentación de muestras fecales con y sin la adición del probiótico Symprove durante 48 horas.	Secuenciación de Illumina para analizar la composición de la microbiota. Cromatografía de gases para medir niveles de ácidos grasos de cadena corta.	Cambios en la microbiota: Se observaron cambios significativos en la composición bacteriana después de la dosificación con el probiótico. Metabolitos microbianos: Incremento en la producción de AGCC y lactato, lo que indica una mejora potencial en la salud intestinal y reducción en los marcadores inflamatorios.
Ton et al., 2020	N= 13 sujetos con Alzheimer.	Ensayo clínico no controlado para evaluar los efectos. Evaluar los efectos de la suplementación diaria con leche fermentada con gránulos de kéfir (2 mL/kg/día) durante 90 días.	Se usaron pruebas cognitivas estandarizadas (como MMSE y pruebas de memoria), citometría de flujo para análisis de citocinas y estrés oxidativo, y otras técnicas bioquímicas para evaluar los biomarcadores de daño celular.	Mejora significativa en la cognición (memoria, funciones visoespaciales/abstractas y ejecutivas/lingüísticas). Reducción en marcadores de inflamación y estrés oxidativo y mejora en los biomarcadores de daño celular.
Xiao et al., 2020	N= 80 participantes con sospecha de MCI. Edad: Adultos de 50-79 años	Ensayo clínico randomizado, doble ciego y controlado por placebo.	Las funciones cognitivas se evaluaron usando el Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) y la versión japonesa del MCI Screen (JMCIS) antes y después del estudio.	Mejora significativa en la puntuación total de RBANS en el grupo de probióticos en comparación con el placebo (IC 95% 6.7 a 15.8; $p < 0.0001$), especialmente en las puntuaciones de memoria inmediata, visoespacial/construcción y memoria diferida. La puntuación de JMCIS también
Shi et al., 2022	N= 60 adultos saludables Edad: Adultos entre 60 a 75 años.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. 60 adultos divididos en dos grupos para consumir diariamente un sachet de probiótico o placebo durante 8 semanas. Duración 10 semanas.	Se utilizó la Batería Repetible para la Evaluación del Estado Neuropsicológico (RBANS) para evaluar las funciones cognitivas antes y después de la intervención y MoCA. También se recogieron muestras fecales para analizar la microbiota.	El grupo de probióticos mostró una mejora significativa en la puntuación total de RBANS y en los dominios de memoria inmediata, visoespacial/construcción, atención y memoria retardada después de 8 semanas. El tratamiento con BB68S aumentó la abundancia relativa de bacterias beneficiosas y disminuyó la de bacterias relacionadas con el deterioro cognitivo
Fei et al., 2023	N= 42 pacientes con deterioro cognitivo leve. Edad: Adultos mayores de 60 años.	Ensayo controlado aleatorio piloto. Duración 12 semanas.	Mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) y la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). También se midió la calidad del sueño y los síntomas gastrointestinales.	Mejora significativa en las funciones cognitivas en el grupo de probióticos comparado con el placebo. Cambios en la composición de la microbiota intestinal asociados con la mejora en la función cognitiva y la calidad del sueño.
Sanborn et al., 2020	N= 200 adultos cognitivamente saludables o con signos de deterioro cognitivo leve. Edad: De 52 a 75 años	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. La intervención duró 3 meses e involucró el consumo diario de probióticos o placebo.	Para evaluar la cognición se utilizó el NIH Toolbox Total Cognition Score al inicio y después de la intervención. También análisis de medidas repetidas y pruebas estadísticas para comparar los efectos de los probióticos frente al placebo	La suplementación con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG estuvo asociada con una mejora en el rendimiento cognitivo en adultos de mediana edad y mayores con deterioro cognitivo.

Tabla 4
(continuación)

Ling et al., 2020	N= 171 participantes. 100 con Alzheimer y 71 con controles cognitivamente normales. Edad:	Estudio observacional de cohorte con un diseño de casos y controles. Se recolectaron muestras fecales para extraer ADN bacteriano, que fue analizado mediante secuenciación MiSeq de la región V3-V4 del gen 16S rRNA.	Se usó Mini-Mental State Examination (MMSE, versión china), la serie actual del Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV), y el Barthel para actividades instrumentales de la vida diaria. También se usaron tecnologías de secuenciación de próxima generación (Illumina MiSeq) y análisis bioinformáticos avanzados para el perfilado de la microbiota.	Los pacientes con AD mostraron un cambio en la composición de su microbiota, incluyendo una disminución en los géneros productores de butirato como Faecalibacterium y un aumento en los géneros productores de lactato como Bifidobacterium, sugiriendo una relación entre la microbiota alterada y el deterioro cognitivo y funcional. La proporción de Faecalibacterium a Bifidobacterium mostró ser un buen predictor para diferenciar entre personas sanas y con Alzheimer.
Mehrabani et al., 2023	N= 40 pacientes con enfermedad de Parkinson. Edad: Pacientes entre 50 y 80 años	Ensayo clínico paralelo, doble ciego y controlado con placebo.	Se evaluó el ámbito mental a través de la medición de síntomas de depresión y ansiedad. Para ello se utilizaron el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). También se usó el PDQ-39 para medir la calidad de vida.	La suplementación con sinbióticos mostró una mejora significativa en algunos marcadores de estrés oxidativo. Además, se observaron mejoras en la calidad de vida y en los síntomas depresivos en el grupo que recibió sinbióticos, aunque no se observaron cambios significativos en los niveles de ansiedad.
Wasser et al., 2020	N= 42 portadores del gen de expansión de Huntington divididos en 19 diagnosticados con HD y 23 en etapa premanifiesta, además de 36 controles sanos emparejados por edad y género.	Estudio transversal que compara personas con Parkinson con personas sanas, utilizando análisis microbiológicos y neuropsicológicos para ver las conexiones entre el microbioma intestinal y varios resultados clínicos y cognitivos	Entre las pruebas realizadas destacamos: secuenciación de ARNr 16S V3-V4 - Utilizada para caracterizar el microbioma intestinal, escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos revisada (CES-D-R), prueba de Lectura para Adultos de Wechsler - Para estimar la inteligencia premórbida y Batería Cognitiva de la Enfermedad de Huntington (HD-CAB) - Para evaluaciones neuropsicológicas.	Diferencias significativas en la diversidad microbiana (menor riqueza y uniformidad en personas con Parkinson). Se encontraron diferencias en las vías funcionales y enzimas, lo que sugiere que los cambios en el microbioma pueden tener implicaciones funcionales significativas. Por último, se observaron asociaciones entre el microbioma y los resultados cognitivos, lo que sugiere que la disbiosis intestinal podría estar relacionada con la severidad y progresión de la enfermedad de Huntington.

10.2 Resultados de los estudios

- a) *Evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en diferentes tipos de demencia y DCL para determinar si existen diferencias en la respuesta según el tipo de enfermedad.*

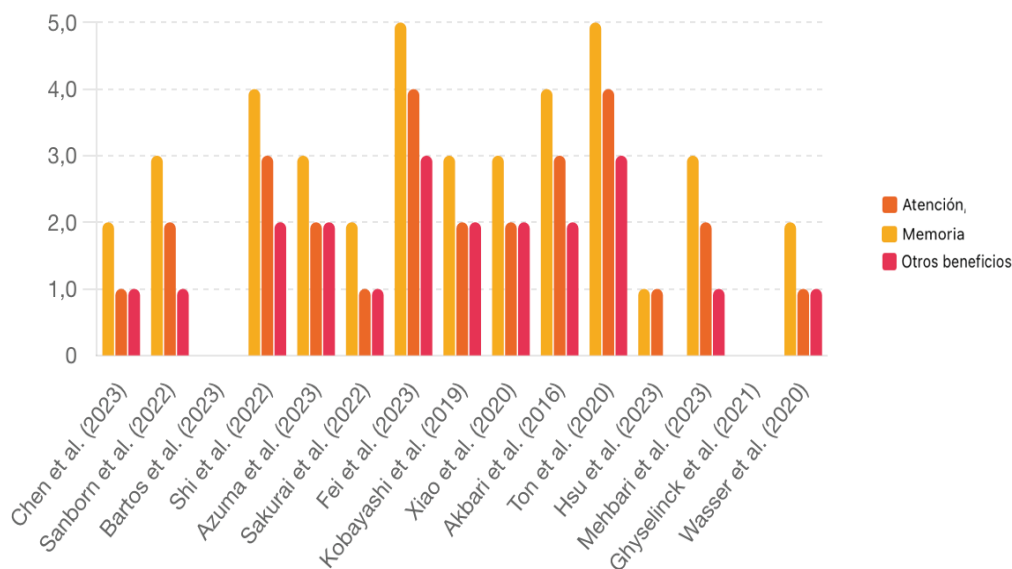


Figura 5
Elaboración propia. Resultados de los estudios centrados en la cognición.

Personas cognitivamente sanas

En la exploración del impacto de los probióticos sobre la función cognitiva, es esencial tener en cuenta tanto a las poblaciones con deterioro cognitivo como aquellas cognitivamente sanas, lo que permite tener una perspectiva más amplia de sus efectos (Folch et al., 2019).

En este contexto, Chen et al. (2023), Sanborn et al. (2022), Bartos et al. (2023) y Shi et al. (2022) realizaron contribuciones significativas al estudio del impacto de los probióticos en personas cognitivamente saludables. Chen et al. (2023) establecieron una asociación entre el uso de probióticos y la función cognitiva en adultos mayores sanos en Estados Unidos. Este estudio reveló que el uso de probióticos en hombres mayores estaba vinculado a una mejoría en la función cognitiva global, medida a través de pruebas como el Test de Sustitución de Símbolos por Dígitos y el Test de Fluidez Animal. La metodología empleada, que incluía la regresión múltiple y el emparejamiento por puntuación de propensión, fortalece la hipótesis de que los probióticos pueden ser un factor protector contra el deterioro cognitivo en este grupo. Además, es importante destacar que no se encontraron diferencias significativas en mujeres, lo que sugiere la existencia de una diferencia de género. Por otro lado, Sanborn et al. (2022) examinaron el efecto de la suplementación del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG donde se utilizaron

pruebas ANOVAs de medidas repetidas, los resultados mostraron una mejora del rendimiento cognitivo en adultos de mediana edad y mayores con deterioro cognitivo. Asimismo, Shi et al., (2022) reportó en sus resultados que el grupo que recibió probióticos mostró una mejora significativa en la función cognitiva total, con un aumento de 18.89 puntos en el puntaje total de RBANS después de la intervención ($p < 0.0001$). Las mejoras fueron particularmente notables en memoria inmediata, visoespacial/construcción, atención y memoria diferida (Figura 5).

En contraposición, Bartos et al. (2023) realizaron un diseño cruzado, doble ciego y controlado por placebo. Los resultados concluyeron que no se encontraron diferencias significativas en las medidas cognitivas, afectivas o físicas entre los grupos de probióticos y placebo después de 3, 6 y 8 meses.

DCL

Tras analizar el impacto beneficioso de los probióticos en individuos cognitivamente sanos, es fundamental considerar su efecto en poblaciones con Deterioro Cognitivo Leve (DCL).

Azuma et al. (2023) investigaron los efectos de la ingesta continua de la cepa probiótica *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505 sobre la función cognitiva en adultos mayores. Los resultados mostraron mejoras en los dominios de atención, flexibilidad cognitiva y función ejecutiva, sugiriendo que diferentes cepas probióticas pueden impactar distintas áreas de la cognición. Asimismo, Sakurai et al. (2022), centrado en una cepa de probiótico diferente, el *Lactiplantibacillus plantarum* OLL2712, en su estudio de 12 semanas, doble ciego y controlado por placebo, también observaron notables mejoras ejecutivas, sobre todo en las puntuaciones de memoria compuesta y memoria visual en el grupo que recibió el probiótico en comparación con el grupo placebo.

Por su parte, Fei et al. (2023) encontró que, además de notables mejoras cognitivas a través de las puntuaciones de los exámenes MMSE y MoCA en las áreas de atención, cálculo, recuerdo y función ejecutiva, el consumo de probióticos mejoró notablemente la calidad del sueño, específicamente la duración y el tiempo para conciliarlo.

Sanborn et al. (2020) compararon el efecto de la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la función cognitiva de adultos mayores con y sin evidencia de deterioro cognitivo. Los resultados concluyeron que la suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG está asociada con una mejora en el rendimiento cognitivo en adultos con deterioro cognitivo, sin embargo, no se observaron mejoras significativas en aquellos con una función cognitiva intacta.

Por otro lado, Bernier et al. (2021) y Asaoka et al. (2024), Kobayashi et al. (2019) y Xiao et al. (2020) estudiaron la misma cepa probiótica, el *Bifidobacterium breve* MCC1274. Por un lado, Bernier et al. (2021) encontraron una mejora significativa en varias funciones cognitivas como la memoria inmediata, memoria retrasada y la memoria visoespacial/construccional. Además,

establecieron una relación con el azúcar en sangre (HbA1c), ya que las personas con niveles más bajos al inicio del estudio mostraron mejoras en la función cognitiva. Esto sugiere que disminuir los niveles de HbA1c podría estar relacionado con mejoras en la memoria. Asimismo, Asoka et al. (2024) encontraron resultados similares, su estudio concluyó con mejoras significativas en algunos subdominios de las pruebas ADAS-Jcog y MMSE. En el subgrupo con puntuaciones más bajas en la MMSE (< 25), se observaron mejoras significativas en las subescalas "orientación en el tiempo" y "escritura". Además, el subdominio de "orientación" del ADAS-Jcog también mostró mejoras significativas en comparación con el placebo a las 24 semanas, lo que sugiere que esta cepa probiótica puede ayudar a prevenir el deterioro cognitivo en sujetos con DCL.

Por último, Kobayashi et al. (2019) y Xiao et al. (2020) también reportaron una mejora de la función cognitiva. Según Kobayashi et al., (2019) su estudio de 12 semanas resultó en un aumento notable de las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas RBANS y MMSE en ambos grupos (probiótico y placebo). Sin embargo, el grupo breve A1 y el grupo placebo mostraron mejoras significativas en las subescalas de "memoria inmediata" y "memoria retardada" de la puntuación total de RBANS y MMSE, a pesar de las puntuaciones bajas en las pruebas de RBANS (una indicación de un posible deterioro cognitivo leve). Es decir, el estudio indica que la administración de *Bifidobacterium breve A1* puede mejorar la función cognitiva en personas con DCL. Por su lado, Xiao et al. (2020), también mostró una mejora significativa en la prueba de RBANS, observando mejoras en varias áreas cognitivas; especialmente la memoria inmediata, visoespacial/construcción y memoria diferida.

Todos los estudios con probióticos en personas con DCL mejoraron la función cognitiva.

Alzheimer

Respecto a los resultados relacionados con la Enfermedad de Alzheimer (EA), encontramos;

Akbari et al. (2016) dividieron a los participantes en dos grupos: uno que recibió leche con probióticos y otro que recibió leche sin probióticos (control). El grupo de probióticos consumió 200 ml/día de leche que contenían diferentes cepas probióticas durante 12 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en la función cognitiva y varios marcadores metabólicos en pacientes con Alzheimer.

Ton et al. (2020) obtuvieron resultados similares en su estudio sobre la suplementación con sinbióticos (combinación de probióticos y prebióticos) en pacientes con Alzheimer. Los resultados mostraron mejoras significativas en diversas áreas cognitivas, incluyendo la memoria, habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas, atención y habilidades constructivas. Además, se encontró una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias y en la producción de especies reactivas de oxígeno. En decir, la suplementación durante 90 días resultó en mejoras cognitivas y reducciones en la inflamación, el estrés oxidativo y el daño celular.

Akhgarjand et al. (2024) concluyeron que el grupo que recibió dos tipos diferentes de probióticos mostró una mejora significativa en la puntuación del MMSE en comparación con el grupo placebo. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de intervención probiótica. Por tanto, los resultados sugieren que los probióticos pueden ser un tratamiento complementario efectivo para mejorar la calidad de vida de los pacientes con Alzheimer.

Hsu et al. (2023) concluyeron que la suplementación con probióticos durante 12 semanas en pacientes con Alzheimer puede aumentar los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), reducir la inflamación y mejorar la capacidad antioxidante. Aunque no se observaron mejoras significativas en la función cognitiva, hubo una cierta tendencia a una menor tasa de deterioro cognitivo en el grupo tratado con probióticos. Estos resultados sugieren que los probióticos podrían tener beneficios potenciales en la ralentización de la progresión del Alzheimer. Asimismo, Leblhuber et al. (2018) aunque tampoco se encontraron mejoras cognitivas directas, encontraron efectos positivos en la composición de la microbiota intestinal y en la activación inmune, sugiriendo posibles beneficios indirectos a largo plazo sobre la cognición.

En contraposición a estos resultados, encontramos a Agahi et al. (2019) y Ling et al. (2020) los cuales concluyeron que la suplementación con probióticos puede no ser efectiva. En primer lugar, Agahi et al. (2019) demostraron que la suplementación probiótica no mejora la función cognitiva ni modifica significativamente los biomarcadores inflamatorios y oxidativos en pacientes con AD severo. Por tanto, la efectividad de los probióticos puede depender de la severidad de la enfermedad, la formulación utilizada y la duración del tratamiento. En segundo lugar, Ling et al., (2020) concluyeron que, aunque el probiótico generalmente se considera beneficioso, en este estudio se encontró que su aumento se correlaciona negativamente con la función cognitiva en pacientes con AD, lo que indica que la funcionalidad específica y el contexto de uso de probióticos pueden variar.

Parkinson

Respecto a los resultados de la enfermedad neurodegenerativa progresiva de Parkinson, encontramos lo siguiente:

Mehbari et al. (2023), en su estudio sobre los efectos de la suplementación con simbióticos durante 12 semanas en 80 pacientes con EP, evaluaron el impacto de la suplementación en los marcadores de estrés oxidativo, el estado mental y la calidad de vida de los pacientes. Respecto a su impacto en la actividad mental, hubo una reducción significativa en las puntuaciones de depresión en el grupo de simbióticos. Por otro lado, aunque la mejora de la ansiedad no fue significativamente superior al placebo, sí se observó una disminución en las puntuaciones dentro del grupo de simbióticos. Además, se reportó una mejora en la calidad de vida, medida a través del cuestionario PDQ-39.

Por su lado, Ghyselinck et al. (2021) investigaron la administración de un probiótico, Symprove, con cuatro cepas (*Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174 y *Enterococcus faecium* NCIMB 30176). Entre los resultados, destacamos que en sujetos con EP hubo un aumento de *Firmicutes* y *Actinobacterias*, que son bacterias beneficiosas. Aunque dicho estudio no reporta específicamente resultados en el ámbito cognitivo, menciona que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), aumentaron significativamente después de administrar el probiótico. Además, hubo evidencia de una mejora de la barrera intestinal, una mejor modulación de la respuesta inmune mediante un aumento de las citoquinas antiinflamatorias y una aceleración de la cicatrización, lo que mejora la regeneración del tejido intestinal. Según el estudio, estos cambios sugieren un potencial impacto positivo en la cognición, ya que los mecanismos que mejoran la salud intestinal son esenciales para que los probióticos puedan influir indirectamente en la salud cerebral y cognitiva.

Huntington

Wasser et al. (2020) estudiaron cómo el desequilibrio del microbioma intestinal afecta a las personas con enfermedad de Huntington (EH) y encontraron que hay una relación entre las bacterias del intestino y el rendimiento cognitivo.

En su investigación, los pacientes con EH tuvieron un rendimiento cognitivo mucho peor que las personas sanas, medido con una batería de pruebas específicas para esta enfermedad (HD-CAB). Descubrieron que menos cantidad de la bacteria *Eubacterium hallii* se relacionaba con peores resultados en pruebas de memoria verbal y velocidad de procesamiento y atención, aunque esta última relación no fue estadísticamente significativa. Además, observaron diferencias en las vías y enzimas relacionadas con la producción de serina y glicina, lo que sugiere que los cambios en el microbioma pueden afectar la función cognitiva. Estos resultados indican que los probióticos podrían influir positivamente en la cognición al modificar el microbioma intestinal, ofreciendo una posible nueva forma de tratamiento para la EH y otras demencias.

- b) Examinar la relación entre el microbiota intestinal y la función cognitiva, así como sus mecanismos subyacentes, en personas con demencia y DCL para entender cómo los probióticos pueden influir en este eje y contribuir a la mejora cognitiva.

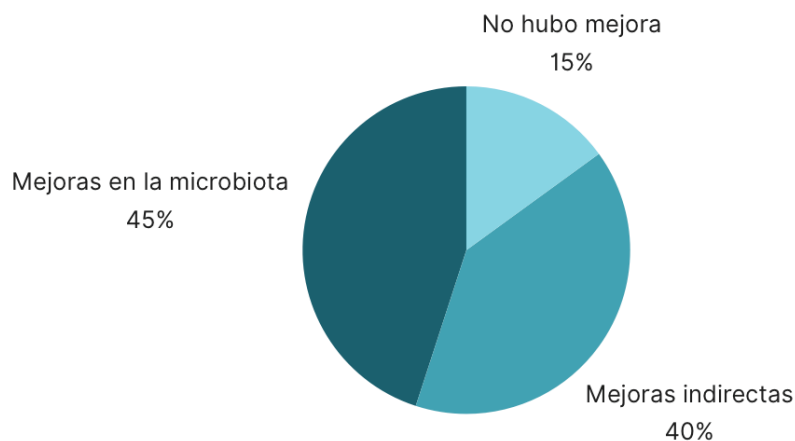


Figura 6
Elaboración propia. Resultados de la relación de la microbiota y la cognición.

La suplementación con probióticos ha mostrado tener potencial para mejorar la función cognitiva en personas con diversas condiciones de salud, incluyendo demencia y deterioro cognitivo leve (DCL), esta mejora parece estar relacionada con el eje intestino-cerebro. A continuación, se encuentran los resultados al respecto.

Algunos autores como Shi et al. (2022), Azuma et al. (2023) y Fei et al. (2023) que estudiaron a personas sanas o con DCL relacionaron esta mejora con un aumento de las bacterias beneficiosas tras la administración del probiótico. Shi et al. (2022) correlacionó la mejora de las funciones cognitivas con cambios notables en la composición del microbioma intestinal. Específicamente, hubo un aumento en la abundancia de bacterias beneficiosas como *Lachnospira*, *Bifidobacterium*, *Doreay Cellulosilyticum*, junto con una disminución de bacterias relacionadas con el deterioro cognitivo, como *Collinsella*, *Parabacteroides*, *Tyzzerella*, *Bilophila*, *unclassified_c_Negativicutes*, *Epulopiscium*, *Porphyromonas*, y *Granulicatella*. Asimismo, Azuma et al. (2023) en su estudio concluyeron que la ingesta de GCL2505 e inulina aumentó significativamente el número de bifidobacterias (grupo de bacterias beneficiosas) en las heces de los participantes. El probiótico, al aumentar el número de bifidobacterias, también puede aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético. Los AGCC tienen propiedades antiinflamatorias, mejoran el metabolismo de la glucosa y reducen la grasa visceral. Por otro lado, Fei et al. (2023), en su ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, también observó una mejora de las funciones cognitivas, especialmente la memoria y la atención, observándose también un aumento significativo en la abundancia

relativa de *Bacteroidetes* en el grupo de probióticos. Es decir, un incremento en los géneros *Blautia*, *Lachnospiraceae*, *Muribaculaceae*, *Haemophilus*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, entre otros, tras la intervención con probióticos. Además, también hubo una mejoría de los síntomas gastrointestinales medido por Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) y del sueño, cuyas mejoras también estaban relacionadas con la ingesta de probióticos.

Ghyselinck et al. (2021) en su estudio con pacientes con EP también observaron cambios en la microbiota intestinal antes y después del tratamiento con probióticos. Los pacientes con EP al principio mostraron niveles elevados de *Firmicutes* y reducidos de *Bacteroidetes* en comparación con sujetos sanos. Tras el tratamiento con probióticos, se pudo observar un cambio en la composición bacteriana en las microbiotas tras 48 horas de dosificación del probiótico, resumiéndose en un aumento de *firmicutes* y de *actinobacteria*. Respecto a los AGCC, hubo un aumento significativo de lactato en las primeras 6 horas, junto con un aumento de butirato. Además, también aumentaron las citocinas anti-inflamatorias. Por tanto, el estudio sugiere que la suplementación con probióticos puede mejorar la salud intestinal en pacientes con Parkinson al modificar la composición de la microbiota intestinal, aumentar la producción de AGCC (especialmente butirato), mejorar la integridad de la barrera intestinal y regular los niveles de citocinas inflamatorias.

En esta misma línea, Ling et al. (2020) demostraron que los pacientes con EA tienen menor variedad de bacterias en el intestino en comparación con personas sanas. Los pacientes con EA tienen menos bacterias que producen butirato (ácido graso con efectos antiinflamatorios). Además, los niveles de *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia* son más altos (su aumento implica inflamación). Por último, en estos pacientes con demencia hay más citocinas proinflamatorias y menos citocinas antiinflamatorias.

Akhagarjand et al. 2024 añade una posible relación entre los probióticos y las citoquinas inflamatorias. En su ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, con 90 pacientes con alzhéimer, concluyeron que los probióticos pueden influir en la salud del cerebro a través del eje intestino-cerebro, modulando la inflamación y el estrés oxidativo. Los probióticos redujeron significativamente los marcadores inflamatorios como TNF- α y aumentaron los niveles de IL-10, dos citoquinas proinflamatorias. Por su lado, Hsu et al. (2023) aunque coincide con la evidencia de que la suplementación con probióticos puede mejorar los niveles de BDNF, reducir la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con Alzheimer, añade que no se observaron cambios significativos en la diversidad y composición de la microbiota intestinal después de 12 semanas de intervención.

Bernier et al. (2021) destacaron el papel de los niveles de HbA1c. En su estudio encontraron que la toma del probiótico *Bifidobacterium breve* MCC1274 redujo los niveles de HbA1c, un marcador que mide el nivel de azúcar en la sangre. Esto se relacionó con una mejora

en la función cognitiva. Por tanto, la microbiota intestinal puede afectar el metabolismo del azúcar. Un intestino saludable mejora la sensibilidad a la insulina y regula los niveles de glucosa en sangre, lo que puede reducir la inflamación general y mejorar la salud cerebral. Reducir la inflamación y controlar mejor el azúcar en la sangre son importantes para prevenir o ralentizar enfermedades neurodegenerativas.

Sakurai et al. (2022) demostró en su análisis de la microbiota intestinal que los participantes que consumieron el probiótico *OLL2712* tenían una menor proporción de los géneros que están relacionados con la inflamación. La reducción en estos géneros bacterianos, asociados con la inflamación, sugiere que *OLL2712* podría estar modulando la inflamación intestinal y, por extensión, la neuroinflamación, a través del eje microbioma-intestino-cerebro.

El estudio de Mehbari et al. (2023) concluyó que la suplementación simbiótica durante 12 semanas puede mejorar los marcadores de estrés oxidativo y reducir los síntomas depresivos en pacientes con Parkinson. Aunque no se evaluaron cambios directos en la composición de la microbiota, los resultados indican que la intervención simbiótica tuvo un efecto positivo en el estado antioxidante y en ciertos aspectos de la calidad de vida, incluyendo el bienestar y la función cognitiva.

Respecto a Wasser et al. (2020) en su estudio con pacientes con EH concluyó que la composición bacteriana de los pacientes con EH era muy diversa en comparación con los controles sanos. La menor abundancia de *Eubacterium hallii* se correlacionó con signos motores más severos y una mayor proximidad al inicio de la enfermedad. También se encontró una asociación entre *E. hallii* y el rendimiento en la prueba de memoria verbal (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) y una tendencia similar con la prueba de velocidad de procesamiento y atención (Symbol Digit Modalities Test).

Varios estudios han investigado cómo los probióticos pueden influir en la cognición a través de varios mecanismos biológico. Sanborn et al. (2020) encontraron que ciertos suplementos dietéticos mejoraban el rendimiento cognitivo, asociándose estos efectos con cambios en los metabolitos intestinales que podrían influir en los niveles de neurotransmisores cerebrales. Apoyando esta idea, Ton et al. (2020) indicaron que el ejercicio físico, conocido por modular la microbiota intestinal, también mejoraba la función cognitiva, probablemente a través de la producción de neurotransmisores como el GABA y la serotonina. Xiao et al. (2020) mostraron que la suplementación con ciertos aminoácidos mejoraba la memoria espacial, posiblemente a través de cambios en la microbiota intestinal que afectan la síntesis de neurotransmisores.

Shi et al. (2020) demostraron que una dieta rica en fibra, que modula la microbiota intestinal, tenía efectos positivos en la cognición, posiblemente a través de la producción de

ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que afectan la función cerebral. Kobayashi et al. (2019) encontraron que los antioxidantes naturales mejoraban la función cognitiva en modelos animales, sugiriendo una reducción de la inflamación y la permeabilidad de la barrera intestinal como posibles mecanismos subyacentes.

Por otro lado, Shi et al. (2020), Sanborn et al. (2020) y Kobayashi et al. (2019) mencionan que el nervio vago desempeña un papel esencial en la mediación de los efectos beneficiosos de los probióticos sobre la cognición, actuando como un puente entre el intestino y el cerebro para influir en procesos inflamatorios y neuroquímicos.

En contraposición a lo mencionado anteriormente destacamos los estudios de Bartos et al. (2023), Asaoka et al. (2024) y Agahi et al. (2020).

Bartos et al. (2020) examinaron el efecto de los probióticos en la memoria en adultos mayores con cognición normal o levemente deteriorada. Se encontró que la intervención con probióticos no mejoró significativamente las funciones cognitivas, afectivas o físicas de los participantes en comparación con el placebo. Durante los 6 meses de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en las pruebas cognitivas entre los grupos, excepto una disminución en el recuerdo de oraciones después de la distracción en el test ALBA tras 3 meses de uso de probióticos. Estos resultados sugieren que, al menos en este estudio, los probióticos no tienen un impacto notable en la cognición de los adultos mayores con función cognitiva normal o levemente afectada.

De la misma manera, Asaoka et al. (2024) concluyeron que, aunque se observaron mejoras en algunas subescalas de las pruebas cognitivas (ADAS-Jcog y MMSE) debido al consumo de *Bifidobacterium breve* MCC1274, no hubo cambios marcados en la composición general de la microbiota intestinal. Esto sugiere que la mejora cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral podrían deberse a mecanismos indirectos que no están reflejados directamente en la composición de la microbiota, como la reducción de la inflamación o la producción de metabolitos específicos por las bacterias probióticas.

Por último, Agahi et al. (2020) mencionaron que la suplementación con probióticos no mostró un impacto significativo en los biomarcadores de inflamación y de estrés oxidativo. Los cambios porcentuales en estos biomarcadores fueron mínimos y no significativamente diferentes entre los grupos de control y probióticos. El estudio concluyó que la administración de probióticos no tuvo efectos pronunciados en los pacientes con Alzheimer severo. Esto sugiere que los efectos de los probióticos pueden ser más limitados en etapas más avanzadas de la enfermedad, por tanto, la severidad de la demencia es un factor que puede influir en la respuesta de la suplementación.

- c) *Identificar las cepas de probióticos más efectivas para mejorar la cognición en personas con demencia, basándose en la revisión de la literatura científica y los estudios clínicos existentes.*

A continuación, se muestra una tabla especificando el tipo de cepa probiótica utilizada y su efectividad en dicho estudio.

Tabla 7.
Resultados sobre los probióticos en los estudios seleccionados.

Información del estudio	Tipo de probiótico	Mejoras en la función cognitiva
Chen et al., 2023	No especificado	Sí
Bernier et al., 2021	<i>Bifidobacterium breve A1</i>	Sí
Agahi et al., 2019	Mixto (En 1 cápsula; A1, <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> . En la otra capsula (<i>Lactobacillus aciophilus</i> , <i>bifidobacterium bifidum</i> , y <i>longum</i>)	No
Azuma et al., 2023	<i>Bifidobacterium animalis subsp lactis GCL2505</i>	Sí
Asaoka et al., 2023	<i>Bifidobacterium breve MCC1274 (A1)</i>	Sí
Akbari et al., 2016	Mixto	Sí
Kobayashi et al., 2019	<i>Bifidobacterium breve A1</i>	Sí
Bartos et al., 2023	<i>Streptococcus thermophilus GH</i> <i>Streptococcus salivarius GH</i> <i>NEXARSLactobacillus plantarum GH</i> y <i>Pediococcus pentosaceus GH</i>	No
Sakurai et al., 2022	<i>Lactobacillus plantarum OCC2712</i>	No
Akhagarjand et al., 2022	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>bifidobacterium longum</i>	Sí
Hsu et al., 2023	<i>Bifidobacterium longum subsp. infantis</i> BLI-02, <i>Bifidobacterium breve</i> Bv-889, <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i> CP-9, <i>Bifidobacterium bifidum</i> VDD088, <i>Lactobacillus plantarum</i> PL-02	No
Ghyselincx et al., 2021	Symprove (mezcla de varias cepas)	No
Ton et al., 2020	Mixto (A1, <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>fructivorans</i> y <i>acetobacter</i>)	Sí
Xiao et al., 2020	<i>Bifidobacterium breve A1</i>	Sí
Shi et al., 2022	<i>Bifidobacterium longum BB68S</i>	Sí
Fei et al., 2023	Mixto (hasta 12 cepas diferentes)	Sí
Sanborn et al., 2020	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Sí
Ling et al., 2020	No uso probióticos	No midió cognición
Mehbari et al., 2023	Mixto (<i>acidophilus</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>plantarum</i> , <i>longum</i> y <i>thermophilus</i>)	Mejoras en la depresión
Wasser et al., 2020	No se utilizaron probióticos	Sí

El probiótico *Bifidobacterium breve* MCC1274, también conocido como *Bifidobacterium breve* A1, fue uno de los más utilizados (tabla 7). Esto se puede observar en los artículos de Bernier et al. (2021), Asaoka et al. (2023), Kobayashi et al. (2019), Xiao et al. (2020), Ton et al. (2020) y Fei et al. (2023). Todos estos estudios reportaron mejoras significativas en la función cognitiva tras la administración de esta cepa.

En segundo lugar, se encuentra el *Bifidobacterium longum* BB68S, utilizado por Mehbari et al. (2020), Shi et al. (2022), Akhgarjand et al. (2022), Hsu et al. (2023) y Agahi et al. (2019). De estos, los tres primeros observaron mejoras en la cognición, mientras que los dos últimos no encontraron mejoras significativas.

Otra cepa probiótica empleada en los estudios fue es el *Lactobacillus rhamnosus* GG, utilizado por Akhgarjand et al. (2022) quien lo combinó con *Bifidobacterium longum* y por Sanborn et al. (2020) y Mehbari et al. (2020). Todos estos estudios obtuvieron mejoras significativas en la cognición, excepto Mehbari et al. (2020), que aunque sí observó mejoras estas se dieron únicamente en los marcadores depresivos.

El *Lactobacillus plantarum* OCC2712 también fue de los más utilizados, aunque casi siempre se administró en conjunto con otras cepas de probióticos. Fue utilizado por Sakurai et al. (2022), en cuyo estudio no se observaron mejoras cognitivas. También fue utilizado por Agahi et al. (2019), Bartos et al. (2023), Hsu et al. (2023), en ninguno de estos estudios se obtuvieron mejoras cognitivas. El estudio mencionado anteriormente de Mehbari et al. (2023) también estudió esta cepa, que concluyó las ya mencionadas mejoras únicamente en el ámbito depresivo y ciertas mejoras en la ansiedad, aunque estas no fueron tan significativas.

Respecto a la utilización de cepas combinadas, encontramos que Fei et al. (2023), Akbari et al. (2016), Bartos et al. (2023), Hsu et al. (2023), Ton et al. (2020) y Mehbari et al. (2023) utilizaron cepas mixtas. En este contexto, observamos una variedad de resultados: Bartos et al. (2023) y Hsu et al. (2023) no encontraron mejoras, mientras que el resto de los estudios sí reportaron mejoras significativas.

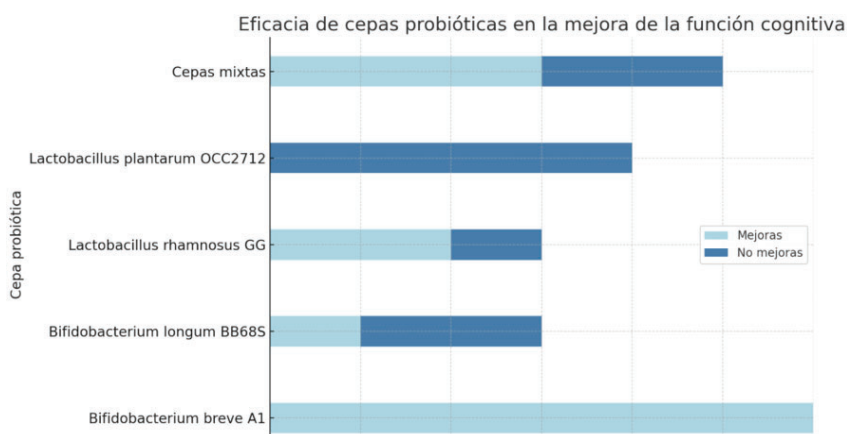


Figura 8.
Probióticos más comunes y su impacto en los estudios

5.2 Sesgo de los estudios.

Tabla 9

Medición del riesgo de sesgo propuesto en el Manual Cochrane de Revisiones sistemáticas.

	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores de resultados	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otros sesgos
Chen et al., 2023	-----	-----	-----	●	●	●	●
Bernier et al., 2021	●	●	●	●	●	●	●
Agahi et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Azuma et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Asaoka et al., 2024	●	●	●	●	●	●	●
Akbari et al., 2016	●	●	●	●	●	●	●
Kobayashi et al., 2019	●	●	●	●	●	●	●
Bartos et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Sakjurai et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Akhgarjand et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Hsu et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Ghyselinck et al., 2021	-----	-----	-----	●	●	●	●
Ton et al., 2020	-----	-----	-----	●	●	●	●
Xiao et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Shi et al., 2022	●	●	●	●	●	●	●
Fei et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Sanborn et al., 2020	●	●	●	●	●	●	●
Ling et al., 2020	-----	-----	-----	●	●	●	●
Mehrabani et al., 2023	●	●	●	●	●	●	●
Wasser et al., 2020	-----	-----	-----	-----	●	●	●

----	●	●	●
No aplicable	Bajo riesgo de sesgo	Moderado riesgo de sesgo	Alto riesgo de sesgo

Como se ha observado en la *Figura 9 (evaluación de riesgo de sesgo)*, la mayoría de los estudios presentan un bajo riesgo de sesgo en casi todos los criterios ya que cumplen con una metodología clínica controlada, aleatorizada, doble ciego y controlada por placebo. Estos estudios presentan un menor riesgo de sesgo en comparación con los estudios observacionales por la consistencia en la implementación de métodos robustos para el cegamiento, la ocultación de la asignación y el manejo de datos incompletos.

Sin embargo, los estudios observacionales y transversales, como los de Ling et al. 2020, Ghyselinck et al. 2021, Ton et al. 2020 y Wasser et al. 2020, aunque proporcionan una valiosa información sobre la disbiosis intestinal en diversas enfermedades neurodegenerativas, las limitaciones inherentes a su diseño deben ser consideradas, y se necesitan estudios longitudinales más grandes y con un mayor control de las variables para confirmar estos hallazgos y poder explorar su relevancia clínica.

11. DISCUSIÓN

El impacto de los probióticos en la cognición y en diversas formas de demencia ha ganado un interés significativo. Esta revisión sistemática se ha realizado para evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en personas con demencia y DCL. A continuación, se procede a la discusión y comparación de los resultados obtenidos con la literatura existente.

a) *Examinar la relación entre el microbiota intestinal y la función cognitiva en personas con demencia, para entender cómo los probióticos pueden influir en este eje y contribuir a la mejora cognitiva.*

Al analizar los artículos científicos seleccionados sobre el impacto de los probióticos en la función cognitiva en demencias, se ha encontrado una proporción significativa de estudios que se centran en el deterioro cognitivo leve (DCL), superando el número de artículos centrados en demencias. Esta prevalencia no es casual y puede explicarse por varios factores que hacen del DCL un objetivo prioritario para la investigación en este campo. Esto coincide con lo mencionado por Agahi et al. (2018), quien subraya la importancia de la detección y la intervención temprana en condiciones como el DCL, que a menudo preceden a la demencia, convirtiéndose en un objetivo prioritario para la investigación y la intervención.

Todos los artículos seleccionados sobre DCL mejoraban la función cognitiva; Azuma et al. (2023) mencionaron que los probióticos mejoraron la atención, la flexibilidad cognitiva y la función ejecutiva. Asimismo, Fei et al. (2023) reportó mejoras en las mismas zonas, pero añadiendo también el cálculo y el recuerdo. Por su lado, Sakurai et al. (2022) reportaron mejoras en la memoria compuesta y la memoria visual. Esto es compartido por Bernier et al. (2021) y Kobayashi et al., (2019) quien menciona mejoras en la memoria, pero la memoria inmediata, memoria retrasada y memoria visuoespacial/construccional. Por último, Asaoka et al. (2024) también reportó mejoras en la escritura. Cada estudio utilizó diferentes cepas de probióticos, lo que sugiere que los beneficios cognitivos pueden depender de la cepa específica utilizada y de que esta sea administrada en las etapas iniciales de la demencia, ya que su efectividad es mayor (Ling et al., 2020)

Sin embargo, en otras demencias, como el Alzheimer, Parkinson o Huntington, la degeneración neuronal y la pérdida de sinapsis son mucho más pronunciadas, lo que limita la capacidad de cualquier intervención para revertir o mejorar significativamente las funciones cognitivas (Gómez-Eguílaz et al., 2019). Los estudios muestran que, aunque los probióticos pueden tener efectos positivos en las demencias, estos efectos son generalmente más modestos y no tan amplios como en el DCL. Por ejemplo, Akbari et al. (2016) encontraron que los probióticos mejoraron la función cognitiva y ciertos marcadores metabólicos en pacientes con Alzheimer, pero no hubo cambios significativos en otros biomarcadores de estrés oxidativo e

inflamación. Similarmente, Ton et al. (2020) reportaron mejoras en la memoria y habilidades visoespaciales en pacientes con Alzheimer tras la suplementación con simbióticos, pero estas mejoras no fueron tan extensas como las observadas en estudios de DCL. Además, Hsu et al. (2023) concluyeron que, aunque los probióticos podían aumentar los niveles de BDNF y reducir la inflamación en pacientes con Alzheimer, las mejoras en la función cognitiva fueron limitadas.

Lo mismo ocurre en el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), cuyos estudios muestran que, aunque los probióticos parecen ofrecer beneficios, las mejoras en la función cognitiva y la calidad de vida tampoco son tan extensas como en el DCL. La degeneración neuronal de la EP, similar a lo que ocurre en la EA, limita la capacidad de los probióticos para revertir o mejorar significativamente las funciones cognitivas una vez que el daño es extenso (Ling et al. 2020).

Por otro lado, en las personas cognitivamente sanas, los estudios sugieren que los probióticos también pueden tener un efecto positivo en la función cognitiva, aunque en menor medida en comparación con individuos con DCL. Chen et al. (2023) encontraron mejoras en la función cognitiva global, al igual que Sanborn et al. (2022) que encontraron mejoras en la memoria inmediata y la atención. En contraste, Bartos et al. (2023) no encontraron diferencias significativas, lo que sugiere que los efectos pueden depender de factores adicionales como la cepa utilizada, la duración del estudio y las características individuales de los participantes.

Por último, los estudios sobre EH son más limitados, pero indican que los probióticos pueden influir en la microbiota intestinal y, posiblemente, de manera indirecta en el rendimiento cognitivo. Wasser et al. (2020) observaron que los pacientes con EH presentaban diferencias significativas en la diversidad microbiana en comparación con los controles sanos. La composición del microbioma mostró correlaciones con el rendimiento cognitivo y los síntomas motores.

En conclusión, los resultados indican que los probióticos pueden contribuir a la mejora de ciertos aspectos cognitivos y posiblemente a la prevención del deterioro cognitivo con la edad. Su eficacia es más evidente en etapas tempranas de deterioro cognitivo, como el DCL, donde pueden prevenir o retrasar la progresión de la demencia. En demencias avanzadas, debido al daño neuronal ya existente, los efectos son más limitados. No obstante, los probióticos aún pueden aún ofrecer mejoras en la calidad de vida y la gestión de síntomas no cognitivos dependiendo del tipo de demencia, la severidad de la misma y de la cepa probiótica utilizada.

Además, también se ha observado que, en personas cognitivamente sanas, los probióticos pueden tener un papel preventivo, ayudando a mantener la salud cognitiva a lo largo del envejecimiento. Este efecto es más pronunciado en individuos con funciones cognitivas intactas.

- b) *Examinar la relación entre la microbiota intestinal y la función cognitiva, así como sus mecanismos subyacentes, en personas con demencia, para entender cómo los probióticos pueden influir en este eje y contribuir a la mejora cognitiva.*

Según Heijtz et al. (2011) tener una microbiota intestinal equilibrada es esencial para la salud general del huésped, incluida la cognición. Se menciona que los probióticos pueden mejorar la composición de la microbiota intestinal, incrementando bacterias beneficiosas y disminuyendo las perjudiciales.

Esto concuerda con lo observado en los artículos de Shi et al. (2022), Azuma et al. (2023) y Fei et al. (2023), los cuales relacionaron la mejora cognitiva con un aumento de las bacterias beneficiosas tras la administración del probiótico. Específicamente, de bacterias como *Lachnospira*, *Bifidobacterium*, *Doreay Cellulosilyticum*, junto con una disminución de *Collinsella*, *Parabacteroides*, *Tyzzarella*, *Bilophila*, *unclassified_c_Negativicutes*, *Epulopiscium*, *Porphyromonas*, y *Granulicatella*. Esto también coincide con lo observado por Ling et al. (2020) que demostraba que los pacientes con EA tienen menor variedad de bacterias en el intestino en comparación con personas sanas.

Por otro lado, Giau et al. 2018 hacía mención del papel de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, mencionando sus propiedades antiinflamatorias y lo esenciales que son para la integridad de la barrera intestinal y la función cerebral. Esto coincide con lo observado por Ghyselink et al. (2021) en su estudio donde observó cambios en la microbiota intestinal directamente relacionados con un aumento significativo de butirato y citocinas antiinflamatorias. También Azuma et al. (2023) encontraron que la ingesta de probióticos aumentaba significativamente la producción de AGCC, lo que podría mejorar el metabolismo de la glucosa y reducir la inflamación. Asimismo, Fei et al. (2023) reportaron un incremento en los géneros bacterianos productores de AGCC, como *Blautia* y *Lachnospiraceae*, correlacionado con mejoras en la función cognitiva.

Estos resultados coinciden con lo mencionado por Sanz (2023), sobre los probióticos y el aumento de AGCC a su administración, contribuyendo así a la reducción de la inflamación y mejorando la función cognitiva. Esto refuerza la idea de que los AGCC son mediadores clave en los efectos beneficiosos de los probióticos sobre la cognición.

Por otro lado, Jang et al. (2024) y Gómez-Eguílaz et al. (2019) mencionan que la inflamación crónica puede dañar la función cognitiva y que los probióticos pueden ayudar a reducir la inflamación. Esto coincide con lo mencionado por Akhagarjand et al. (2024) que mencionan que los probióticos pueden reducir marcadores inflamatorios como TNF- α y aumentar citocinas antiinflamatorias como IL-10, lo que se asociaba con mejoras en la función cognitiva. De la misma forma, Mehbari et al. (2023) y Ghyselink et al. (2021) observaron una reducción en

bacterias dañinas que parecen estar directamente relacionadas con la neuroinflamación. Además, Hsu et al. (2023) encontraron que la suplementación con probióticos no solo redujo los niveles de citoquinas proinflamatorias, sino que también aumentó los niveles de citoquinas antiinflamatorias. Este hallazgo es consistente con lo expuesto por Jang et al (2024), donde se destaca que el consumo de probióticos puede ayudar a la composición de una microbiota equilibrada, lo cual puede disminuir la inflamación crónica, importante para prevenir el deterioro cognitivo.

Por último, John et al. (2021) indica que la modulación de la microbiota intestinal puede influir en la producción de neurotransmisores, como el GABA, dopamina, serotonina y otros compuestos que afectan la cognición y el estado de ánimo y que son cruciales para el funcionamiento del cerebro. Esto coincide con lo mencionado por Gómez-Eguílaz et al. (2019), los cuales mencionan que los AGCC, como el butirato, tienen propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras.

En este contexto, Akhagarjand et al. 2024 encontraron que los probióticos aumentaban los niveles de triptófano en el intestino, lo cual mejoraba los niveles de serotonina en el cerebro. Hsu et al. (2023) demostraron que la suplementación con probióticos elevó los niveles de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) en pacientes con Alzheimer, lo cual podría potenciar la neuroplasticidad y la función cognitiva. Además, Sanborn et al. (2020) y Xiao et al. (2020) mencionaron que la suplementación con ciertos aminoácidos y el ejercicio físico mejoraban la memoria y la función cognitiva, probablemente a través de la producción de neurotransmisores como el GABA y la serotonina.

Por último, Ghyselincx et al. (2021) en su estudio con pacientes con EP también observaron cambios en la microbiota intestinal y un aumento significativo de AGCC y de butirato, además de citocinas anti-inflamatorias.

Por tanto, los factores relacionados con la mejora de la función cognitiva a través de la suplementación con probióticos son: modulación de la microbiota intestinal (incremento de bacterias beneficiosas como *Lachnospira* y *Bifidobacterium* y disminución de bacterias perjudiciales como *Collinsella* y *Parabacteroides*), producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, reducción de la inflamación, mejora del metabolismo y salud metabólica (mejora en el metabolismo de la glucosa y reducción de niveles de HbA1c), y producción y modulación de neurotransmisores (influencia en la producción de GABA, dopamina, serotonina y BDNF).

- c) *Identificar las cepas de probióticos más efectivas para mejorar la cognición en personas con demencia, basándose en la revisión de la literatura científica y los estudios clínicos existentes.*

Según Thangaleela et al. (2022), diferentes cepas de probióticos pueden tener diversos efectos sobre la microbiota intestinal y, por ende, sobre la función cognitiva. A continuación, se comparan estos hallazgos teóricos con los resultados de los estudios.

Según la literatura científica, entre los probióticos más utilizados para tratar las demencias se encuentran los siguientes; *Bifidobacterium breve MCC1274*, *Bifidobacterium longum BB68S*, *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Lactobacillus plantarum OLL2712* (John, 2021). Esto concuerda con los resultados de los estudios, siendo el *Bifidobacterium breve A1* el más utilizado (tabla 7).

La literatura al respecto sugiere que los probióticos pueden influir en la bioquímica del SNC modificando los niveles de sustancias clave como BDNF, dopamina, serotonina y GABA, afectando así la cognición y el comportamiento (Thangaleela et al., 2022). Además, los probióticos pueden moderar la respuesta al estrés del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, reducir niveles de cortisol y disminuir la producción de citocinas proinflamatorias, impactando tanto el sistema endocrino como el nervioso (Giau et al., 2018). Estos mecanismos son consistentes con los resultados observados en los estudios.

Respecto al *Bifidobacterium Breve A1* o *MCC1274*, los estudios de Bernier et al. (2021), Asaoka et al. (2023), Kobayashi et al. (2019), Xiao et al. (2020), Ton et al. (2020) y Fei et al. (2023), reportaron mejoras significativas en la función cognitiva. Además, estos estudios presentan un bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los criterios evaluados, lo que refuerza la validez de sus resultados.

El probiótico *Bifidobacterium longum BB68S* y *rhamnosus* también se encuentran entre los más utilizados. Respecto a su eficacia, podemos decir que Shi et al. (2022) y Akhagarjand et al. (2022) encontraron mejoras cognitivas significativas con el *longum BB68S*. Por otro lado, el probiótico *rhamnosus GG*, aunque también mostró mejoras, fue utilizado en menor medida que en los otros estudios.

Respecto a la utilización de cepas combinadas, la mayoría de los estudios mostraron mejoras frente a esta combinación. Lo que coincide con lo establecido por Chapman et al. (2021) que mencionaban que una combinación de varias cepas podría producir un efecto sinérgico, proporcionando a su vez una cobertura más elevada y mayores beneficios.

Por tanto, las cepas probióticas más efectivas basadas en los estudios revisados son *Bifidobacterium breve MCC1274 (A1)* y *Bifidobacterium longum BB68S*, siendo *Bifidobacterium breve A1* la más consistente. *Lactobacillus rhamnosus GG* también muestra potencial, aunque

en menor medida en comparación con A1. Además, las combinaciones de cepas probióticas parecen ser una estrategia prometedora para maximizar los beneficios cognitivos (Chapman et al., 2021)

12. CONCLUSIONES

Este trabajo ha revisado sistemáticamente la literatura existente para evaluar la eficacia de la suplementación con probióticos en personas con demencia y deterioro cognitivo leve (DCL). A continuación, se presentan las conclusiones generales derivadas de esta revisión.

Los estudios seleccionados han mostrado mejoras significativas en la función cognitiva en individuos con DCL, sugiriendo que los probióticos son más efectivos en las primeras etapas del deterioro cognitivo. En contraste, en demencias más avanzadas como el Alzheimer, Parkinson o Huntington, los efectos de los probióticos son más modestos o nulos. Esto se debe a la mayor degeneración neuronal y pérdida de sinapsis en estas condiciones, limitando la capacidad de los probióticos para revertir o mejorar significativamente las funciones cognitivas (Ling et al., 2020). Además, los probióticos también han mostrado mejoras en personas sanas, sin deterioro cognitivo.

También se concluye que los probióticos pueden mejorar la composición de la microbiota intestinal, aumentando las bacterias beneficiosas y disminuyendo las perjudiciales. Los probióticos aumentan la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y de butirato, reduciendo la inflamación y mejorando la función cognitiva. También se ha observado el aumento de la serotonina y el triptófano en el cerebro.

Por último, la cepa probiótica más utilizada y efectiva ha sido el *Bifidobacterium Breve* A1, seguido del *Bifidobacterium longum* BB68S y *Lactobacillus rhamnosus* GG. Además, la posibilidad de combinar cepas probióticas puede provocar un efecto sinérgico, mejorando así los beneficios de su administración.

13. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La suplementación con probióticos ha demostrado ser una intervención prometedora para mejorar la salud cognitiva, especialmente en etapas tempranas de la demencia, como el deterioro cognitivo leve (DCL). En la práctica clínica, esto implica considerar la administración de probióticos como una estrategia preventiva y de apoyo en el tratamiento de estos pacientes.

Los probióticos pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la modulación de la microbiota intestinal, reducción de la inflamación sistémica, y mejora de la función cognitiva. Los profesionales de la salud deben estar informados sobre las cepas de probióticos más efectivas, las dosis adecuadas para maximizar estos beneficios y los posibles efectos secundarios. Además, es muy importante ajustarse el uso de probióticos a las necesidades individuales de los pacientes, considerando el tipo y la severidad de la demencia, el estado de salud general, y las preferencias del paciente y sus familiares.

La utilización de probióticos nos puede proporcionar un abordaje multimodal, que incluya intervenciones no farmacológicas como la terapia cognitiva, la actividad física, y la modificación de la dieta, lo cual puede potenciar los efectos beneficiosos de los probióticos.

Respecto a las futuras líneas de investigación, destacamos:

- **Identificar cepas más específicas:** Es crucial continuar investigando para identificar las cepas de probióticos más efectivas para mejorar la cognición en diferentes tipos de demencia. Los estudios futuros deben enfocarse en cepas específicas y sus diferentes mecanismos de acción.
- **Estudios a largo plazo:** Realizar estudios longitudinales que evalúen el impacto de la suplementación con probióticos a largo plazo en la progresión de DCL a demencia.
- **Poblaciones diversas:** Ampliar la investigación a más poblaciones y considerar factores como edad, género, y antecedentes genéticos para entender mejor la eficacia de los probióticos en distintos grupos demográficos.
- **Intervenciones combinadas:** Evaluar la efectividad de combinar probióticos con otras intervenciones terapéuticas, como la terapia cognitiva y la actividad física, para determinar si hay efectos sinérgicos.

14. LIMITACIONES DE LOS HALLAZGOS

Respecto a las limitaciones del estudio podemos mencionar que existe una gran heterogeneidad en los estudios revisados en términos de diseño, duración, tipo de probióticos utilizados, y medidas de resultados. Las diferencias en las herramientas de medición pueden afectar a la interpretación de resultados, lo cual dificulta la comparación directa y, por tanto, la generalización de los hallazgos. Además, la mayoría de los estudios seleccionados se han llevado a cabo en periodos de tiempo relativamente cortos, por lo que no se dispone de suficiente evidencia de estos efectos a largo plazo.

Además, se ha encontrado que existen muchos estudios sobre deterioro cognitivo leve (DCL), pero pocos sobre algunas formas de demencia y ninguno sobre otras, lo que indica que la investigación se ha centrado más en la suplementación de probióticos en etapas iniciales en

lugar de en las demencias ya establecidas. Por lo tanto, sería necesario más investigación en este campo para que se pueda realizar un estudio que englobe todos los tipos de demencia.

Por otro lado, la mayoría de los estudios sobre la suplementación con probióticos se han realizado en modelos animales, por lo que, aunque parece haber una evidencia prometedora, aun es necesaria más investigación en modelos humanos para confirmar los hallazgos.

Además, esta investigación incluyó estudios con participantes de diferentes países, lo que menciona una diversidad cultural significativa. Esta diversidad puede verse afectada por el tipo de probióticos consumidos, la dieta y el estilo de vida, complicando la comparación de resultados entre diferentes poblaciones. También podría existir un sesgo de publicación, donde los estudios positivos tengan una mayor probabilidad de ser publicados.

En resumen, aunque los probióticos muestran potencial en la mejora de la función cognitiva, es esencial abordar estas limitaciones en investigaciones futuras para validar y optimizar su uso en la práctica clínica.

15. OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (ODS)

Para abordar los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) junto con las estrategias relacionadas con este estudio, nos centraremos en las tres dimensiones de la sostenibilidad; ambiental, social y económica.

La sostenibilidad ambiental es la gestión y conservación de los recursos naturales para que estos estén disponibles para las futuras generaciones (En el contexto de este trabajo, el impacto ambiental de la producción y el consumo de probióticos puede ser un aspecto importante a considerar. Los ODS relacionados son: **el ODS 12: producción y consumo responsables** y **el ODS 13: acción por el clima**.

La producción de probióticos debe minimizar el impacto ambiental a través de prácticas sostenibles, como el uso de energías renovables y la reducción de desechos. Además, es crucial considerar la sostenibilidad de las materias primas utilizadas en la producción de probióticos Para ello, se proponen las siguientes estrategias:

- Implementar tecnologías limpias en la producción de probióticos.
- Fomentar el uso de envases biodegradables o reciclables.
- Promover la investigación en cepas de probióticos que no solo beneficien la salud humana, sino que también puedan contribuir a la mejora del medio ambiente, como aquellas que ayuden a la degradación de contaminantes.

Además, también podemos centrar el enfoque de sostenibilidad en las personas con demencia, objeto de este estudio. Para este caso se proponen las siguientes propuestas:

- Fomentar actividades físicas al aire libre, como caminar o ciclismo, que no solo beneficien la salud física y mental de las personas con demencia, sino que también promuevan un entorno más saludable y sostenible.
- Implementar prácticas de reciclaje y gestión de residuos en los centros de cuidado, asegurando un entorno limpio y sostenible para los pacientes.

Por otro lado, se encuentra la sostenibilidad social, centrada en el bienestar de las personas y comunidades, asegurando que se satisfacen las necesidades básicas y se promueve la equidad social. Los ODS relacionados serían el **ODS 3: salud y bienestar** y **ODS 10: reducción de las desigualdades**.

La suplementación con probióticos puede mejorar la salud y el bienestar de las personas con demencia, lo que a su vez puede aliviar la carga sobre sus cuidadores y las comunidades. Es esencial asegurar el acceso equitativo a estos tratamientos, especialmente para las poblaciones vulnerables.

Por ello se proponen las siguientes estrategias:

- Desarrollar programas de educación y sensibilización sobre los beneficios de los probióticos para la salud cognitiva.
- Asegurar que los probióticos sean asequibles y accesibles para todas las personas, independientemente de su situación socioeconómica.
- Fomentar políticas públicas que apoyen la investigación y el desarrollo de tratamientos basados en probióticos, con un enfoque en la equidad y la inclusión.

Por último, la sostenibilidad económica, implica la creación de valor a largo plazo mediante prácticas responsables y eficientes que promuevan el crecimiento económico sin comprometer los recursos futuros. Los ODS relacionados son el **ODS 8: trabajo decente y crecimiento económico** y el **ODS 9: industria, innovación e infraestructura**.

La industria de los probióticos puede contribuir al crecimiento económico mediante la creación de empleos y la promoción de la innovación en el sector de la salud. Es importante que este crecimiento sea sostenible y no esté basado en la explotación excesiva de recursos.

Las estrategias planteadas son las siguientes:

- Fomentar la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías y métodos de producción más eficientes y sostenibles.

- Promover la colaboración entre el sector público y privado para apoyar iniciativas que impulsen el crecimiento económico sostenible en la industria de los probióticos.
- Implementar programas de capacitación y desarrollo de habilidades para los trabajadores en la industria de los probióticos, asegurando condiciones de trabajo justas y seguras.

En conclusión, integrar la sostenibilidad en el desarrollo y uso de probióticos no solo mejora la salud cognitiva de las personas con demencia, sino que también apoya la conservación del medio ambiente, promueve la equidad social y contribuye al crecimiento económico sostenible. Adaptar un enfoque integral de sostenibilidad en la investigación y aplicación de probióticos es esencial para maximizar sus beneficios y asegurar su viabilidad a largo plazo.

16. BIBLIOGRAFÍA

- Agahi, A., Hamidi, G. A., Daneshvar, R., Hamdieh, M., Soheili, M., Alinaghypour, A., Esmaeili Taba, S. M., & Salami, M. (2018). Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double-blind clinical trial. *Frontiers in Neurology*, 9, Article 662. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662>
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- Bartos, A., Weinerova, J., & Diondet, S. (2023). Effects of human probiotics on memory and psychological and physical measures in community-dwelling older adults with normal and mildly impaired cognition: Results of a bi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial (CleverAge biota). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, Article 1163727. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1163727>
- Blum, D., Herrera, F., Francelle, L., Mendes, T., Basquin, M., Obriot, H., et al. (2015). Mutant huntingtin alters Tau phosphorylation and subcellular distribution. *Human Molecular Genetics*, 24, 76-85. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu421>
- Brown, G. C., & Heneka, M. T. (2024). The endotoxin hypothesis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 19(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00722-y>
- Canelón Silva, A. R., & Almansa Martínez, A. (2018). Migración: retos y oportunidades desde la perspectiva de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). *RETOS. Revista de Ciencias de la Administración y Economía*, 8(16), 109-120. <https://doi.org/10.17163/ret.n16.2018.08>
- Chapman, C. M. C., Gibson, G. R., & Rowland, I. (2011). Health benefits of probiotics: Are mixtures more effective than single strains? *European Journal of Nutrition*, 50(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>
- Casagrande, M., Forte, G., Francesca, F., & Corbo, I. (2022). Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8457). <https://doi.org/10.3390/ijerph19148457>
- Clements-Cortes, A., & Bartel, L. (2018). Are we doing more than we know? Possible mechanisms of response to music therapy. *Frontiers in Medicine*, 5, 255. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00255>
- Custodio, N., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Linares, J., & Bendezú, L. (2012). Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia?. *Anales de la Facultad de Medicina*, 73(4), 321-330. Recuperado el 8 de abril de 2024, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832012000400009&lng=es&tlng=es.
- Custodio, N., Montesinos, R., Lira, D., Herrera-Pérez, E., Bardales, Y., & Valeriano-Lorenzo, L. (2017). Mixed dementia: A review of the evidence. *Dementia & Neuropsychologia*, 11(4), 364-370. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-040005>
- Diaz Heijtz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., et al. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3047-3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Esparza, A. M. (2005). La demencia: diagnóstico y evaluación. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 10(3), 6-13. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47310302>
- Fernández-Nogales, M., Cabrera, J.R., Santos-Galindo, M., Hoozemans, J.J., Ferrer, I., Rozemuller, A.J., et al. (2014). Huntington's disease is a four-repeat tauopathy with tau nuclear rods. *Nature Medicine*, 20, 881-885. Doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3617>
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., & Pedrós, I. et al. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>

- Frontiers Editorial Office. (2020). Expression of concern: Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, Article 602204. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.602204>
- Gajardo, J., & Aravena, J. M. (2016). How does occupational therapy contribute to dementia care? *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 54(3), 239-249. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272016000300008>
- Ghosh, S., Dhungel, S., Shaikh, M. F., & Sinha, J. K. (2024). Editorial: World digestive health day: Investigating the link between neurodegenerative disease and gut microbiota. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, Article 1351855. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1351855>
- Giau, V. V., Wu, S. Y., Jamerlan, A., An, S. S. A., Kim, S. Y., & Hulme, J. (2018). Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease. *Nutrients*, 10(11), 1765. <https://doi.org/10.3390/nu10111765>
- Gitlin, L. N., Baier, R. R., Jutkowitz, E., et al. (2020). Dissemination and implementation of evidence-based dementia care using embedded pragmatic trials. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(Suppl 2), S28–S36. <https://doi.org/10.1111/jgs.16622>
- Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J. D., & Marchant, N. L. (2018). Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: A systematic review. *BMJ Open*, 8(4), Article e019399. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019399>
- Goldman, J. G., Forsberg, L. K., Boeve, B. F., et al. (2020). Challenges and opportunities for improving the landscape for Lewy body dementia clinical trials. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12, 137. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00724-8>
- González-Martínez, P., Oltra-Cucarella, J., Sitges-Maciá, E., & Bonete-López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista de Neurología*, 72(08), 288-295. <https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626>
- Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de Neurología*, 68(03), 111-117. <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
- Gratuze, M., Cisbani, G., Cicchetti, F., & Planel, E. (2016). Is Huntington's disease a tauopathy? *Brain*, 139(4), 1014–1025. <https://doi.org/10.1093/brain/aww021>
- Hafiz, R., Alajlani, L., Ali, A., et al. (2023, December 14). The latest advances in the diagnosis and treatment of dementia. *Cureus*, 15(12), Article e50522. <https://doi.org/10.7759/cureus.50522>
- Hernández, N. E., Moreno, C. M., & Barragán, J. A. (2018). Necesidades de cuidado de la diada cuidador-persona: expectativa de cambio en intervenciones de enfermería. *Revista Cuidarte*, 5(2), 748-756.
- Iribarne, C., Renner, V., Pérez, C., & Ladrón de Guevara, D. (2020). Trastornos del ánimo y demencia. Aspectos clínicos y estudios complementarios en el diagnóstico diferencial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 31(2), 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.001>
- Irwin, D. J., Cairns, N. J., Grossman, M., McMillan, C. T., Lee, E. B., Van Deerlin, V. M., et al. (2015). Frontotemporal lobar degeneration: Defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathologica*, 129(4), 469-491. DOI: [10.1007/s00401-014-1380-1](https://doi.org/10.1007/s00401-014-1380-1)
- Jang, J. Y., Beam, C. R., Karlsson, I. K., Pedersen, N. L., & Gatz, M. (2024). Dementia and mortality in older adults: A twin study. *Alzheimer's & Dementia*, 20, 1682–1692. <https://doi.org/10.1002/alz.13553>
- Jankovic, J., & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91, 795-808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- John, S. K., Chandraprasam, V., & Dey, P. (2021). Impact of Gut Microbiome Lactobacillus spp. in Brain Function and its Medicament towards Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 15(3), 1029-1041. <https://doi.org/10.22207/JPAM.15.3.02>

- Joseph, C. B. (2023). Parkinson Disease. *Journal of Consumer Health on the Internet*, 27(2), 221–224. <https://doi.org/10.1080/15398285.2023.2212529>
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., Layton, K. F., Parisi, J. E., et al. (2006). Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 129, 1385-1398. <https://doi.org/10.1093/brain/awl078>
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent advancements in pathogenesis, diagnostics, and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, 18, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Kongpakwattana, K., Sawangjit, R., Tawankanjanachot, I., et al. (2018). Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: A systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(6), 1445-1456. <https://doi.org/10.1111/bcp.13562>
- Lepinay, E., & Cicchetti, F. (2023). Tau: a biomarker of Huntington's disease. *Molecular Psychiatry*, 28, 4070–4083. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02230-9>
- Lillo, P., & Leyton, C. (2016). Demencia frontotemporal, cómo ha resurgido su diagnóstico. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27, 309-318. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.005>
- Lehrer, S., & Rheinstein, P. H. (2022). Vaccination reduces risk of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Discovery Medicine*, 34, 97-101. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36281030/>
- Lopez, O. L., & Kuller, L. H. (2019). Epidemiología del envejecimiento y trastornos cognitivos asociados: Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Hanibal Clínica Neurol*, 167, 139-148. <https://doi.org/10.33588/rm.6611.2017519>
- López Locanto, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, 37(2), 61–67.
- López Pesquera, B. (2023). Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(74), 4395-4399. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.03.005>
- Lüders, S., Stöve, S., & Schrader, J. (2012). Prevention of vascular dementia: Evidence and practice. *Internist (Berl)*, 53(2), 223-231. <https://doi.org/10.1007/s00108-011-2953-x>
- Macleod, F., Storey, L., Rushe, T., & McLaughlin, K. (2021). Towards an increased understanding of reminiscence therapy for people with dementia: A narrative analysis. *Dementia*, 20(4), 1375-1407. <https://doi.org/10.1177/1471301220941275>
- Ma, Q., Xing, C., Long, W., Wang, H. Y., Liu, Q., & Wang, R.-F. (2019). Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: The gut-brain axis. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- Melendez, J. C., Torres, M., Redondo, R., Mayordomo, T., & Sales, A. (2015). Effectiveness of follow-up reminiscence therapy on autobiographical memory in pathological ageing. *International Journal of Psychology*, 52(4), 283-290. <https://doi.org/10.1002/ijop.12217>
- Meng, Y. H., Wang, P. P., Song, Y. X., et al. (2019). Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(3), 1611-1624. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7133>
- Mo, J. J., Li, J. Y., Yang, Z., Liu, Z., & Feng, J. S. (2017). Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(12), 931–942. <https://doi.org/10.1002/acn3.469>
- Nabe-Nielsen, K., Holtermann, A., Gyntelberg, F., et al. (2021). The effect of occupational physical activity on dementia: Results from the Copenhagen Male Study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(2), 446-455. <https://doi.org/10.1111/sms.13846>

- Naomi, R., Embong, H., Othman, F., Ghazi, H. F., Maruthey, N., & Bahari, H. (2021). Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(1), 20. <https://doi.org/10.3390/nu14010020>
- O'Brien, J. T., Taylor, J. P., Thomas, A., et al. (2021). *Improving the diagnosis and management of Lewy body dementia: The DIAMOND-Lewy research programme including pilot cluster RCT*. Programme Grants for Applied Research, No. 9.7. NIHR Journals Library. <https://doi.org/10.3310/pgfar09070>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Demencia. Recuperado el 22 de enero de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organización Mundial de la Salud (2023) Demencia. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Paulina, B. (2016). Neuropatología de las demencias neurodegenerativas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27, 297-308. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.004>
- Poulopoulos, M., Levy, O. A., & Alcalay, R. N. (2012). The neuropathology of genetic Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 27(7), 831-842. <https://doi.org/10.1002%2Fmds.24962>
- Petersson, S. D., & Philippou, E. (2016). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review of the evidence. *Advances in Nutrition*, 7(5), 889–904. <https://doi.org/10.3945/an.116.012138>
- Prince, M., Ali, G.C., Guerchet, M., et al. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(23). <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8>
- Profyri, E., Leung, P., Huntley, J., & Orgeta, V. (2022). Effectiveness of treatments for people living with severe dementia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Ageing Research Reviews*, 82, Article 101758. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101758>
- Reilly, J. C., & Houghton, C. (2019). The experiences and perceptions of care in acute settings for patients living with dementia: A qualitative evidence synthesis. *International Journal of Nursing Studies*, 96, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.04.018>
- Riggare, S., & Hägglund, M. (2018). Precision medicine in Parkinson's disease—exploring patient-initiated self-tracking. *Journal of Parkinson's Disease*, 8, 441-446. <https://doi.org/10.3233/jpd-181314>
- Ross, S. D., Ziegert, N., & Rodriguez, F. S. (2024). Implementation of non-pharmacological interventions in dementia care: Family caregiver perspective. *Home Health Care Management & Practice*, 36(1), 20-30. <https://doi.org/10.1177/10848223231174226>
- Russo, M. J., Kańevsky, A., Leis, A., Iturry, M., Roncoroni, M., Serrano, C., Cristalli, D., Ure, J., & Zuin, D. (2020). Papel de la actividad física en la prevención de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores: una revisión sistemática. *Neurología Argentina*, 12(2), 124-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.003>
- Sanders, M. E., Guarner, F., Guerrant, R., Holt, P. R., Quigley, E. M., Sartor, R. B., Sherman, P. M., & Mayer, E. A. (2013). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(3), 159-170. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.7>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Serrani-Azurra, D. J. L. (2012). A reminiscence program intervention to improve the quality of life of long-term care residents with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 34(4), 422-433. <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2012.05.008>
- Thangaleela, S., Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2022). Role of probiotics and diet in the management of neurological diseases and mood states: A review. *Microorganisms*, 10(11), Article 2268. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112268>

- Timonet-Andreu, E., Morales, J. M., Canca, J. C., Rivas-Ruiz, F., Mesa, R., & Sepúlveda, J. et al. (2013). Calidad de vida relacionada con la salud y sobrecarga de cuidadores de pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca. *Enfermería en Cardiología*, (58), 50-55. Recuperado de https://enfermeriaencardiologia.com/wp-content/uploads/58_59_07.pdf
- Van de Glind, E. M., Van Enst, W. A., Van Munster, B. C., Olde Rikkert, M. G., Schellens, P., Scholten, R. J., & Hoof, L. (2013). Pharmacological treatment of dementia: A scoping review of systematic reviews. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 36(3-4), 211–228. <https://doi.org/10.1159/000353892>
- Van der Steen, J. T., Smaling, H. J. A., Van der Wouden, J. C., Bruinsma, M. S., Scholten, R. J. P. M., & Vink, A. C. (2018). Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), Art. No.: CD003477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003477.pub4>
- Wang, L. Y., Li, G., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Bowen, J. D., & McCormick, W. (2010). Depression symptoms and risk of Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 6, S461-S462. <https://doi.org/10.1192%2Fbjp.bp.112.118307>
- Wang, H., & Zhang, F. (2022). "Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies": Comment. *International Journal of Nursing Studies*, 130, Article 104218. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104218>
- Woods, B., Rai, H. K., Elliott, E., Aguirre, E., Orrell, M., & Spector, A. (2023). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(1), Art. No.: CD005562. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005562.pub3>
- Zhang, Y., Cai, J., An, L., Hui, F., Ren, T., Ma, H., & Zhao, Q. (2017). Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 35, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.12.003>
- Zhang, C. (2023). Etiology of Alzheimer's disease. *Discovery Medicine*, 35(178), 757-776. <https://doi.org/10.24976/Descov.Med.202335178.71>

