



Universidad  
**Norbert Wiener**

**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana**

Revisión crítica: efecto del uso de probióticos  
como suplemento en pacientes con alzheimer

**Trabajo académico para optar el título de  
especialista en Nutrición Clínica con Mención en  
Nutrición Oncológica**


**Presentado por:**

Romy Claude Cervera Alarcon

**Asesor:** Mg. Erika Paola Espinoza Rado

**Código ORCID:** 0000-0002-4398-8739

**Lima, 2023**

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

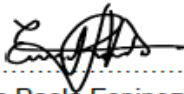
Yo, **Romy Claude Cervera Alarcon** egresada de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de **Nutrición Humana** de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“Efecto del uso de probióticos como suplemento en pacientes con alzhéimer”** Asesorado por el docente: **Erika Paola Espinoza Rado** DNI 42205331 ORCID 0000-0002-4398-8739 tiene un índice de similitud de **13 (TRECE) %** con código **oid:14912:214178263** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....  
 Romy Claude Cervera Alarcon  
 DNI: 42679985



.....  
 Erika Paola Espinoza Rado  
 DNI: 42205331

Lima, 12 de marzo de 2023

## **DEDICATORIA**

Dedico con amor y gratitud este proyecto de tesis a mi familia y mis padres, pues sin ellos no lo habría logrado. Gracias a Dios que me bendice a diario a lo largo de mi vida, que me protege y me lleva por el sendero del bien. Con paciencia y amor doy ofrenda mi trabajo.

## **AGRADECIMIENTO**

Al Creador que me dio vida, sanidad y conocimiento.

Al Catedrático y asesor, por ofrecerme instrucción sabia.

A mis colegas, por su incondicional apoyo y consejo.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	
1.1. Tipo de investigación	10
1.2. Metodología	11
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	13
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	13
1.5. Metodología de búsqueda de información	15
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	17
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
1.1. Artículo para revisión	19
1.2. Comentario crítico	20
1.3. Importancia de los resultados	21
1.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	21
1.5. Respuesta a la pregunta	21
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>22</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>23</b>
<b>ANEXOS</b>	

## RESUMEN

El Alzheimer EA como patología, es una alteración degenerativa del sistema nervioso central, que determina una pérdida de conocimiento y función cognitiva reducida. Los pacientes con Alzheimer tienen un grave peligro en desarrollar desnutrición proteica y energética, que se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. Algunas alteraciones pueden afectar el estado nutricional de los pacientes con Alzheimer donde incluye pérdida de autonomía, desorientación, trastornos de alimentación, pérdida de peso y actividades ambulatorias frecuentes y esto conllevaría a una progresión en la enfermedad. La presente revisión tiene como objetivo recopilar información del uso con Probióticos como suplemento en pacientes diagnosticados con Alzheimer. La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto del uso de Probióticos mediante suplementos en pacientes con Alzheimer? Se utilizó un enfoque de nutrición basada en la evidencia (NuBE). Después de buscar en bases de datos como PUBMED, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, se encontraron 13 artículos de los cuales se seleccionaron 9 para ser evaluados por la herramienta de lectura crítica CASPE, la investigación seleccionada fue el Ensayo Clínico Aleatorizado ECA Efecto del Probióticos *Bifidobacterium breve* en la mejora de la función cognitiva y prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego de 24 semanas (PREADVISE) el cual posee un nivel de evidencia AI y Grado de Recomendación I. El comentario crítico; en este estudio se incluyó pruebas para la detección oportuna de deterioro cognitivo leve DCL y demencia tales como ADAS-jcog y MMSE, las cuales tuvieron correlación positiva con respecto a la suplementación con *B. breve* MCC1274 en la prevención de la progresión de la atrofia cerebral después de 24 semanas de suplementación, nos da amplio panorama sobre la intervención nutricional, esta investigación fue respaldada por otros resultados; estudios observacionales y prospectivos que sugieren que el uso de Probióticos mejora la función cognitiva leve y la incidencia de EA; así mismo estos estudios se basan más en los beneficios de la microbiota intestinal y su relación con el deterioro cognitivo leve DCL y la demencia.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, Estrés Oxidativo, Suplementos, Probióticos, Estado Nutricional, Deterioro Cognitivo, Demencia.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease AD as a pathology is a degenerative disorder of the central nervous system, which determines a loss of consciousness and reduced cognitive function. Alzheimer's patients are at grave risk of developing protein and energy malnutrition, which is associated with increased morbidity and mortality. Some alterations can affect the nutritional status of Alzheimer's patients, which include loss of autonomy, disorientation, eating disorders, weight loss, and frequent ambulatory activities, and this would lead to disease progression. The objective of this review is to collect information on the use of probiotics as a supplement in patients diagnosed with Alzheimer's. The clinical question was: What is the effect of the use of Probiotics through supplements in patients with Alzheimer's? An evidence-based nutrition (NuBE) approach was used. After searching databases such as PUBMED, SCIELO, SCOPUS, SCIENCE DIRECT, 13 articles were found, of which 9 were selected to be evaluated by the CASPE critical reading tool, the selected research was the Randomized Clinical Trial ECA Effect of Probiotics *Bifidobacterium breve* in improving cognitive function and preventing brain atrophy in older patients with suspected mild cognitive impairment: results of a 24-week randomized, double-blind study (PREADVISE) which has an AI level of evidence and Grade of Evidence. Recommendation I. The critical commentary; This study included tests for the timely detection of mild cognitive impairment MCI and dementia such as ADAS-jcog and MMSE, which were positively correlated with *B. breve* MCC1274 supplementation in preventing the progression of brain atrophy after 24 weeks of supplementation, it gives us a broad overview of the nutritional intervention. This research was supported by other results; observational and prospective studies that suggest that the use of probiotics improves mild cognitive function and the incidence of AD; Likewise, these studies are based more on the benefits of the intestinal microbiota and its relationship with mild cognitive impairment MCI and dementia.

**Keywords:** Alzheimer's disease, Oxidative Stress, Supplements, Probiotics, Nutritional Status, Cognitive Impairment, Dementia.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud OMS la demencia se constituye un problema de salud pública, se estima que para el 2025 el 75% de naciones proporcionen líneas de política sobre esta patología, que el 50% de naciones establezca un sistema de información, además, se estima que 82 millones de personas vivirán con demencia para el año 2030 y 152 millones para el año 2050. En nuestro País, se realizó una investigación para Lima; en el área urbana de 1381 personas, y en el área rural (Cañete) en 552 personas, se determinó que la prevalencia tuvo un porcentaje para el área urbana de 9,3%, rural 6,5%, para el caso de Lima se evaluó dos áreas con una prevalencia para Lima área urbana 3,1% y Lima área rural 0,4%. En esta localidad de 29 615 habitantes y una muestra de 1532 individuos del cercado de Lima, utilizaron exámenes neuropsicológicos, y se dio a conocer que el 6,85% manifestaban demencia; además, se determinó que el género femenino tuvo mayor relevancia con el 56,2% en presentar Alzheimer. [1] Otro autor reportó que la preponderancia de demencia en el Perú no predomina legalmente, pero existe una investigación donde se asegura que se podría extrapolar, siendo cifras muy altas, como referente: la prevalencia del trastorno mental en Latinoamérica es de 7,1%, Lima metropolitana 9,3%, y Cercado de Lima 6,85%. [2]

La enfermedad de Alzheimer (EA) se asocia con daño neurológico paulatino y debilitante relacionado con la edad. Se cree que es la cuarta causa principal de muerte en las sociedades industrializadas. La demencia afecta gravemente la actitud del individuo para efectuar las actividades diarias. En el diagnóstico clínico se puede presentar pérdida progresiva de la memoria acompañada de deterioro cognitivo en el procesamiento de la información o deterioro del lenguaje.

La repercusión que tiene la enfermedad de Alzheimer (EA) está en aumento en todo el mundo y se está convirtiendo en un costoso problema de salud pública.



La EA se distingue de otras patologías referentes a la demencia por el deterioro cognitivo y la pérdida de memoria con un inicio cauteloso.

La EA se manifiesta en la pérdida de memoria y es el principal síntoma de esta patología. Las primeras señales incluyen problemas para recordar eventos o episodios recientes. A medida que avanza esta patología, la pérdida de memoria empeora y aparecen otras señales. Al inicio, las personas con enfermedad de Alzheimer pueden tener problemas para acordarse momentos o cosas y organizar sus ideas. Es probable que los familiares o amigos se den cuenta que sus síntomas están empeorando. Puede haber cambios cerebrales causados por la enfermedad de Alzheimer pueden conducir a más y más problemas que afectan el pensamiento el razonamiento, la planificación y toma de decisiones, cambios de temperamento o carácter y cambios de comportamiento.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un área gris que no debe confundirse con el envejecimiento normal, donde muchas funciones cognitivas no disminuyen significativamente incluso con la edad. La mayoría de las personas muestran los signos más obvios, como deterioro de la memoria, incapacidad para hacer operaciones matemáticas simples u olvidar palabras, pero a veces ciertas áreas de la cognición comienzan a disminuir, como la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo, las habilidades lingüísticas y el cálculo mental. Si esto ocurre, se debe realizar una evaluación cognitiva para descartar la enfermedad de Alzheimer (EA) y añadir nuevos signos de demencia, ya que entre el 10 y el 15 % de los individuos diagnosticados con DCL desarrollan EA cada año. [2]

Los probióticos aparecieron en la década de 1960, se dio a conocer por Lily y Stilwell, pero fue definido por Parker en 1974, aunque mucho antes de que se usaran en alimentos ancestrales como el yogur o la leche fermentada, un argumento desde principios de siglo. Los efectos beneficiosos de las bacterias vivas productoras de ácido láctico de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* reflejan sus efectos probióticos. Metchnikoff publicó un artículo en

1907 informando sobre las consecuencias que produce las bacterias del ácido láctico en la microbiota intestinal, ya que creía que estaban influyendo en la longevidad de la población balcánica en Europa mostrando sus beneficios para su bienestar [3]

Los probióticos son microorganismos vivos (como bacterias y levaduras) que ayudan a mantener la flora intestinal (microbioma) en buena salud cuando lo consumimos. Se encuentran naturalmente en diferentes alimentos fermentados, y están disponibles como suplementos dietéticos. Pero no todos los alimentos y complementos etiquetados como "probióticos" son favorables para la salud. Los probióticos ejercen una función, principalmente en el tracto digestivo, donde pueden influir en la flora intestinal. Este microbioma consta de muchos microorganismos (principalmente bacterias) que viven principalmente en el intestino grueso. Cuando una persona consume o bebe una cantidad suficiente de probióticos, ayuda a proteger el tracto digestivo de microorganismos dañinos, esto a su vez mejora la digestión y la función intestinal y pueden proporcionar diversas maneras de mejorar la salud. Los probióticos más comunes son *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *levadura*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* y *Bacillus*.

Según la Declaración de Consenso de la Sociedad Internacional para la Ciencia de los Probióticos y Prebióticos (ISAPP), los probióticos se definen como "microorganismos vivos que, cuando se ingieren en cantidades suficientes, son capaces de mantener la salud del huésped"; los prebióticos se definen como "un tipo de organismo que es un sustrato utilizado selectivamente por microorganismos promotores de la salud"; los simbióticos se definen como "mezclas de microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por organismos huéspedes que mantienen la salud del huésped". Dada su capacidad para modular la distribución y composición de la microbiota intestinal y proporcionar beneficios para la salud, los suplementos probióticos y prebióticos tratan de dar una nueva forma de prevenir y curar muchas

enfermedades. De hecho, varios artículos proporcionan argumentos sólidos que certifican el papel neuroprotector de los probióticos y prebióticos en los trastornos neurológicos. [4]

La Organización Mundial de la Salud OMS ha determinado para que un microorganismo sea considerado probiótico debe ser un microbio no tóxico sin efectos secundarios y sin causar infección. Además, debe ser capaz de soportar destrucciones tecnológicas y mantener la estabilidad a lo largo de la vida del producto. La OMS es también la autoridad que define la nomenclatura específica de los probióticos. A su vez, verifica si tiene una etiqueta que enumere todas las propiedades de un probiótico. El objetivo es proporcionar una revisión crítica profesional basada en una revisión científica de ensayos clínicos relevantes que puedan contribuir a enriquecer el conocimiento actual de los probióticos y una representación importante en la enfermedad de Alzheimer para la salud humana.

Actualmente, el llamado “mercado de la salud” que crece en el mundo está causando conmoción en los consumidores; esto incluye los probióticos naturales más comunes, como los productos lácteos, el yogur, las bebidas lácteas y el queso. Por otro lado, la incidencia de enfermedades neurodegenerativas entre la población ha ido creciendo en los últimos años. Este aumento hace que la necesidad de encontrar nuevas sustancias, reduzcan el estrés oxidativo en las neuronas, detengan o ralenticen el desarrollo de estas patologías. La alta incidencia y morbilidad de la EA se convierte en un peligro que afecta la salud humana y una preocupación generalizada para en el campo médico debido a sus desafíos en neurociencia. Aunque el envejecimiento, los antecedentes familiares y los genes de susceptibilidad causa importante en la EA, el rápido aumento en la incidencia sugiere que los diversos factores no pueden ser predominantes. Por lo tanto, se llega a la conclusión que los factores ambientales son más importantes que los factores genéticos en la EA.[12]

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

### 1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Pubmed, Cochrane.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, Cochrane, Scielo.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

**Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que debe contener obligatoriamente</b>
<b>A I</b>	Ensayo clínico aleatorizado	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11
<b>A II</b>	Ensayo clínico aleatorizado	1,2,3,4,5,6,7
<b>A III</b>	Ensayo clínico aleatorizado	1,2,9,10
<b>B I</b>	Revisión Sistemática y metaanálisis	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
<b>B II</b>	Revisión Sistemática y metaanálisis	1,2,4,5,6,7,8
<b>B III</b>	Revisión Sistemática y metaanálisis	1,2,3,4
<b>C I</b>	Estudios de cohorte	1,2,3,4,5,6,7,8,9
<b>C II</b>	Estudios de cohorte	1,2,3,4,5,6
<b>C III</b>	Estudios de cohorte	1,2,3,4
<b>D I</b>	Estudio casos y controles	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Estudios evaluados</b>
<b>FUERTE</b>	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 5, 6, 7,8 Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 3,4,5,6,7,8 Estudios de cohorte o controles, que respondan consistentemente las preguntas 5,6,7,8
<b>DEBIL</b>	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7 y 8 Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6 y 7 Estudios de cohorte o controles, que respondan consistentemente la pregunta 7 y 8

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

### **1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>PACIENTE</b>	Adultos mayores ambos sexos de 60 años 90 años con Alzheimer.
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Efecto del uso de probióticos como suplemento en pacientes con Alzheimer.
<p>la pregunta clínica es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿El efecto del uso de probióticos mediante suplementos mejora el estado clínico de los pacientes con Alzheimer?</li> </ul>	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable debido a que el estudio sobre la enfermedad del Alzheimer toma gran interés al darnos cuenta que la alimentación con suplementos probióticos puede revertir esta enfermedad.

La pregunta es pertinente debido a que la posibilidad de que alimentos cotidianos sean la principal fuente de estos posibles beneficios, principalmente en enfermedades crónicas cuya incidencia es cada vez mayor. Los probióticos, son propiedades protectoras y preventivas lo cual genera una gran ayuda para el tratamiento de la enfermedad.

#### **1.5 Metodología para la búsqueda de información**

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensiums,

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, Cochrane, Scielo.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLES</b>	<b>PORTUGUEZ</b>	<b>FRANCES</b>	<b>SIMILARES</b>
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	ALZHEIMER'S DISEASE	ALZHEIMER	ALZHEIMER	DEMENCIA SENIL
ESTRÉS OXIDATIVO	OXIDATIVE STRESS	STRESS OXYDATIF	STRESS OXYDATIF	RAICALES LIBRES
SUPLEMENTOS	SUPPLEMENTS	SUPLEMENTOS	SUPPLÉMENTS	COMPLEMENTO
DEMENCIA	DEMENTIA	DEMÊNCIA	DÉMENCE	VESANIA
PROBIOTICOS	PROBIOTICS	PROBIÓTICOS	PROBIOTIQUES	PROBIOTICOS
ESTADO NUTRICIONAL	NUTRITIONAL STATUS	ESTADO NUTRICIONAL	ÉTAT NUTRITIONNE	INTERVENCIÓN DITÉTICA,
DETERIORO COGNITIVO	COGNITIVE IMPAIRMENT	COMPROMETIMIENTO COGNITIVO	COGNITIFS	FUNCIÓN COGNITIVA

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>N° artículos encontrados</b>	<b>N° artículos seleccionados</b>
Pubmed	10/11/2022	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	25	10
Science	20/11/2022		10	0
Cochrane	04/12/2022		15	4
<b>TOTAL</b>			<b>50</b>	<b>14</b>

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).



**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

N°	Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista, año; volumen (número)	Link del artículo
1	<b>Daisuke Asaoka, et al</b>	Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Journal of Alzheimer Disease. 2022	10.3233/JAD-220148
2	<b>Haoyue Deng, et al</b>	Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer’s disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials	Aging 2020, Vol. 12, n° 4	<a href="https://doi.org/10.18632/aging.102810">10.18632/aging.102810</a>
3	<b>Jenifer F. Krúger, et al</b>	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Nutrition Reviews 2020 Vol. 0(0):1–13	10.1093/nutrit/nuaa037

4	<b>Guangsu Zhu, et al</b>	Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	Foods 2021, 10, 1672	10.3390/foods10071672.
5	<b>Chong - Su Kim, et al.</b>	Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.	J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021 Jan 1;76(1):32-40.	10.1093/gerona/glaa090.
6	<b>Yu – Ha Hwang. et al.</b>	Efficacy and Safety of Lactobacillus Plantarum C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.	Nutrients 2019, 11, 305;	10.3390/nu11020305
7	<b>Y. Kobayashi et al.</b>	Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Beneficial Microbes, 2019; 10(5): 511-520	10.3920/BM2018.0170

8	<b>O. R. Tamtaji. et al.</b>	Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial	Clinical Nutrition 38 (2019) 2569e2575	10.1016/j.clnu.2018.11.034
9	<b>A. Mendoza Marques Ton. et al</b>	Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation	Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2020	10.1155/2020/2638703
10	<b>J. Xiao et al.</b>	Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Probiotics Ameliorate the Memory of MCI. 2020	10.3233/JAD-200488
11	<b>Xurui Li et al.</b>	Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic State on Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis	Frontier in Nutrition. Volumen 8 Article757573. December 2021	10.3389/fnut.2021.757673

12	Moreira et al.	Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients A systematic review of randomized controlled trial	Dement Neuropsychol. September;14(3):258-282. 2020	10.1590/1980-57642020dn14-030008
13	Kowalski K, Mulak A.	Brain gut microbiota axis in Alzheimer's disease.	J.Neurogastroenterol.Motil. 2019;25:48–60.	<a href="https://doi.org/10.5056/jnm18087">https://doi.org/10.5056/jnm18087</a>
14	Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, Fuchs D.	Comment: Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic state in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial.	Neurociencia del envejecimiento frontal. 2018; 10:54.	<a href="https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00054">https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00054</a>

### 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

Nº	Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
----	-----------------------------------	-----------------------	--------------------	------------------------

		<b>metodológica</b>		
<b>1</b>	Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Ensayo clínico aleatorio	AI	FUERTE
<b>2</b>	Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática y Metaanálisis	BI	FUERTE
<b>3</b>	Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión sistemática y Metaanálisis	BI	FUERTE
<b>4</b>	Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y Metaanálisis	BIII	DEBIL

5	Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial	Ensayo clínico aleatorio	All	FUERTE
6	Efficacy and Safety of Lactobacillus Plantarum C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.	Ensayo clínico aleatorio	All	FUERTE
7	Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensayo clínico aleatorio	All	FUERTE
8	Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial	Estudio clínico aleatorio	All	FUERTE

9	Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation	Ensayo clínico no controlado	AIII	DESCARTE
10	Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Ensayo clínico aleatorio	AII	FUERTE

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.
- b) **Revisor:** Lic. Romy Claude Cervera Alarcon
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** [romy.alarcon.c@gmail.com](mailto:romy.alarcon.c@gmail.com)
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Daisuke Asaoka, et al. Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Journal of Alzheimer Disease. 2022

f) **Resumen del artículo original:**

**Fondo:** Se ha informado que los probióticos mejoran el deterioro cognitivo.

**Objetivo:** Investigamos el efecto de la cepa probiótica Bifidobacterium breve MCC1274 (A1) para mejorar la cognición y prevenir la atrofia cerebral de pacientes mayores con deterioro cognitivo leve (DCL).

**Métodos:** En este ECA, 130 pacientes de 65 a 88 años con sospecha de DCL recibieron una vez al día cualquiera de los dos probióticos (*B. breve* MCC1274,  $2 \times 10^{10}$  CFU) o placebo durante 24 semanas. Las funciones cognitivas se evaluaron mediante las pruebas ADAS-Jcog y MMSE. Los participantes se sometieron a una resonancia magnética para determinar los cambios en la atrofia cerebral utilizando el Sistema de Análisis Regional Específico para la enfermedad de Alzheimer (VSRAD) basado en Voxel. Se recogieron muestras fecales para el análisis de la composición de la microbiota intestinal.

**Resultados:** El análisis se realizó en 115 participantes como el conjunto de análisis completo (probiótico 55, placebo 60). La "orientación" de la sub-escala ADAS-Jcog mejoró significativamente en comparación con el placebo a las 24 semanas. Las sub-escalas "orientación en el tiempo" y "escritura" del MMSE mejoraron significativamente en comparación con el placebo en el subgrupo del MMSE inicial más bajo (< 25) a las 24 semanas. Las puntuaciones de VSRAD empeoraron en el grupo de placebo; la suplementación con probióticos tendió a suprimir la progresión,



en particular entre aquellos sujetos con atrofia cerebral progresiva (VOI Z-score $\geq$ 1.0). No hubo cambios marcados en la composición general de la microbiota intestinal por la suplementación con probióticos.

**Conclusión:** Se observó una mejoría de la función cognitiva en algunas puntuaciones de las sub-escalas probablemente debido a la menor sensibilidad de estas pruebas para los sujetos con deterioro cognitivo leve. El consumo de probióticos durante 24 semanas suprimió la progresión de la atrofia cerebral, lo que sugiere que *B. breve* MCC1274 ayuda a prevenir el deterioro cognitivo de los sujetos con deterioro cognitivo leve.

## 2.2 Comentario Crítico

El artículo seleccionado presenta como título: Efecto del probiótico *Bifidobacterium breve* en la mejora de la función cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas. Esto explica de la prevalencia que pueda tener la terapia con probióticos en pacientes con EA.

Con respecto a las características de la población, estos pacientes fueron reclutados del departamento de gastroenterología, psiquiatría, y medicina general de Tokio. Entre los criterios de inclusión para este estudio, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) edad de 65 a 89 años, 2) Que cuenten con los criterios clínicos de Deterioro cognitivo leve: 3 criterios clínicos (queja de memoria, puntajes MMSSE entre 22 y 26 y calificación clínica de demencia igual a 0.5 y 3) que presenten el consentimiento informado para su participación en el estudio. También se tomaron en cuenta los siguientes criterios de exclusión como 1) enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hidrocefalia normotensiva, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia. 2) enfermedades graves como cáncer, enfermedades cardíacas,

enfermedades gastrointestinales, casos de resección de tracto gastrointestinal. 3) Usuarios intensivos de productos farmacéuticos que afectan la regularidad de las deposiciones. En comparación con el estudio realizado por Xiao, et al. (2020), en donde no se tomó en cuenta a pacientes con demencia, podemos decir que el artículo elegido es uno de los primeros estudios en donde se empieza a estudiar los efectos del *Bifidobacterium breve* en pacientes con demencia leve.

La intervención realizada en el estudio de Asaoka et. al. (2022) fue de polvo de *B. breve* que incluía una dosis de  $2 \times 10^{10}$  UFC, durante un tiempo de 24 semanas. En comparación con el grupo de placebo al cual se le brindó un sobre con características muy similares al polvo de probióticos pero que contenía solamente almidón de maíz. Cabe mencionar que se encargaron de que los sobres de ambos grupos presenten la misma apariencia y peso para cumplir con el doble ciego. Aunque este método ya había sido previamente aplicado también por Tamtaji et al. (2018) en donde se usó el kéfir como suplemento simbiótico para comprobar su efecto en la disminución del deterioro cognitivo y mejora del estrés oxidativo en pacientes con EA, en donde usó una dosis muy parecida, pero con menos tiempo de aplicación ( $2 - 10^9$  UFC/día durante 12 semanas). Así mismo, el autor Deng (2020), realizó un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios en donde describe los beneficios de la suplementación con diversas cepas de *Bifidobacterium* (*Bifidobacteria lactis*, *Bifidobacteria bifido*, *Bifidobacteria largo*) y otras cepas diferentes, tales como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, , *Lactobacillus fermento*. Se reafirma en este metanálisis que la cepa de *Bifidobacterium breve* mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con EA y DCL. No obstante, el periodo de estudio de los cinco artículos seleccionados fue muy corto. La mayoría en un periodo no mayor a 12 semanas.

Respecto a la metodología, el estudio se centró principalmente en las puntuaciones de VSRAD (sistema de análisis regional específico para la enfermedad del Alzheimer basado en Voxel) que empeoraron en el grupo de placebo; la suplementación con probióticos que tendió a suprimir la progresión, en particular entre aquellos sujetos con atrofia cerebral progresiva, los participantes que tomaron *Bifidobacterium breve* tuvo un deterioro significativo menor a diferencia del placebo, esto pone como una adecuada opción de terapia con probióticos, lo cual brinda una novedosa alternativa.

En cuanto a los resultados expresados, se comprueba el cumplimiento de los resultados primarios relacionados con la mejora de la función cognitiva en donde las puntuaciones de VSRAD y MMSSE del grupo de pacientes que habían consumido probióticos eran más altos. Las pruebas de VSRAD y MMSSE se realizaron al inicio tanto como al final del estudio. Así mismo, se comprueba que en el grupo placebo hubo un aumento de la atrofia cerebral lo cual no fue observado en el grupo de probióticos. Los efectos de los probióticos también fueron estudiados por Kobayashi et al. (2019), en donde se usaron cepas de *B. breve* para la mejora de la función cognitiva en adultos mayores con problemas de memoria. Las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas fueron significativamente altas en ambos grupos por lo cual, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, al realizar un análisis estratificado se reveló una diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo placebo en términos de "memoria inmediata". El estudio fue realizado por 12 semanas por lo cual se sugirió futuros estudios que comprueben el potencial del *B. breve* para mantener la función cognitiva.

En cuanto a los resultados secundarios, se midió la composición de la microbiota intestinal a través de los análisis de muestras fecales en donde se obtuvo que las personas con menor puntaje en las pruebas cognitivas tuvieron recuentos significativamente más bajos de *Bifidobacterium* y

Actinobacteria y, por el contrario, un aumento de Prevotella, Clostridiaceae, Ruminococcaceae y Phascolarctobacterium. Según Jiang et al. (2019), concluye en su estudio que las disbacteriosis causado, principalmente, por la sobrepoblación de las bacterias Clostridiaceae y Ruminococcaceae, podría causar déficits de memoria.

También se ha informado una actividad antiinflamatoria por parte de los probióticos que estarían directamente relacionada con la disminución de la atrofia cerebral. Se explica que es muy probable que cualquier daño causado a nivel intestinal se vea reflejado en el sistema de drenaje linfático y teniendo en cuenta que la vasculatura cerebral forma parte de este sistema, cualquier daño causado por inflamación afectaría directamente al cerebro y contribuiría a su atrofia. En apoyo a esta posibilidad, Yang et al. (2020), demostraron que la microbiota intestinal asociada con la producción de moléculas proinflamatorias como los lipopolisacáridos puede alterar la BHE (barrera que impide el ingreso de sustancias dañinas al encéfalo) y que la *B. breve* tuvo un impacto positivo en la restauración de la misma. Así mismo, Abdelhamid et al. (2021) comprobó que la suplementación con probióticos reprimió los niveles de expresión de citosinas proinflamatorias en el cerebro de ratones.

Como resultado en la discusión, se propone hallazgos principales de manera que se pueda concretar respaldados por investigaciones recientes, pero se encontraron como limitaciones: 1. Que las pruebas de estudio neuropsicológicas para la mejora del DCL eran poco consistentes, dado que, su enfoque principal era basado en el conocimiento aprendido durante la vida, lo cual no es determinante específico para diagnosticar DCL. 2. La otra limitante principal fue el número de participantes de estudio, la cual en un principio se deseaba llegar a una muestra de 140 pacientes divididos en 70 pacientes por cada grupo de estudio; sin embargo, solo se llegó a 115 (60 en el grupo placebo y 55 en el grupo de probióticos) debido al inicio de la pandemia de la COVID-19.

El autor concluye que en este estudio se incluyó pruebas para la detección oportuna del DCL y demencia tales como ADAS-jcog y MMSE, las cuales tuvieron correlación positiva con respecto a la suplementación con *B. breve* MCC1274 en la prevención de la progresión de la atrofia cerebral después de 24 semanas.

### 2.3 Importancia de los resultados

El artículo elegido es de gran importancia debido a que, significa una terapia alternativa para los pacientes con EA que presentan deterioro cognitivo leve. Se destacan, además, los siguientes puntos relevantes:

- **Detiene la atrofia cerebral:** A través de la disminución de moléculas proinflamatorias (liposacáridos), los cuales alteran la barrera hematoencefálica
- **Equilibrio de la microbiota intestinal:** El artículo sugiere una mejora de la salud intestinal con la suplementación de probióticos, debido a que el *B. breve* colabora en la disminución de bacterias patógenas en el intestino, tales como, Proteobacteria, Bacteroidetes y Firmicutes.

### 2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del cuestionario Caspe elegido y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico fue el artículo N°1 que resultó con un nivel de evidencia ALTO como AI y un grado de recomendación FUERTE. En comparación, con los otros ensayos clínicos aleatorios encontrados, el artículo elegido presentaba mayor tiempo de investigación (24 semanas) y mayor número de población (115 personas).

## 2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿El efecto del uso de probióticos mediante suplementos mejora el estado nutricional de los pacientes con Alzheimer?

El artículo seleccionado presenta pruebas suficientes para dar respuesta a la pregunta, a diferencia de otros estudios realizados en el pasado, el autor Asaoka, llevó a cabo el estudio con mayor tiempo de duración y mayor número de muestra lo cual comprueba la efectividad de la cepa *Bifidobacterium breve* en pacientes con EA a lo largo del tiempo.

Así mismo, existe evidencia de estudios anteriores que avalan y refuerzan los resultados obtenidos en este artículo.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Se recomienda fomentar el consumo de Bifidobacterium breve en pacientes con DCL y EA como agente terapéutico que contribuya a la mejora de estos.
2. Se recomienda fomentar el consumo de Bifidobacterium breve en otro tipo de población que no necesariamente padezcan de DCL o EA, debido a los beneficios que producen en la microbiota intestinal.
3. Se recomienda realizar estudios sobre los mecanismos de acción que tiene el Bifidobacterium breve para poder entender los instrumentos que utilizan y benefician a los pacientes con DCL y EA.
4. Recomendamos promover la realización de estudios con probióticos en población peruana e incluirlos en las recomendaciones tradicionales de cuidado cognitivo en nuestras campañas nacionales de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haoyue Deng<sup>1</sup>, Xunhu Dong. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging* 2020, Vol. 12, n° 4. 10.18632/aging.102810.
2. Daisuke Asaoka, Jinzhong Xiao. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer Disease*. 2022. 10.3233/JAD-220148.
3. Jenifer F. Krüger, Elaine Hillesheim. Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Nutrition Reviews* 2020 Vol. 0(0):1–13. 10.1093/nutrit/nuaa037.
4. Guangsu Zhu, Jianxin Zhao. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis *Foods* 2021, 10, 1672. 10.3390/foods10071672.
5. Chong-Su Kim, Lina Cha, Minju Sim. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Jan 1;76(1):3240.10.1093/gerona/glaa090.
6. Yun Ha Hwang, Parque Shinwon. Efficacy and Safety of *Lactobacillus Plantarum* C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*2019,11,305; 10.3390/nu11020305.



7. Morinaga Milk, Higashihara. Y. Kobayashi. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Beneficial Microbes*, 2019; 10(5): 511-520. 10.3920/BM2018.0170.
8. Omid Reza Tamtajia, Reza Heidari-soureshjan. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial *Clinical Nutrition* 38 (2019) 2569e2575. 10.1016/j.clnu.2018.11.034.
9. Alyne Mendonça Marques Ton, Blanca Prandi Campagnaro. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2020 10.1155/2020/2638703.
10. Jinzhong Xiaoa, Noriko Katsumata. Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *Probiotics Ameliorate the Memory of MCI*. 2020. 10.3233/JAD-200488.
11. Xurui Li, Chang Nv. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic State on Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis *Frontier in Nutrition*. Volumen 8 Article 757573. December 2021. 10.3389/fnut.2021.757673.
12. Sofia Camargos Moreira, Ann Kristine Jansen. Dietary interventions and cognition of Alzheimer's disease patients A systematic review of randomized controlled trial *Dement Neuropsychol*. September;14(3):258-282. 2020. 10.1590/1980-57642020dn14-030008.
13. Kowalski K, Mulak A. Eje cerebro intestino microbiota en la enfermedad de Alzheimer. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2019;25:48–60.  
<https://doi.org/10.5056/jnm18087>.
14. Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, Fuchs D. Comentario: efecto de la suplementación con probióticos sobre la función cognitiva y el estado

metabólico en la enfermedad de Alzheimer: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado. *Neurociencia del envejecimiento frontal*. 2018; 10:54. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00054>.

15. Jiang X.L., Gu X.Y., Zhou X.X., Chen X.M., Zhang X., Yang Y.T., Qin Y., Shen L., Yu W.F., Su D.S, Intestinal dysbacteriosis mediates the reference memory deficit induced by anaesthesia/surgery in aged mice, *Brain, Behavior, and Immunity*,2019 (80) 605-615.
16. Yang X, Yu D, Xue L, Li H, Du J (2020) Los probióticos modulan el eje microbiota-intestino-cerebro y mejoran los déficits de memoria en ratones SAMP8 de edad avanzada. *Acta Pharm Sin B*. (10) 475-487.
17. Abdelhamid M, Zhou C, Ohno K, Kuhara T, Taslima F, Abdullah M, Jung CG, Michikawa M (2021) Probiótico *Bifidobacterium breve* previene el deterioro de la memoria a través de la reducción tanto de la producción de amiloide como de la activación de la microglía en ratones knock-in para APP. *J Enfermedad de Alzheimer* (85) 1555-1571.

Artículos	Tipo	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	TOTAL	Novel de Evidencia	Grado de Recomendación
Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	22	AI	FUERTE
Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment — a meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión Sistemática y Metanálisis	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	20	BI	FUERTE
Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Revisión Sistemática y Metanálisis	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	20	BI	FUERTE
Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión Sistemática y Metanálisis	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	8	BIII	DEBIL
Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	14	AII	FUERTE
Efficacy and Safety of Lactobacillus Plantarum C29-Fermented Soybean (DW2009) in Individuals with Mild Cognitive Impairment: A 12-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial.	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	14	AII	FUERTE
Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	14	AII	FUERTE
Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	14	AII	FUERTE
Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation	Ensayo Clínico no Aleatorio	2	2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	8	AIII	DESCARTE
Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Ensayo Clínico Aleatorio	2	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0	14	AII	FUERTE

## ANEXOS