

Efectividad de los probióticos en las enfermedades neurodegenerativas y deterioro
cognitivo leve: revisión sistemática y metaanálisis

Trabajo de Fin de Máster

Daniela Hincapié Vásquez

José Antonio Fernández

Máster en Nutrición y
Metabolismo



Universitat Rovira i Virgili
Universitat de Barcelona

Barcelona, 2025

Índice

1. Introducción.....	1
2. Metodología	4
3. Resultados	6
4. Discusión	23
5. Conclusiones.....	26
6. Bibliografía	27
Anexos.....	33

RESUMEN

Objetivo: Evaluar de manera sistemática la eficacia y seguridad de la suplementación con probióticos en la función cognitiva, los síntomas clínicos y los marcadores biológicos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo leve (DCL).

Metodología: Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo la declaración PRISMA. La búsqueda se llevó a cabo en PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y Cochrane, limitando los estudios a los últimos cinco años. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo. Las variables de resultado abarcaron pruebas cognitivas (MMSE, MoCA, ADAS-Cog, RBANS), niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y composición de la microbiota intestinal. El análisis se efectuó mediante un modelo de efectos aleatorios y la herramienta Cochrane RoB 2 se utilizó para la evaluación del riesgo de sesgo.

Resultados: De 15.764 artículos identificados, se seleccionaron 10 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 555 participantes y una duración de intervención entre 8 y 24 semanas. La suplementación con probióticos mostró poca significancia en cognición, ansiedad, depresión, calidad del sueño y síntomas gastrointestinales. Asimismo, tampoco hubo significancias en BDNF y si hubo modificaciones favorables en la microbiota intestinal. No obstante, el metaanálisis reveló heterogeneidad elevada y efectos promedio no significativos en la cognición global.

Conclusiones: La suplementación con probióticos constituye una estrategia prometedora como coadyuvante para mejorar la función cognitiva, el estado emocional y la calidad de vida en pacientes con DCL y enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la evidencia es aún heterogénea y se requieren ensayos clínicos más amplios y homogéneos que confirmen los efectos de cepas específicas y su relevancia clínica.

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso universal continuo que está presente en el ciclo vital desde el nacimiento hasta la muerte, que implica una serie de cambios tanto morfológicos como fisiológicos en los tejidos. Es un proceso natural que conlleva una disminución progresiva de las funciones biológicas, que conduce a una reducción general de la funcionalidad del organismo. (1) (2)

El cerebro humano disminuye progresivamente su volumen con la edad aproximadamente un 5%. Se producen cambios en el número de neuronas y dendritas, y se ha evidenciado que la función cognitiva asociada a la edad no se ve afectada de manera uniforme; las esferas cognitivas más comprometidas suelen ser la memoria y la atención. Las alteraciones en el proceso de envejecimiento cerebral estén o no relacionadas con patologías neurológicas, implican modificaciones morfológicas, bioquímicas, metabólicas y funcionales específicas. En este metaanálisis nos centraremos en los cambios a nivel cognitivo asociados al envejecimiento. (3) (4)

Dentro de las alteraciones funcionales destaca el deterioro cognitivo leve (DCL), definido como una disminución de funciones cognitivas, especialmente de la memoria, la atención y la velocidad de procesamiento de la información, que ocurre dentro del marco del envejecimiento normal. Este deterioro cognitivo puede ser considerado un factor de riesgo y está influenciado por factores fisiológicos y ambientales. En el DCL se observan alteraciones como el enlentecimiento motor, pérdida de la flexibilidad mental y de la memoria y afectación de la sustancia blanca, lo cual puede generar variabilidad en los síntomas, afectando la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades en la vida diaria (4) (5) (6)

El DCL puede ser identificado como una fase clínica de transición entre el envejecimiento saludable y la demencia. Incluye un espectro extenso que va desde el declive cognitivo normal hasta el declive cognitivo leve y la demencia. En su forma más leve, el DCL es considerado como una etapa cuyo principal signo es la disminución de la memoria. Los pacientes con DCL pueden presentar pérdida de memoria, disminución de otras habilidades cognitivas (como el lenguaje o la percepción visual/espacial), trastornos del sueño e incluso el síndrome de piernas inquietas. (6) (7)

Las enfermedades neurodegenerativas generan una creciente necesidad de atención integral y continuada, lo que requiere un abordaje multidisciplinar y un incremento en la demanda de cuidado por parte de familiares y personas cercanas. Actualmente no existe cura para la enfermedad de Alzheimer por lo que su tratamiento se enfoca en el manejo sintomático. (7)(8)(9)

Las enfermedades neurodegenerativas se pueden clasificar según sus manifestaciones cognitivas o conductuales, y se caracterizan por un deterioro neurológico progresivo y crónico del sistema nervioso central y de la medula espinal, afectando la funcionalidad, la memoria y la coordinación y la autonomía personal. (8)

Diversos estudios demuestran que las enfermedades neurológicas van en aumento, siendo una de las principales causas de discapacidad, especialmente en hombres. Según The Lancet Neurology, en 2021 más de 3.000 millones de personas en todo el mundo vivían con alguna enfermedad neurológica. Desde 1990, en 20 años, se ha registrado un incremento del 18% en las discapacidades, enfermedades y muertes prematuras causadas por afecciones neurológicas. (10)

En España, más de 23 millones de personas pueden padecer algún tipo de enfermedad neurológicas siendo responsables del 44% de las discapacidades. Esto representa una prevalencia un 18% superior a la media mundial y un 1,7% superior a la media de los países occidentales, debido principalmente al envejecimiento de la población. Además, estas enfermedades causan el 14% de los fallecimientos. El Alzheimer, es una de las principales causas de demencia. La Asociación Internacional de la Enfermedad de Alzheimer estima que en los próximos 20 años se podría duplicar el número de personas afectadas. En 2021, la incidencia global de nuevos casos de Alzheimer y otras demencias se estimó en 9,8 millones influida por factores ambientales, de estilo de vida y predisposición genética. En Europa la incidencia de Alzheimer fue de 11,08 casos por mil personas- año (11) (12)(13)

Por otro lado, el deterioro cognitivo leve y el envejecimiento poblacional son fenómenos crecientes. Se estima que para 2050 habrá alrededor de 2.100 millones de personas geriátricas en el mundo, cifra que alcanzará los 3.100 millones para 2100. La prevalencia del DCL en adultos mayores de 60 años ronda en una cifra entre el 6,7% y el 25,2%.

Algunos estudios señalan un aumento del DCL con la edad, pasando del 10,88% en personas de 50 a 59 años al 21,27% en mayores de 80 años. Además se ha observado que un mayor nivel educativo está asociado con una menor prevalencia de DCL (14) (15)

En los últimos años, la nutrición ha cobrado una gran relevancia, más allá de la concienciación sobre los hábitos alimentarios. Se ha demostrado que con el envejecimiento se produce una pérdida de diversidad bacteriana en la microbiota intestinal, lo que ha fortalecido la hipótesis del eje neuroendocrino intestino – cerebro. Algunas bacterias pueden afectar negativamente las capacidades cognitivas, por lo que las poblaciones microbianas intestinales podrían utilizarse como biomarcadores del estado cognitivo en personas mayores. Se ha comprobado que la neuroinflamación puede originarse por alteraciones en la barrera intestinal y la hematoencefálica. La barrera intestinal se puede alterar por cambios en las proporciones de las diferentes poblaciones de bacterias intestinales, lo que puede inducir una respuesta inflamatoria a través del aumento de interleucinas, que podrían llegar al cerebro y producir neuroinflamación (16) (17)

Los probióticos son microorganismos vivos que al ser administrados en dosis adecuadas pueden tener un efecto beneficioso para la salud. Por otro lado, los prebióticos están formados por fibras no digeribles como los oligosacáridos. Ambos representan una nueva opción para la prevención de la demencia y del deterioro cognitivo leve, puesto que algunas cepas especiales han mostrado efectos positivos sobre enfermedades neurodegenerativas. (18) (19)

La acción de los probióticos sobre el sistema nervioso central se produce a través de múltiples mecanismos. Estos pueden modificar la bioquímica cerebral, alterar los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), influir en el estado mental y modular el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), regulando el estado de ánimo, las emociones y la respuesta al estrés. Además, los probióticos reducen la producción de citocinas proinflamatorias, disminuyen la inflamación y favorecen la producción de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), que, al poder ser utilizados por los enterocitos como fuente de energía, provoca una acción trófica sobre el epitelio intestinal fortaleciendo la barrera intestinal. Al reforzar esta barrera, se evita la

infiltración de sustancias proinflamatorias a la circulación sistémica, lo que podría prevenir la neuroinflamación y, en consecuencia, la neurodegeneración (20) (21)

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como hipótesis se plantea que la suplementación con probióticos conlleva una mejora significativa en el rendimiento neurocognitivo, especialmente en las pruebas de cribado cognitivo, además de un incremento en la presencia de cepas probióticas beneficiosas. Este cambio se reflejará en una mejora clínica en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo, en comparación con aquellos que no reciben tratamiento con probióticos.

Como objetivo principal se pretende evaluar de manera sistemática la eficacia y seguridad del uso de probióticos en la mejora de los síntomas clínicos, cognitivos y/o neuroinflamatorios en personas que presentan enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo.

Como objetivos secundarios, se propone analizar el efecto diferencial de distintas cepas de probióticos sobre la función cognitiva, considerando su acción moduladora del eje intestino-cerebro.

3. METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática y metaanálisis se realizó siguiendo los lineamientos del protocolo PRISMA (22). La selección del tema y de la bibliografía se basa en los componentes PICOS:

Población: pacientes adultos (18 – 88 años) con cribados de alteraciones neurocognitivas (MMSE, RBANS, MoCA)

Intervención: suplementación con cualquier tipo de probióticos independientemente de la dosis, frecuencia y duración

Control=grupo placebo

Resultados: Parámetros de microbiota fecal, marcadores de BDNF, resultados de cribados al inicio y final del estudio

Diseño de los estudios: Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). (22)

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science y ScienceDirect. Se aplicó un límite temporal de 5 años desde la fecha de búsqueda y no se estableció restricción de idioma. Para limitar la búsqueda a estudios relevantes, se emplearon términos MeSH y palabras clave relacionadas con ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en adultos y adultos mayores, suplementados con probióticos.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los estudios incluidos debían ser ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que investigaran pacientes con enfermedades neurológicas, con edades comprendidas entre 50 y 66 años, diagnosticados mediante cribados de alteraciones neurocognitivas. Los participantes debían haber sido suplementados con probióticos en cualquier dosis, frecuencia y duración, comparados con un grupo placebo, ya sea en diseño paralelo o cruzado.

Asimismo, los estudios debían reportar datos clínicos relevantes, incluyendo las alteraciones neurocognitivas al inicio y al final del estudio, parámetros relacionados con la microbiota fecal y marcadores del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Se estableció un límite temporal de publicación de hasta 5 años y no se impuso restricción de idioma para la inclusión.

Los términos específicos utilizados en la búsqueda en cada base de datos incluyen combinaciones de palabras clave relacionadas con enfermedades neurológicas, probióticos, microbiota y marcadores neurocognitivos.

6. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Se empleó la herramienta Risk of Bias 2 (RoB 2) para ensayos clínicos proporcionada por Cochrane (23). Para los estudios paralelos se evaluaron los criterios de proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de resultado faltantes, medición del resultado y selección del resultado informado. Cada criterio se clasificó en “Bajo”, “Moderado” o “Alto”.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el presente trabajo, se analizaron las pruebas cognitivas realizadas tanto al inicio como al final del estudio en los grupos de intervención y placebo. Además, se evaluaron las cepas de bacterias en el intestino que podrían influir en la disminución o aumento de las enfermedades neurodegenerativas en los grupos de tratamiento. Las variables reportadas, como medias y desviaciones estándar (DE), fueron extraídas directamente de los estudios incluidos. Se realizó un metaanálisis utilizando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de efecto, facilitando la comparación entre estudios con diferentes escalas de medición. Se empleó un modelo de efectos aleatorios, considerando la posible heterogeneidad entre los estudios debido a diferencias en las poblaciones, métodos y parámetros evaluados. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software JAMOV (versión 2.7.4), que permite el cálculo de estimaciones de efecto (SMD) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada mediante la estadística I^2 y la prueba de heterogeneidad de Cochran Q, considerando heterogeneidad moderada a alta en caso de I^2 superiores a 50%. Además, se analizaron las diferencias en las cepas bacterianas en relación con los resultados cognitivos y el perfil microbiológico. Para explorar la robustez de los resultados, se realizó un análisis de sensibilidad y, si fue pertinente, el análisis de sesgo de publicación mediante gráficos de embudo. La significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

La búsqueda en las bases de datos arrojó un total de 15.764 artículos. Tras aplicar criterios de exclusión que descartaron ensayos clínicos de más de 5 años de publicación y otros estudios no relevantes, se seleccionaron 143 artículos para revisión inicial.

Posteriormente, se examinaron los títulos y se filtraron aquellos realizados en humanos y que estaban alineados con la línea de investigación de interés. Tras la revisión de los resúmenes, se seleccionaron finalmente 9 artículos que cumplían con todos los criterios de inclusión para su análisis (Figura 1).

4.1 Características de los estudios incluidos

Los estudios seleccionados se presentan en la Tabla 1. De estos, 4 fueron realizados en Japón, 1 en India, 2 en China, 2 en la República de Corea y 1 en Taiwán. Los estudios fueron publicados entre 2021 – 2025, con una duración de 8 a 24 semanas. La media ponderada de edad de los participantes fue de 67,56 años. Todos los estudios incluidos son ECAs, de los cuales todos son paralelos e incluyen un grupo de intervención y un grupo placebo.

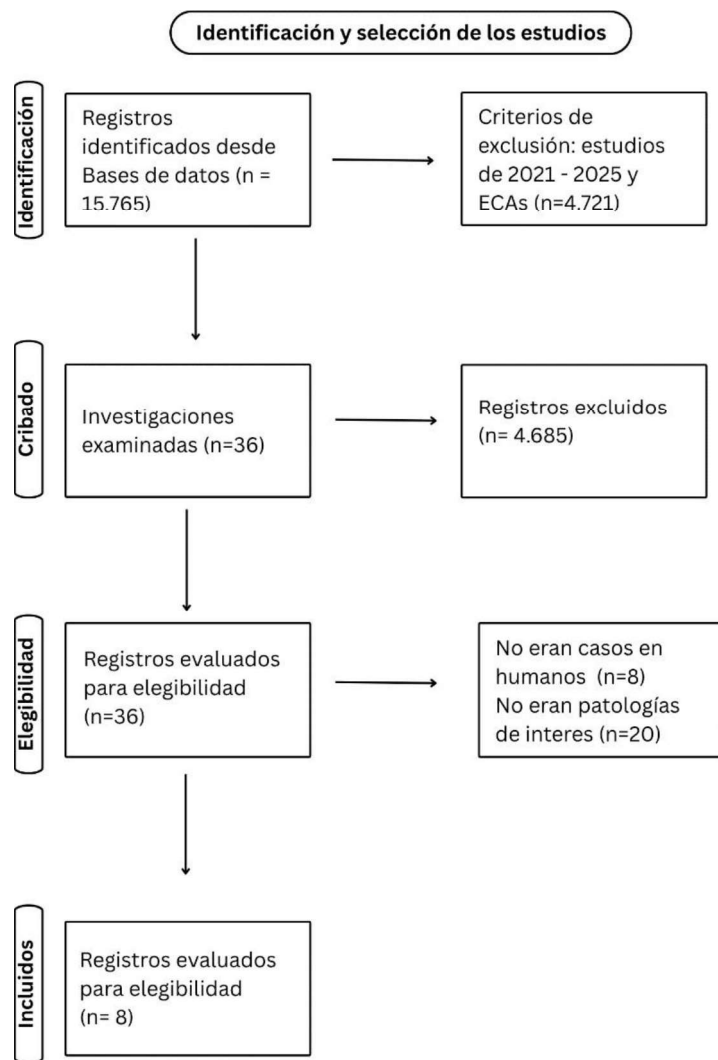


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla 1. Características de los estudios

Autores	Población	Diseño del estudio	Duración	Intervención	Marcadores	Resultado
Fei et al, 2023	40 Participantes GRUPO PLACEBO: 20 Participantes GRUPO CONTROL: 20 Participantes	ECA	12 Semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP): probióticos 2 gr / de mixtura de cepas INTERVENCIÓN 2 (GC): cápsula de almidón como placebo al día	MMSE	↗ GP (24,75±2,47) VS GC (20,95±1,36) DE
					MoCA	↗ GP (22,05±2,14) VS GC (20,10±1,45) DE
					PSQI	↘ GP (5,35±2,78) VS GC (8,40±1,76) DE
					GSRS	↘ GP (24,80±2,90) VS GC (30,35±4,06) DE
					BDNF	↗ GP (20,5 ± 2,22) VS GC (18,5 ± 2,22) DE
					Bacterioide	↗ GP (50%) VS GC (30%)
					Blautia	↗ GP (2,3%) VS GC (0,3%)
					Lachnospiraceae	↗ GP (0,6%) VS GC (0,1%)
					Muribaculaceae	↗ GP (0,7%) VS GC (0,7%)
					Haemophilus	↗ GP (0,005%) VS GC (0,4%)
					Coproccocus	↗ GP (1,5%) VS GC (0,3%)
					Ruminococcus	↗ GP (1,0%) VS GC (0,2%)
					Anaerostipes	↗ GP (0,9%) VS GC (0,1%)
					Erysipelotrichaceae	↗ GP (0,6%) VS GC (0,05%)
					Prevotellaceae	↗ GP (0,35%) VS GC (0,1%)
Asaoka et al, 2022	115 Participantes GRUPO PLACEBO: 60 Participantes GRUPO PROBIOTICO: 55 Participantes	ECA	24 Semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP): Polvo liofilizado de B. breve MCC1274, que incluía principalmente almidón de maíz INTERVENCIÓN 2 (GC): Almidón de maíz	Pantoa	↗ GP (0,9%) VS GC (0,1%)
					ADAS- cog	↗ GP (6,67±3,4) VS GC (6,1±3,41) DE
					MMSE total	↗ GP (27,08±2,42) VS GC (27,25±2,38) DE
					MMSE > 25 inicial	↗ GP (27,54±2,29) VS GC (27,88±2,03) DE
					MMSE < 25 inicial	↗ GP (26,52±2,52) VS GC (26,44±2,58) DE
					Bifidobacteria	↗ MMSE >25 (5,4%) MMSE<25 (2,2%)
					Ruminococcaceae	↘ MMSE >25 (2%) MMSE<25 (1%)
					Prevotella	↘ MMSE >25 (0%) MMSE<25 (18%)

Akhgariand et al, 2022	90 Participantes GRUPO PLACEBO: 30 Participantes GRUPO L. RHAMNOSUS: 30 Participantes GRUPO B. LONGUM: 30 Participantes	ECA	12 semanas	INTERVENCIÓN 1 (GC): Capsula con xilitol, maltodextrina y ácido málico dos veces al día. INTERVENCIÓN 2 (GP1): 10 ^ 15 L. rhamnosus INTERVENCIÓN 3 (GP2): 10 ^ 15 B. largo	Phascolarctobacterium	↓ MMSE >25 (0,5%) MMSE <25 (0,7%) ↑ GP1 (15,73±3,89) VS GP2 (15,50±3,22) VS GC (15,47±3,03) DE ↑ GP1 (5,57±1,77) VS GP2 (5,73±1,63) VS GC (5,40±2,14) DE ↑ GP2 (2,5±1,73) VS GP1 (2,40±1,99) VS GC (3,00±2,00) DE ↓ GP1 (6,97±1,15) VS GP2 (7,33±1,18) VS GC (12±2,81) DE ↑ GP1 (20,30±1,89) VS GP2 (19,70±1,64) DE ↓ GP1 (14,33±3,22) VS GP2 (15,78±4,68) DE ↑ GP2 FINAL (32,25±6427,89) VS GP2 INICIAL (27,20±11,99) DE ↓ GP2 (29,29±18,70) VS GP1 (20,30±9,85) DE ↓ GP (1,8±1,7) VS GC (2,1±1,6) DE
					MMSE	
					CFT	
					AIVD	
					GAD-7	
					MOCA	
					ADAS-cog	
Jung et al, 2025	18 Participantes MH-PRO HIGH DOSE: 9 Participantes MH-PRO LOW DOSE: 9 Participantes	ECA	12 semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP1): L. rhamnosus CBT-LR5 + leche desnatada 4055 mg/d INTERVENCIÓN 2 (GP2): L. rhamnosus CBT-LR5 + leche desnatada 1622 mg/d	BNDF	
					Amitoide-β1	
					GDS-SJ	
					MMSE	GP (28,0 ± 1,6) VS GC (28,0 ± 1,3) DE
Azuma et al, 2023	67 Participantes GRUPO PLACEBO: 35 Participantes GRUPO ACTIVO: 32 Participantes	ECA	12 Semanas	INTERVENCIÓN 1 (GC): Bebida láctea (2,0 gr inulina y GCL2505 por 100gr) + ácido acético, ácido láctico INTERVENCIÓN 2 (GP): Bebida láctea (2,0 gr inulina y GCL2505 por 100gr)	MoCA	GP (22,9 ± 2,1) VS GC (22,9 ± 1,8) DE
					Cognitrix	↑ GP (5,5±7,1) VS GC (2,3±4,0) DE
					BDNF	GP (9,0 ± 3,2) VS GC (8,8 ± 3,0) DE
					Bifidobacteria	↑ GP (71,5%) VS GC (28,5%) DE
Sakurai et al, 2022	78 Participantes GRUPO ACTIVO: 39 Participantes GRUPO PLACEBO: 39 Participantes	ECA	12 semanas	INTERVENCIÓN 1 (GC): 1gr de dextrina INTERVENCIÓN 2 (GP): 1gr de polvo de células OLL2712	Cognitrix	↑ GP (6,27±1,62) VS GC (6,03±1,98) DE
					Lachnodostridium	↑ GP (2,5%) VS GC (1,0%)
					Monoglobus	↑ GP (1,8%) VS GC (0,5%)
					Oscillibacter	↑ GC (1,2%) VS GP (0,3%)

Hsu et al, 2023	40 Participantes GRUPO DE TRATAMIENTO: 20 Participantes GRUPO DE CONTROL ACTIVO: 20 Participantes	ECA	12 Semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP) : Mezclas de cepas y mezclas en porciones iguales (1:1:1:1:1) 1 a la 10 UFC/ capsula INTERVENCIÓN 2 (GC) : BLI-02, Bv-889, CP-9, VDD088 y PL-02 Mezcladas en porciones iguales (1:1:1:1:1) 5 a la 10 UFC/ capsula	BDNF	↑ DE	GP (9678,5±6652,9) VS GC (7115,1±4461,9)
					MMSE		GP (101,1 ± 12,9) VS GC (101,8 ± 11,9) DE
					ADAS- cog		GP (105,5 ± 27,5) VS GC (105,4 ± 23,7) DE
					Bifidobacteria	↑	GP (1,3 %) VS GC (3,9%)
					Lactobacillus	↑	GP (0,1%) VS GC (0,3%)
					Cognitrax	↑	GP (6,27±1,62) VS GC (6,03±1,98) DE
					Lachnodostridium	↑	GP (2,5%) VS GC (1,0%)
Sakurai et al, 2022	78 Participantes GRUPO ACTIVO: 39 Participantes GRUPO PLACEBO: 39 Participantes	ECA	12 semanas	INTERVENCIÓN 1 (GC): 1gr de dextrina INTERVENCIÓN 2 (GP): 1gr de polvo de células OLL2712	Monoglobus	↑	GP (1,8%) VS GC (0,5%)
					Oscillibacter	↑	GC (1,2%) VS GP (0,3%)
					BDNF	↑ DE	GP (9678,5±6652,9) VS GC (7115,1±4461,9)
					MMSE		GP (101,1 ± 12,9) VS GC (101,8 ± 11,9) DE
					ADAS- cog		GP (105,5 ± 27,5) VS GC (105,4 ± 23,7) DE
					Bifidobacteria	↑	GP (1,3 %) VS GC (3,9%)
					Lactobacillus	↑	GP (0,1%) VS GC (0,3%)
Hsu et al, 2023	40 Participantes GRUPO DE TRATAMIENTO: 20 Participantes GRUPO DE CONTROL ACTIVO: 20 Participantes	ECA	12 Semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP) : Mezclas de cepas y mezclas en porciones iguales (1:1:1:1:1) 1 a la 10 UFC/ capsula INTERVENCIÓN 2 (GC) : BLI-02, Bv-889, CP-9, VDD088 y PL-02 Mezcladas en porciones iguales (1:1:1:1:1) 5 a la 10 UFC/ capsula	Ruminococcus	↑	GP (2,9%) VS GC (4,8%)
					Clostridium	↑	GP (4,6%) VS GC (6,4%)
					Akkermansia	↑	GP (0,9%) VS GC (1,0%)
					Megamonas	↓	GP (4,8%) VS GC (1,5%)
					RBANS	↑	GP (186,90±17,22) VS GC (186,93±15,62) DE
					INTERVENCIÓN 1 (GP): Polvo iliofilizado de		

Shi et al, 2022	50 pacientes GRUPO PLACEBO: 25 Participantes GRUPO PROBIOTICO: 25 Participantes	ECA	8 Semanas	mixtura de probióticos. INTERVENCIÓN 2 (GC): Maltodextrinas	MOCA	GP (23,03 ± 2,50) VS GC (22,97 ± 2,43) DE
					Prevotella	↓ GP (15%) VS GC (20%)
					Bacteroides	↓ GP (30%) VS GC (35%)
					Blautia	↑ GP (6%) VS GC (4%)
					Bifidobacteria	↑ GP (2%) VS GC (1,4%)
					Firmicutes	↑ GP (44%) VS GC (41%)
					Actinobacteria	↓ GP (5%) VS GC (7%)
					Estrés	↑ GC (1,38±0,86) VS GP (-2,85±1,16) DE
Chun et al, 2020	53 pacientes GRUPO PLACEBO: 26 Participantes GRUPO PROBIOTICO: 27 Participantes	ECA	12 semanas	INTERVENCIÓN 1 (GP): 500 mg/ cuatro capsulas/d mixturas de probióticos INTERVENCIÓN 2 (GC): 500 mg de aceite de soja	BDNF	↑ GP (3,68±2,69) VS GC (-3,32±2,35) DE
					Eubacterias	↓ GP FINAL (0,5%) VS GC INICIAL (2%)

4.2. METAANÁLISIS

4.2.1 EFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA FUNCIÓN COGNITIVA

Se evaluaron diversas pruebas de función cognitiva para obtener una comprensión más completa del impacto de los probióticos, considerando tres cribados diferentes.

MMSE

Se incluyeron seis estudios en el metaanálisis que evaluó el efecto de la suplementación probiótica sobre la cognición, usando la diferencia de medias estandarizada (SMD) en un modelo de efectos aleatorios (Figura 2). Los resultados mostraron una heterogeneidad significativa entre los estudios ($Q(5) = 23,17$, $p = 0,0003$; $I^2 = 85,8\%$), indicando una variabilidad considerable en las estimaciones de efecto. La media combinada fue de $-0,26$ (IC 95%: $-0,82$ a $0,29$), sin alcanzar significación estadística ($z = -0,94$; $p = 0,35$). El intervalo de predicción del 95% ($-1,62$ a $1,09$) sugiere que, en algunos casos, el efecto podría ser beneficioso, nulo o incluso desfavorable. Además, un estudio (Fei *et al.*, 2023) fue identificado como posible outlier, con influencia excesiva en la estimación global según los residuos studentizados y la distancia de Cook.

En cuanto al sesgo de publicación, la prueba de asimetría en el gráfico en embudo fue significativa ($p = 0,0188$), lo que indica una posible ausencia de estudios con resultados negativos o nulos, aunque la prueba de rango de correlación no confirmó este hecho ($p = 0,1361$). En conjunto, los hallazgos sugieren que la suplementación probiótica tiene un efecto pequeño y no estadísticamente significativo sobre la cognición. Dada la alta heterogeneidad entre estudios y la posible presencia de sesgo de publicación sería necesario realizar investigaciones futuras con mayor homogeneidad, un tamaño muestral más amplio y diseños más robustos para obtener una estimación más precisa del impacto real de los probióticos en la función cognitiva.

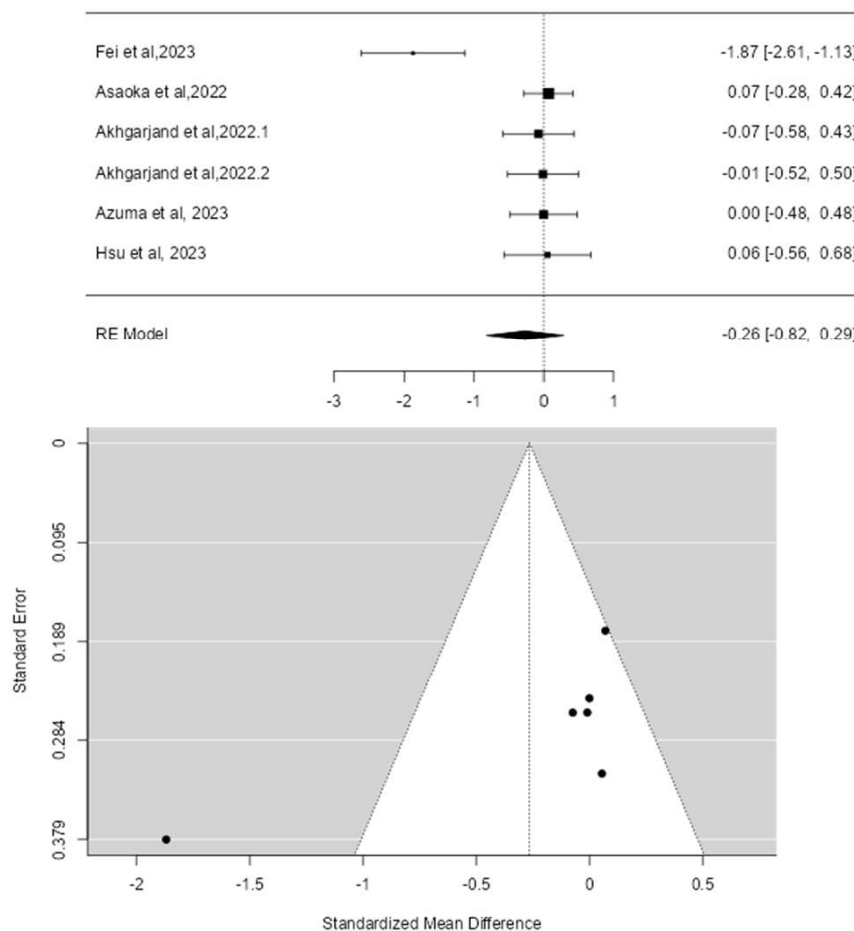


Figura 2. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 6 estudios, evaluando el efecto de la suplementación probiótica sobre la cognición (según el test MMSE)

Con el fin de evaluar el impacto de la heterogeneidad, se repitió el metaanálisis excluyendo el estudio de Fei *et al.* (2023), previamente identificado como influyente. El análisis se realizó mediante diferencia de medias estandarizada (SMD) y un modelo de efectos aleatorios. Tras la exclusión, la heterogeneidad desapareció prácticamente por completo ($\tau^2 = 0$; $I^2 = 0\%$), indicando ausencia de variabilidad significativa entre los estudios incluidos. La estimación combinada mostró un efecto no significativo (SMD = 0,06; IC 95%: -0,15 a 0,27; $p = 0,58$), lo que sugiere que, en promedio, la suplementación probiótica no generó diferencias estadísticamente relevantes en los desenlaces evaluados. No se identificaron estudios claramente atípicos ni con influencia desproporcionada sobre la estimación global, aunque Asaoka *et al.* (2022) presentó indicios de posible

influencia elevada en la dirección del efecto. En cuanto al sesgo de publicación, tanto la inspección visual del gráfico de embudo como las pruebas estadísticas correspondientes no evidenciaron asimetría. En conjunto, estos hallazgos sugieren que, una vez controlado el impacto del estudio influyente, la evidencia disponible es homogénea y consistente, pero no apoya un efecto significativo de la suplementación probiótica sobre la cognición. (Figura 3).

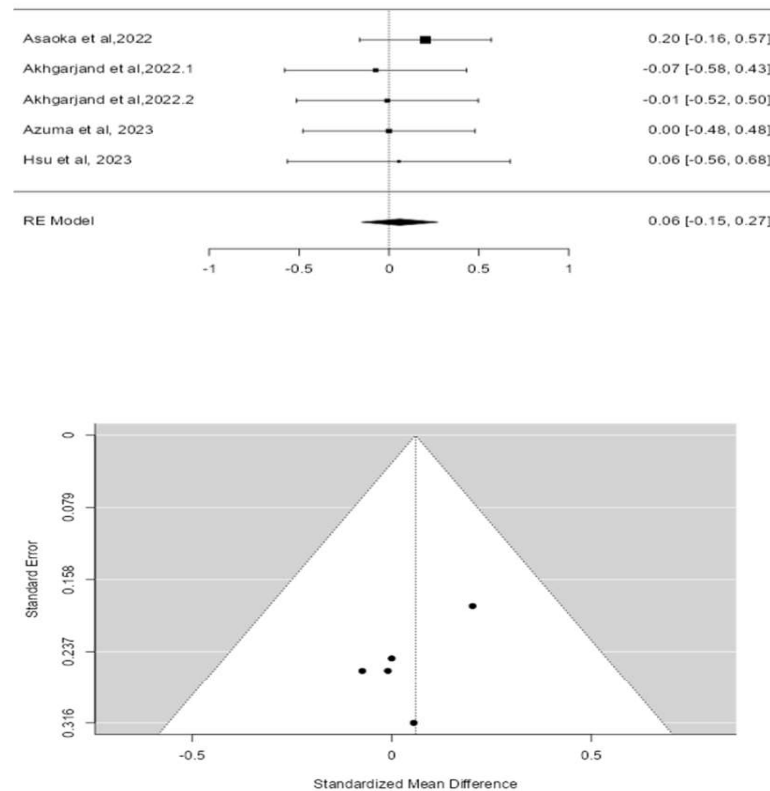


Figura 3. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 5 estudios, evaluando el efecto de la suplementación probiótica sobre la cognición (test MMSE)

MoCA

Se realizó un metaanálisis con cuatro estudios seleccionados, utilizando la diferencia de medias estandarizada (SMD) bajo un modelo de efectos aleatorios para contemplar la heterogeneidad entre ensayos. Los resultados evidenciaron una heterogeneidad significativa ($Q(3) = 8,56$; $p = 0,036$; $I^2 = 67,2\%$), lo que indica una variabilidad moderada-alta en los efectos observados. La estimación combinada mostró un efecto promedio no significativo ($SMD = -0,21$; IC 95%: $-0,75$ a $0,34$; $z = -0,73$; $p = 0,46$). El intervalo de predicción del 95% ($-1,25$ a $0,84$) sugiere que, si bien algunos estudios podrían mostrar un efecto positivo, otros podrían no evidenciar cambios relevantes. Se identificó a Fei *et al.* (2023) como posible outlier al presentar un residuo mayor a $\pm 2,50$; sin embargo, ningún ensayo fue considerado influyente según el análisis de distancias de Cook. En cuanto al sesgo de publicación, las pruebas de asimetría en el gráfico de embudo no revelaron indicios significativos ($p = 1,0000$ y $p = 0,8137$). En conjunto, los hallazgos muestran efectos variables entre estudios, con heterogeneidad significativa y ausencia de sesgo de publicación, lo que sugiere que la evidencia es inconsistente y debe interpretarse con cautela. (Figura 4).

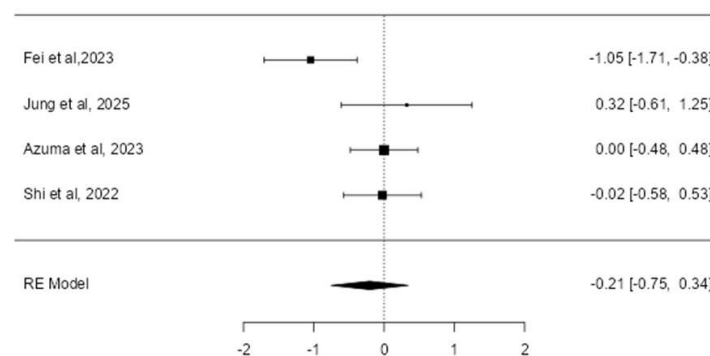


Figura 4. Forrest plot del metaanálisis con 4 estudios, evaluando el efecto de la suplementación probiótica sobre la cognición (test MoCA)

ADAS – Cog

El metaanálisis incluyó tres estudios, empleando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de resultado y un modelo de efectos aleatorios. Los análisis de heterogeneidad mostraron valores nulos ($\tau^2 = 0$), sin evidencia de variabilidad significativa entre los estudios ($Q(2) = 1,07$; $p = 0,587$; $I^2 = 0\%$).

La estimación combinada indicó un efecto promedio no significativo (SMD = $-0,08$; IC 95%: $-0,37$ a $0,22$; $z = -0,50$; $p = 0,618$), lo que sugiere que, en conjunto, las intervenciones evaluadas no produjeron un impacto estadísticamente relevante.

El análisis de residuos studentizados no identificó outliers (umbral $\pm 2,39$), y las distancias de Cook confirmaron que ningún estudio ejerció influencia desproporcionada. Asimismo, las pruebas para sesgo de publicación, tanto la correlación de rangos como la regresión de asimetría del embudo, no mostraron evidencia de sesgo ($p = 0,333$ y $p = 0,308$, respectivamente).

En conjunto, los resultados indican que los efectos observados son homogéneos, sin sesgo de publicación ni influencia excesiva de estudios individuales reforzando la consistencia de los hallazgos. (Figura 5).

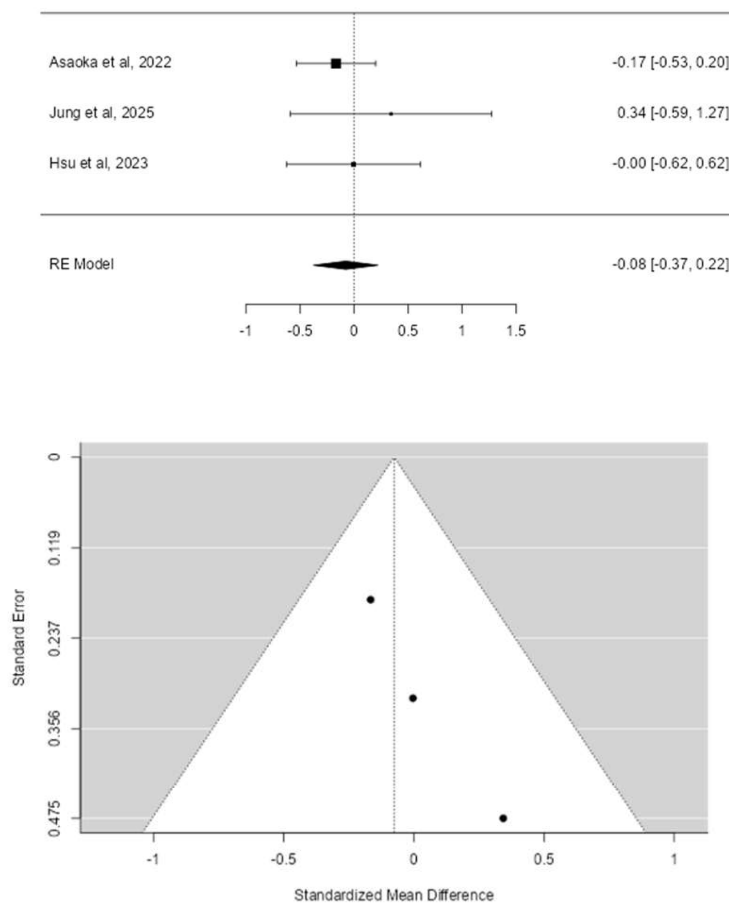


Figura 5. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 3 estudios, evaluando el efecto de la suplementación probiótica sobre la cognición (test ADAS-Cog)

4.2.2 MARCADORES INFLAMATORIOS

BDNF

El metaanálisis se realizó utilizando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de resultado, aplicando un modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad, estimada mediante el método de máxima verosimilitud restringida, fue elevada ($\tau^2 = 1,25$), y las pruebas de consistencia confirmaron una variabilidad significativa entre los estudios ($Q(3) = 35,77$; $p < 0,0001$; $I^2 = 92,7\%$).

El efecto combinado mostró una reducción no significativa en la variable analizada (SMD = $-1,01$; IC 95%: $-2,15$ a $0,13$; $z = -1,73$; $p = 0,083$). El intervalo de

predicción del 95% (-3,48 a 1,46) evidenció una amplia dispersión, lo que sugiere que en algunos contextos los efectos podrían ser beneficiosos, mientras que en otros nulos o incluso contrarios.

El análisis de influencia identificó un posible outlier (Chun *et al.*, 2020), aunque ninguna publicación mostró influencia excesiva según las distancias de Cook. En cuanto al sesgo de publicación, la prueba de asimetría del gráfico de embudo fue significativa ($p = 0,0109$), mientras que la prueba de correlación de rangos no alcanzó significación ($p = 0,0833$), lo que sugiere una posible pero no concluyente presencia de sesgo.

En conjunto, los hallazgos muestran una marcada heterogeneidad y señales de sesgo de publicación, lo que limita la interpretación del efecto promedio y resalta la necesidad de estudios adicionales con mayor consistencia metodológica. (Figura 6).

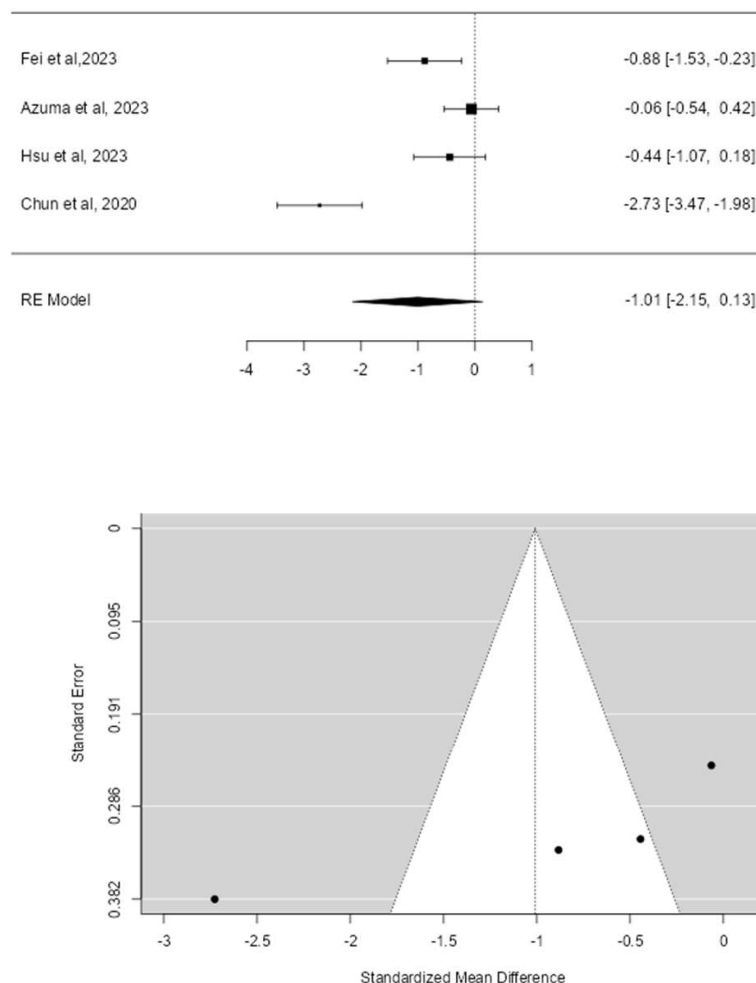


Figura 6. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 4 estudios, analizando BNDF como marcador antiinflamatorio.

Con el fin de evaluar el impacto de la heterogeneidad, se repitió el metaanálisis excluyendo el estudio de Chun *et al.* (2020) El metaanálisis incluyó tres estudios, la diferencia de medias estandarizada (SMD) como medida de resultado SMD con diferencias de que oscilaron entre $-0,883$ y $-0,064$, predominantemente negativas. La estimación combinada mediante un modelo de efectos aleatorios fue de $-0,423$ (IC 95%: $-0,903$ a $0,057$), sin alcanzar significación estadística ($z = -1,74$; $p = 0,081$). La heterogeneidad fue moderada, aunque no significativa ($Q(2) = 4,02$; $p = 0,134$; $I^2 = 50\%$). El intervalo de predicción del 95% ($-1,176$ a $0,329$) sugiere que, si bien el efecto promedio apunta hacia una reducción, algunos estudios

podrían mostrar ausencia de efecto o incluso un efecto positivo. No se identificaron estudios atípicos ni influyentes según el análisis de residuos y las distancias de Cook. En conjunto, los hallazgos señalan un efecto global no significativo y con heterogeneidad moderada, lo que limita la certeza de las conclusiones (Figura 7).

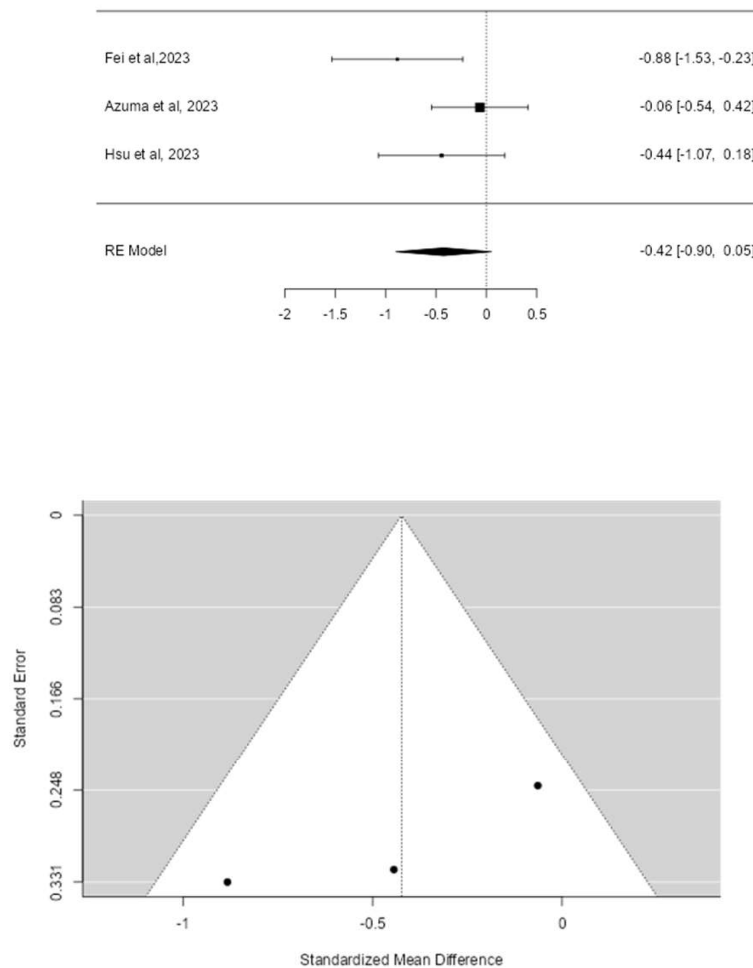


Figura 7. Forest Plot y Funnel Plot del metaanálisis con 3 estudios, analizando BNDF como marcador antiinflamatorio.

4.3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Si bien el riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado individualmente mediante la herramienta RoB2 (Tabla 2), también se evaluó el riesgo de sesgo potencial mediante pruebas estadísticas y funnel plots. Si bien el análisis de los nueve estudios identificó un posible sesgo de publicación, no obstante, al realizar el análisis de los mismos no se encontró evidencia significativa de sesgo de publicación.

Título	D1	D2	D3	D4	D5	Valoración global
Fei et al, 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Riesgo	Bajo	Bajo
Asaoka et al, 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Akhgarjand et al, 2022	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Jung et al, 2025	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo
Azuma et al, 2023	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo
Sakurai et al, 2022	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo
Hsu et al, 2023	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo
Shi et al, 2022	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo
Chun et al, 2020	Bajo	Bajo	Bajo		Bajo	Bajo

5.DISCUSIÓN

En conjunto se analizaron 9 estudios, todos ellos ensayos clínicos. La población total fue de 551 participantes, de los cuales 294 pertenecían a los grupos de control y 257 a los grupos de intervención con probióticos. La edad promedio de los participantes oscilaba entre 66 y 75 años. Las dosis administradas variaron entre 10^9 y 10^{11} CFU/día, con una concentración frecuente de 10^{10} CFU/día.

La suplementación con probióticos no mostro un efecto estadísticamente significativo sobre las pruebas cognitivas (MMSE, MoCA, ADAS-Cog) ni sobre los marcadores inflamatorios como el BDNF en los estudios analizados. Sin embargo, se observó una alta heterogeneidad y posibles sesgos de publicación, lo que sugiere que la evidencia no es concluyente y que se requieren estudios adicionales con diseños más robustos y menor riesgo de sesgo para determinar con mayor precisión el impacto de los probióticos en estos ámbitos.

La evidencia acumulada sugiere que la suplementación con probióticos podría tener efectos beneficiosos sobre la cognición, el estado emocional, la funcionalidad y la plasticidad neuronal en adultos mayores y pacientes con deterioro cognitivo.

5.1 COGNICIÓN

Diversos estudios han evaluado el impacto de los probióticos en medidas globales y específicas de la función cognitiva. En el MMSE, Kobayashi *et al.* (2019) demostraron que la administración de *Bifidobacterium breve* A1 durante 16 semanas en adultos mayores con quejas de memoria mejoró significativamente las puntuaciones en comparación con placebo. Akbari *et al.* (2016), por su parte, evidenciaron efectos positivos en el ADAS-Cog tras intervenciones multicepa en pacientes con Alzheimer. Sin embargo, los resultados no siempre fueron consistentes; revisiones sistemáticas como la de Chen *et al.* (2021) muestran que algunas intervenciones presentan efectos mínimos o no significativos en MMSE y ADAS-Cog. [4]. (36) (37) (38)

En cuanto al MoCA, metaanálisis recientes, como los de Ma *et al.* (2025) y Mo *et al.* (2024), confirman que la suplementación con probióticos puede mejorar la

función cognitiva global, especialmente en memoria, atención y visuoespacialidad, aunque con variabilidad según la duración de la intervención y la población. (39)(40)

Los efectos en el ADAS-Cog y Cognitrax también han sido reportados. Tamtaji *et al.* (2019) evidenciaron mejoras en BDNF y en dominios cognitivos específicos en pacientes con Alzheimer tras suplementación con probióticos y selenio. Kim *et al.* (2021) documentaron incrementos en funciones cognitivas generales y de atención tras intervenciones probióticas. Metaanálisis como los de Xiao *et al.* (2025) y Mo *et al.* (2024) confirman que la suplementación puede mejorar significativamente la función cognitiva en casos de deterioro cognitivo leve y Alzheimer, aunque con heterogeneidad entre estudios. (41)(42)(43)(44)(45)

5.2 ESTADO EMOCIONAL Y CALIDAD DE VIDA

Los probióticos también muestran efectos sobre la depresión, ansiedad, estrés y calidad de sueño. Huang *et al.* (2020) reportaron mejoras en ansiedad (medida por el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI) y en calidad del sueño (PSQI), lo que corrobora que los probióticos pueden reducir significativamente la ansiedad en adultos. (46)(47)

Estos efectos parecen estar mediados por la modulación de la microbiota intestinal y la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro, como describen Bercik *et al.* (2012) y Dinan (2017). Los cambios en la microbiota incluyen un aumento de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), con propiedades antiinflamatorias y moduladoras de la actividad neuronal. (48)(49)

5.3 BDNF Y PLASTICIDAD NEURONAL

El *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) es un marcador clave de plasticidad neuronal. Hwang *et al.* (2019) demostraron que la suplementación con *Bifidobacterium breve* A1 y *Lactobacillus plantarum* C29 aumentaba significativamente los niveles séricos de BDNF, correlacionando con mejoras cognitivas en adultos sanos y con deterioro cognitivo leve. Tamtaji *et al.* (2019) también mostraron incrementos del 36 % en BDNF tras 12 semanas de

intervención probiótica, acompañados de una reducción de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo. (50)(51)(52)

5.4. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es un modulador crítico de la cognición y el estado emocional. Hoban *et al.* (2016) y Bercik *et al.* (2012) evidenciaron que la suplementación con probióticos aumenta la abundancia de bacterias productoras de SCFA, como *Faecalibacterium prausnitzii*, lo cual se asocia con mejoras cognitivas y emocionales. La regulación del eje intestino-cerebro también contribuye a la reducción de ansiedad, estrés y síntomas gastrointestinales. Kobayashi *et al.* (2018) indican que la mejora de la microbiota puede proteger contra el deterioro cognitivo y mejorar la autonomía funcional. (36)(48)(53)

5.5. FUNCIONALIDAD Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

La suplementación con probióticos también impacta la funcionalidad y los síntomas digestivos. Kobayashi *et al.* (2018) observaron mejoras en las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL). Asimismo, los síntomas gastrointestinales, evaluados mediante el cuestionario GSRS, disminuyeron tras la intervención probiótica. La reducción del malestar digestivo, junto con las mejoras cognitivas y emocionales, sugiere un efecto integral de los probióticos en adultos mayores. (36)

6. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática y metaanálisis permitió analizar la evidencia disponible sobre el efecto de la suplementación con probióticos en personas con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo leve. Los hallazgos muestran que, si bien algunos ensayos clínicos reportan mejoras discretas en pruebas de cribado cognitivo como el MMSE, MoCA y ADAS-Cog, los resultados globales no alcanzan significación estadística y presentan una elevada heterogeneidad. Esto sugiere que el impacto de los probióticos sobre la cognición aún no es concluyente y debe interpretarse con cautela.

Por otro lado, la evidencia señala posibles beneficios adicionales en aspectos emocionales, de calidad de vida y en marcadores biológicos como el BDNF, así como en parámetros de la microbiota intestinal. Estos efectos, aunque variables, apoyan la hipótesis de que la modulación del eje intestino-cerebro mediante probióticos puede desempeñar un papel relevante en la prevención o ralentización del deterioro cognitivo y en la mejoría de los síntomas asociados.

Aun así, la falta de consistencia entre los estudios, el reducido tamaño muestral y la diversidad en cepas, dosis y duración de las intervenciones limitan la solidez de las conclusiones. Por ello, resulta necesario el desarrollo de ensayos clínicos de mayor calidad metodológica, con poblaciones más amplias y homogéneas, que permitan establecer con mayor precisión la eficacia de los probióticos en este contexto.

En síntesis, los resultados sugieren que la suplementación con probióticos constituye una estrategia prometedora y segura, con potencial de aportar beneficios en la función cognitiva, el estado emocional y la salud intestinal de los adultos mayores. No obstante, la evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso como tratamiento estándar, y se requiere continuar investigando para confirmar su verdadero impacto clínico en el deterioro cognitivo leve y las enfermedades neurodegenerativas.

7.BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarado García Alejandra María, Salazar Maya Ángela María. Análisis del concepto de envejecimiento. Gerokomos. 2014;25(2). DOI :10.4321/S1134-928X2014000200002
2. Alves R, Castro Esteves T, Trelles MA. Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. Cir Plást Ibero-Latinoam. 2013;39(1). DOI:10.4321/S0376-78922013000100013
3. Salech MF, Jara LR, Michea AL. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. Rev Med Clínica Las Condes. 2012;23(1):19-29. DOI:10.1016/S0716-8640(12)70269-9
4. Borrás-Blasco C, Viña-Ribes J. Neurofisiología y envejecimiento: concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(Supl 1):3-6. DOI: [10.1016/S0211-139X\(16\)30136-6](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(16)30136-6)
5. Allegri R, Amengual A, Badalucco P, Bagnati P, Bartoloni L, Bosco de Baldoni AM et al. Deterioro Cognitivo, Alzheimer y otras Demencias. Formación Profesional para el Equipo Socio-Sanitario. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Asociación ALZHEIMER/ALGEC; 2015. Disponible en: <https://www.algec.org/biblioteca/Deterioro-cognitivo-Alzheimer.pdf>
6. Ayala San Martín LS. Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. Ene. 2020;14(3):e14304. Publicado en línea 2021-04-05. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2020000300004
7. Allasi Galarza NJ, Cardoso Arroyo EC. Deterioro cognitivo en adultos mayores [Tesis de Bachiller]. Huancayo: Universidad Continental; 2021. Disponible en: https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/11822/1/IV_FHU_5_01_TI_Allasi_Cardoso_2021.pdf

8. Abril Carreres MA, Tico Falguera N, Garreta Figuera R. Enfermedades neurodegenerativas. *Rehabilitación (Madr)*. 2004;38(6):318-324. DOI: 10.1016/S0048-7120(04)73487-8
9. Klaassen P. Gonzalo, Werlinger E. Enrique, Contreras E. Loreto, González B Alexis, Vera C. Aldo, Juica A. Sergio et al. Calidad de vida en demencia Alzheimer: un nuevo desafío. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2021;59(4):361-367. DOI:10.4067/S0717-92272021000400361
10. Colaboradores de Trastornos del Sistema Nervioso del GBD 2021. Carga mundial, regional y nacional de trastornos que afectan al sistema nervioso, 1990-2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(4):344-381. DOI:10.1016/S1474-4422(24)00038-3
11. Sociedad Española de Neurología (SEN). Más del 43% de la población mundial padece una enfermedad neurológica. Nota de prensa. 22-07-2024. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link449.pdf>
12. Salari N, Lotfi F, Abdolmaleki A, Heidarian P, Rasoulpoor S, Fazeli J, et al. The global prevalence of mild cognitive impairment in geriatric population with emphasis on influential factors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2025;25(1):313. DOI:10.1186/s12877-025-05967-w
13. Niu H, Álvarez I, Guillén F, Aguinaga I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis *Neurología*. 2017;32(8):523-532. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.016
14. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing*. 2022;51(8): afac173. DOI:10.1093/ageing/afac173
15. Garcini Enríquez FE, Orozco González CN. Influencia de nutrientes y enfermedades metabólicas sobre la memoria: revisión de alcance. *Rev Nutr Clin Metab*. 2025;8(1):22-40. DOI:10.35454/rncm.v8n1.666

16. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, mmm M, et al. The Micorbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013. DOI:10.1152/physrev.00018.2018
17. Quigley EMM. Micorbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerativas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(12):94. DOI:10.1007/s11910-017-0802-6
18. Mincic AM, Antal M, Filip L, Miere D. Modulation of gut microbiome in the treatment of neurodegenerative diseases: A systematic review. *Clin Nutr.* 2024;43(7):1832-1849. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.05.036
19. Gil P. Los probióticos beneficiosos en el tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Soc Esp Geriatr Gerontol.* 2018-06-15. Disponible en: <https://www.segg.es/actualidad-segg/2018/06/15/los-probioticos-beneficiosos-en-el-tratamiento-del-deterioro-cognitivo-leve>
20. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-771. DOI: 10.1016/j.tins.2016.09.002
21. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 2018;76(7):481-496. DOI:10.1093/nutrit/nuy009
22. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. Declaración PRISMA 2020: guía actualizada para revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-799. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.06.016
23. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en un ensayo aleatorizado. En: *Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.* v6.5; 2024.
24. Fei Y, Zhang Y, Li H, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment *Front Aging Neurosci.* 2023; 15:112. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2023.03.006.

- 25.Asaoka D, Xiao J, Takeda T, 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 J Alzheimers Dis. 2022;88(1):75-95.DOI:10.3233/JAD-220148.
- 26.Akhgarjand M, Nazari S, Shab-Bidar S, et al. Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study Front Aging Neurosci. 2022; 14:1032494. DOI:10.3389/fnagi.2022.1032494.
- 27.Jung H, Cho K, Jung E, et al. Augmenting Cognitive Function in the Elderly with Mild Cognitive Impairment Using Probiotic Lactobacillus rhamnosus CBT-LR5: A 12-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Non-Comparative Study 2025;17(4): 691.DOI:10.3390/nu17040691.
- 28.Azuma K, Kato T, Nishida Y, et al. Effect of Continuous Ingestion of Bifidobacteria and Dietary Fiber on Improvement in Cognitive Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Nutrients. 2023;15(19): 4175.DOI:10.3390/nu15194175.
- 29.Sakurai M, Toshimitsu T, Okada E, et al.Effects of Lactiplantibacillus plantarum OLL2712 on Memory Function in Older Adults with Declining Memory: A Randomized Placebo-Controlled Trial Nutrients. 2022;14(12): 4300.DOI:10.3390/nu14204300.
- 30.Hsu W, Wang Y, Chen H, et al. Efficacy of Probiotic Supplements on Brain-Derived Neurotrophic Factor, Inflammatory Biomarkers, Oxidative Stress and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Dementia: A 12-Week Randomized, Double-Blind Active-Controlled Study. Nutrients. 2023;15(11):2491. DOI:10.3390/nu16010016.
- 31.Shi X, Zhang Y, Li H, et al. Probiotic Bifidobacterium longum BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind,

Placebo-Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2022;14: 800.DOI: 10.3390/nu15010051.

32.Chun Y, Lee Y, Kim H, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial *Front Aging Neurosci.* 2020;12: 11.DOI:10.3389/fnagi.2020.00011.

33. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial.*Front Aging Neurosci.* 2016; 8:256. DOI:10.3389/fnagi.2016.00256

34. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, 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. *J Alzheimers Dis.* 2022;88(1):75-95. DOI: 10.3233/JAD-220148

35. Akhgarjand, C., Vahabi, Z., Shab-Bidar, S., Etesam, F., & Djafarian, K. (2022). Effects of probiotic supplements on cognition, anxiety, and physical activity in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Front Aging Neurosci* 2022 Oct 31; 14:1032494, 14. DOI: 10.3389/fnagi.2022.1032494

36.Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao J-Z. Effects of *Bifidobacterium breve* A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes.* 2019;10(5):511-520. DOI:10.3920/BM2018.0170

37.Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8: 256.DOI:10.3389/fnagi.2016.00256

38. Hwang YH, Park S, Paik JW, Lee B, Lee HJ, Jeong JH, et al. Efficacy and safety of *Lactobacillus plantarum* C29-fermented soybean supplementation on cognitive function in older adults with memory complaints: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food*. 2019;22(11):1191–1198. DOI:10.3390/nu11020305
39. Ma M, Zhou Y, Wang X, Zhang X, Wang W, Li H, et al. Efficacy of probiotics in patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(5): e0321567. DOI: 10.1371/journal.pone.0321567.
40. Mo R, Chen H, Wu Y, Liu X, Zhang T, Li G, et al. Effect of probiotics on cognitive function in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Aging Neurosci*. 2024; 16:1012451. doi:10.3389/fnagi.2024.1012451.
41. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*. 2019;38(6):2569–2575. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.034
42. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(1):32–40. DOI:10.1093/gerona/glaa090.
44. Xiao, B., Fu, L., Yang, Z. et al. Effect of probiotics on cognitive function and cardiovascular risk factors in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an umbrella meta-analysis. *J Health Popul Nutr* 44, 109 (2025). <https://doi.org/10.1186/s41043-025-00816-3>
46. Huang WC, Pan CH, Wei CC, Huang HY. *Lactobacillus plantarum* PS128 Improves Physiological Adaptation and Performance in Triathletes through Gut Microbiota Modulation Nutrients. 2020;12(8):2315. DOI:10.3390/nu12082315

47. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405–412. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x
48. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595(2):489–503. DOI:10.1113/JP273106
49. Hwang YH, Park S, Paik JW, Chae SW, Kim DH, Jeong DG, et al. 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 Feb 1;11(2):305. DOI: 10.3390/nu11020305
51. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial RCT. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2569–2575. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.034
52. Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, McVey Neufeld KA, O'Sullivan O, Patterson E, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat *Neuroscience.* 2016; 339:463–477. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.09.020

ANEXOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quien me brindó su apoyo, guía y orientación a lo largo de este trabajo. Su compromiso y dedicación fueron esenciales para la culminación de esta investigación, pero también lo fueron su paciencia, confianza y aliento en cada etapa del proceso. Más allá de lo académico, sus palabras y enseñanzas dejaron en mí una huella significativa que llevaré siempre conmigo.

Gracias a Diana María Muñoz Pérez