

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Efectos de la modulación de la microbiota con probióticos sobre el deterioro neurocognitivo leve: protocolo de revisión sistemática en el ámbito de Atención Primaria

Alumno: Aracil Pérez, Irene

Tutor: Di Iorio, Adriana Beatriz

**Máster Universitario de Investigación en Atención
Primaria Curso: 2024-2025**



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 13/02/2025

Nombre del tutor/a	Adriana Beatriz di Iorio
Nombre del alumno/a	IRENE ARACIL PEREZ
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	El impacto de la modulación de la microbiota intestinal en la prevención y tratamiento del trastorno neurocognitivo menor en Atención Primaria
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	250211205239
Código de autorización COIR	TFM.MPA.ABDL.IAP.250211
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **El impacto de la modulación de la microbiota intestinal en la prevención y tratamiento del trastorno neurocognitivo menor en Atención Primaria** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



~~Alberto Pastor Campos~~
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Resumen

Introducción

El trastorno neurocognitivo menor (TNC-me) es una etapa intermedia entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, caracterizada por un deterioro leve pero detectable que no afecta significativamente la vida diaria. Su prevalencia varía y su progresión no es lineal, pudiendo revertirse, estabilizarse o empeorar. Estudios recientes resaltan el papel clave de la microbiota intestinal en la salud cerebral a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Los probióticos podrían ser una estrategia terapéutica prometedora al modular la microbiota, reducir la neuroinflamación y preservar la función cognitiva. Sin embargo, la evidencia clínica disponible es limitada y dispersa, especialmente en Atención Primaria, donde la detección temprana y la prevención son fundamentales.

Objetivo: Analizar cómo los probióticos modulan la microbiota y su eficacia para reducir o revertir el TNC-me en personas mayores de 50 años.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus y Web of Science con los términos “mild cognitive impairment”, “probiotic”, “microbiota” y “MMSE”, combinados con operadores booleanos y filtrados para humanos. Siguiendo el protocolo PRISMA, se realizará una selección de estudios a partir de una búsqueda inicial, aplicando criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos para garantizar la calidad y relevancia de la evidencia.

Palabras clave: trastorno neurocognitivo menor, deterioro cognitivo leve, probióticos, microbiota, atención primaria.

Abstract

Introduction

Mild neurocognitive disorder (MND) is an intermediate stage between normal cognitive aging and dementia, characterized by mild but detectable impairment that does not significantly affect daily life. Its prevalence varies, and progression is not linear, with potential to revert, stabilize, or worsen. Recent studies highlight the key role of gut microbiota in brain health through the gut-brain axis. Probiotics may represent a promising therapeutic strategy by modulating microbiota, reducing neuroinflammation, and preserving cognitive function. However, clinical evidence remains limited and scattered, especially in primary care where early detection and prevention are essential.

Objective

To analyze how probiotics modulate the microbiota and their effectiveness in reducing or reversing MND in adults over 50 years old.

Methods

A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science using the terms “mild cognitive impairment,” “probiotic,” “microbiota,” and “MMSE,” combined with Boolean operators and filtered for human studies. Following the PRISMA protocol, studies will be selected from the initial search by applying predefined inclusion and exclusion criteria to ensure the quality and relevance of the evidence.

Keywords: mild neurocognitive disorder, mild cognitive impairment, probiotics, microbiota, primary care.

Índice

1-	Introducción	7
2-	Justificación	13
3-	Pregunta de investigación	14
4-	Pregunta en formato PICO	14
5-	Objetivos	15
6-	Metodología	15
6.1.	Criterios de inclusión	16
6.2.	Criterios exclusión:	16
6.3.	Estrategia de búsqueda bibliográfica	17
6.4.	Proceso o métodos de selección	17
6.5.	Proceso y extracción de datos	18
6.6.	Variables de estudio	18
6.7.	Evaluación de la calidad de los estudios	19
6.8.	Síntesis de resultados	20
7.	Aplicabilidad y utilidad del estudio.	20
8.	Limitaciones y ventajas	21
9.	Calendario y cronograma	22
10.	Personal implicado en el estudio y responsabilidades	22
11.	Instalaciones e instrumentación (si procede)	23
12.	Discusión	23
13.	Conclusiones	24
14.	ANEXOS	25
15.	BIBLIOGRAFÍA	27

1- Introducción

El trastorno neurocognitivo menor (TNC-me) y la demencia constituyen un reto para la salud pública y para el sistema de salud a nivel mundial.

El TNC-me es un estado intermedio de la función cognitiva entre los cambios propios del envejecimiento y los que cumplen los criterios diagnósticos de demencia, sin que afecte de manera significativa a las actividades diarias del individuo(1). Se considera una condición de riesgo para la aparición de demencia y, en algunas situaciones, su evolución clínica puede variar revirtiéndose, estabilizándose o progresando hacia un deterioro más grave.

Según un estudio realizado en 2017, la prevalencia del TNC-me varía ampliamente entre estudios, situándose entre el 3% y el 53% (2). No existe, por tanto, una prevalencia global concluyente, ya que se ha visto que los resultados son muy dispares en los diferentes estudios internacionales. Esta heterogeneidad se debe a factores sociodemográficos, culturales y por la falta de consenso en los criterios diagnósticos utilizados. Por este motivo en 2015 surgió el proyecto COSMIC que analizó la prevalencia de TNC-me(3). Este proyecto incluyó 11 estudios realizados en Estados Unidos, Europa, Asia y Australia. Los resultados mostraron una prevalencia bruta global del 5,9 % (intervalo de confianza del 5,5% al 6,3 %), incrementando con la edad: 4,5 % entre los 60 y 69 años, 5,8 % entre los 70 y 79 años, y 7,1 % entre los 80 y 89 años (3). Existe un incremento gradual de TNC-me con una estabilización cerca de los 85 años (2). Se estima que entre el 8% y el 15% de los casos de TNC-me avanzan cada año a una demencia más grave, mientras que más de la mitad de los casos revierten a un estado cognitivo normal (1). Dentro del TNC-me existen dos subtipos, el amnésico y el no amnésico. Es más frecuente el no amnésico que puede evolucionar a otras demencias diferentes al Alzheimer, en cambio, el amnésico es menos frecuente, pero tiende a progresar más a Enfermedad de Alzheimer (3) .

El estudio COURAGE, realizado en España, encontró una prevalencia del 9,6% de TNC-me en adultos mayores de 50 años, con tasas más elevadas en las

personas de edad avanzada y en las mujeres (4). Factores como la depresión, la diabetes, el bajo nivel de actividad física y alteraciones del sueño se asociaron significativamente con una mayor presencia de TNC-me en la población estudiada (4).

El concepto de trastorno neurocognitivo menor ha evolucionado significativamente desde las primeras investigaciones. Fue introducido por Reisberg en 1988 bajo la denominación de "Deterioro cognitivo leve" y, posteriormente, en 1999, Petersen propuso los primeros criterios diagnósticos, definiéndolo como un estado intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer (2,3), considerándolo una etapa previa al desarrollo de esta última. No obstante, este concepto ha ido cambiando continuamente con el tiempo. Desde la última publicación del DSM-V en 2013, el término "deterioro cognitivo leve (DCL)" ha sido reemplazado por "trastorno neurocognitivo menor", mientras que "demencia" ha sido sustituido por "trastorno neurocognitivo mayor" (2,3). En este estudio, utilizaremos, por tanto, la terminología actual y nos referiremos a esta condición como trastorno neurocognitivo menor.

Se ha evidenciado que el TNC-me no siempre progresa a EA, sino que puede evolucionar hacia diferentes tipos de demencia. Además, muchos diagnósticos de TNC-me no continúan progresan; en numerosos casos, los pacientes recuperan su cognición normal.

Los pacientes con trastorno neurocognitivo menor cumplen los siguientes criterios: un deterioro cognitivo en una o más áreas, como la memoria, la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas o la percepción visual-espacial, que representa un cambio con respecto al nivel previo de funcionamiento de la persona. Este deterioro no interfiere de manera significativa con las actividades diarias y no debe ser explicado por otros trastornos mentales. El diagnóstico se realiza mediante una evaluación clínica completa, que puede incluir pruebas cognitivas y entrevistas con el paciente y su familia (5).

El diagnóstico se realiza mediante el uso de herramientas de cribado validadas, como el Mini-Mental State Examination (MMSE) o el Montreal Cognitive

Assessment (MoCA) (5). Si los resultados del cribado son anormales, se procede a una valoración neuropsicológica que abarca diversos dominios cognitivos, incluyendo la memoria episódica y semántica, las funciones ejecutivas, la atención, la capacidad visuoespacial y el lenguaje. Para esta evaluación, existen numerosas pruebas y baterías neuropsicológicas disponibles según el objetivo clínico. Asimismo, se evalúa la funcionalidad del paciente a través de entrevistas o escalas como el Activities of Daily Living - Mild Cognitive Impairment (ADL-MCI), el Activities of Daily Living - Performance in Individuals 2 (ADL-PI 2) y el Functional Activities Questionnaire (FAQ) estandarizado. También se realiza una valoración clínica conductual para descartar trastornos psiquiátricos. Para garantizar una evaluación exhaustiva, se llevan a cabo exámenes suplementarios que permiten excluir posibles causas orgánicas (5). Anexo 1.

Este panorama de prevalencia y factores de riesgo resalta la importancia de la intervención temprana y de esta forma evitar que el TNC-me progrese a demencia. También destaca la necesidad de investigar las causas que podrían estar relacionadas con su aparición y desarrollo (2, 5).

En los últimos años se ha despertado un gran interés científico acerca de la conexión intestino-cerebro. Investigaciones recientes han demostrado que la microbiota intestinal no solo influye en el metabolismo y el sistema inmunológico, sino que también juega un papel clave en la salud mental y cognitiva (6,7). Estas investigaciones evidencian cómo los cambios en la microbiota intestinal y las alteraciones en el eje intestino-cerebro pueden derivar en trastornos neurológicos y psiquiátricos. En este contexto, se ha observado que las personas con enfermedades neurodegenerativas presentan una composición microbiana distinta a la de individuos sanos, lo que sugiere que el intestino podría desempeñar un papel crucial en la evolución de dichas enfermedades como es el Alzheimer (7,8). Esta conexión cerebro-intestino presenta una nueva oportunidad para prevenir y tratar estas patologías.

Microbioma intestinal

Para entender el vínculo entre la microbiota y la salud cognitiva, se denomina microbiota al conjunto de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal y desempeñan un papel fundamental en la salud del individuo (9). El 90% de este ecosistema está compuesto por los filos bacterianos Bacteroidetes y Firmicutes, y el resto incluye filos menos abundantes como Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia (8,9). La composición de la microbiota varía a lo largo de la vida y se ve influida por factores como la dieta, el entorno y el uso de antibióticos (9,10). Una distribución equilibrada de géneros dentro de estos filos es crucial para una microbiota saludable (7,9,11).

Respecto a su función, la microbiota intestinal participa en la digestión de nutrientes, la síntesis de vitaminas y la defensa frente a patógenos. A nivel digestivo, es capaz de digerir compuestos no procesados, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el acetato, el propionato y el butirato, esenciales para la regulación metabólica (9). Además, participa en la producción de vitaminas esenciales como las del grupo B y la vitamina K, y tiene la capacidad de activar moléculas inactivas(6). En cuanto a su función, fortalece la barrera intestinal mediante la secreción de mucinas y péptidos antimicrobianos, regula la proliferación de células epiteliales y mejora las uniones intercelulares (6,9). También promueve la producción de IgA, disminuyendo la interacción bacteriana con la mucosa intestinal, y regula receptores específicos (como TLR y NOD) que previenen respuestas inflamatorias excesivas (9).

En cuanto a la composición del microbiota en pacientes con deterioro cognitivo, algunos estudios han encontrado una relación destacada entre la proporción de los filos Firmicutes y Bacteroidetes (F/B) (8,10). En particular, se ha asociado un aumento en la abundancia de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes con el avance de la enfermedad (10). Sin embargo, la mayoría de los estudios comparativos entre individuos con demencia y sanos no han reportado resultados significativos, debido a la influencia de factores individuales, como la genética, el estilo de vida y otros aspectos ambientales (5,10).

Eje intestino-cerebro

La relación entre la microbiota intestinal y el cerebro se ha vuelto esencial para entender nuestra salud y diversas enfermedades, dando lugar al concepto del eje microbiota-intestino-cerebro (7). Por tanto, el eje microbiota-intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional que vincula el sistema nervioso central (SNC) con el tracto gastrointestinal a través de vías neuroquímicas, endocrinas e inmunológicas (6,7).

Los alimentos que consumimos son procesados a lo largo del tracto gastrointestinal, donde la microbiota ejerce diversas funciones, como es la fermentación de la fibra para producir AGCC y la transformación de proteínas en aminoácidos esenciales, como el triptófano (12,13). Ambos, los AGCC y los metabolitos del triptófano, activan el receptor de hidrocarburos (AHR), lo que reduce la inflamación intestinal, limita el paso de moléculas inflamatorias y protege la barrera hematoencefálica (BHE), ayudando a prevenir procesos neurodegenerativos (6,13). Esta interacción entre dieta, microbiota intestinal y barrera hematoencefálica muestra cómo los alimentos pueden impactar la salud intestinal y cerebral, destacando la importancia de mantener una dieta sana y equilibrada para promover el bienestar general y el equilibrio del organismo (6,14).

A medida que envejecemos, el intestino sufre varios cambios, como la disminución de la superficie mucosa, el acortamiento de las vellosidades y la pérdida de elasticidad. También, las células inmunes se vuelven menos eficaces y aumenta la producción de sustancias dañinas, lo que genera un estado inflamatorio y se pierde diversidad, lo que reduce su capacidad de producir vitaminas y metabolitos importantes (12,15). Todos estos cambios aumentan la permeabilidad intestinal, permitiendo que sustancias dañinas lleguen al torrente sanguíneo, desencadenando una inflamación crónica y predisponiendo a enfermedades como la diabetes, la obesidad, la neurodegeneración, las enfermedades cardiovasculares y los problemas inmunológicos (12,15).

Cuando el microbioma es alterado, este desequilibrio puede derivar en una serie de enfermedades metabólicas e inflamatorias. Factores como la edad, la dieta,

el uso de antibióticos y el estilo de vida pueden modificar su composición, lo que a su vez desencadena respuestas inflamatorias sistémicas que afectan negativamente la barrera hematoencefálica (BHE) y facilitan la neuroinflamación, un factor clave en el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer (6,7,13).

Investigaciones mencionan que niveles elevados de calprotectina fecal —un marcador de inflamación intestinal— se asociaban con la edad avanzada, una mayor carga de amiloide cerebral y alteraciones en biomarcadores del Alzheimer (16). Estos resultados indican que la inflamación y la permeabilidad del intestino podrían ser factores clave en la neurodegeneración, lo que sugiere que tratar estos problemas podría ser una forma de frenar el deterioro cognitivo en las primeras etapas de la enfermedad (16).

Otro estudio destacó que las dietas altas en grasas saturadas y trans favorecen el desequilibrio de la microbiota intestinal, la inflamación y la neurodegeneración. Por otro lado, consumir ácidos grasos omega-3 o seguir dietas como la mediterránea puede mejorar la microbiota, reducir la inflamación y frenar el avance de la enfermedad (11,14). Estos hallazgos subrayan la importancia de mantener una buena alimentación para prevenir y tratar el Alzheimer (14).

Probióticos

Además de modificar la dieta, se ha explorado el uso de probióticos para prevenir estas enfermedades. Los estudios han mostrado que los probióticos podrían ayudar a tratar enfermedades neurodegenerativas al regular la microbiota intestinal (15). Aunque la mayoría de las investigaciones se ha centrado en el Alzheimer, la investigación sobre los probióticos en el TNC-me está en expansión; no obstante, aún se requieren más estudios para obtener conclusiones claras (8). Los probióticos más estudiados son aquellos compuestos principalmente por *Bifidobacterium* y *Lactobacillaceae*, debido a su perfil de seguridad bien establecido, a la evidencia previa de que mejoran parámetros metabólicos e inflamatorios relacionados con la enfermedad, y a su accesibilidad para uso clínico y experimental (11,17).

En algunos estudios donde no se observaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre sujetos sanos y con deterioro

cognitivo, la administración de probióticos mostró cambios positivos (10,18). Esto sugiere que la introducción de probióticos puede mejorar la disbiosis intestinal, lo que a su vez tiene efectos beneficiosos en la prevención y el manejo del deterioro cognitivo, ofreciendo un enfoque terapéutico prometedor para ralentizar su progresión (6,7,10).

Otra investigación realizada en 2023 demostró que la suplementación con probióticos mejoró aspectos como el comportamiento neuronal, la calidad del sueño y los síntomas gastrointestinales en adultos mayores con TNC-me (18). Modificar la microbiota intestinal, ya sea mediante intervenciones dietéticas o mediante el uso de probióticos, supone una terapia prometedora para prevenir el TNC-me. Esto abre la puerta a futuras investigaciones que podrían ayudar a frenar el avance de estas enfermedades. No obstante, nada de esto tiene valor si no se detecta a tiempo. Dado que es posible prevenir el TNC-me y evitar que progrese hacia formas más graves, es importante identificarlo a tiempo para poder implementar cambios que mejoren la salud del individuo. En este sentido, los profesionales de Atención Primaria juegan un papel clave al reconocer este tipo de deterioro y poner en marcha estrategias de intervención.

2- Justificación

Tras realizar una revisión bibliográfica, se ha hecho evidente la escasez de investigaciones que relacionen la modulación de la microbiota con la prevención de la progresión del trastorno neurocognitivo menor hacia formas más graves, especialmente desde la perspectiva de la Atención Primaria. Por ello, este análisis sistemático tiene como objetivo recopilar y sintetizar la evidencia científica existente sobre el uso de probióticos en pacientes mayores de 50 años diagnosticados con este trastorno en el ámbito de la Atención Primaria. Este enfoque permitirá no solo evaluar el estado actual de los conocimientos en la materia, sino también identificar posibles vacíos para orientar futuras investigaciones. Asimismo, se pretende fomentar el diagnóstico temprano del trastorno neurocognitivo leve e impulsar estrategias que ayuden a frenar su

evolución. Ante la escasez de estudios en este campo, se plantea evaluar si la modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos puede contribuir a prevenir la progresión del trastorno cognitivo leve hacia formas más graves.

3- Pregunta de investigación

¿Puede la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, en adultos con trastorno cognitivo leve, prevenir la progresión hacia formas más avanzadas de deterioro cognitivo en comparación con la ausencia de intervención o el tratamiento convencional?

4- Pregunta en formato PICO

Siguiendo el formato PICO, los elementos de la pregunta se estructurarían de la siguiente manera:

- Participantes/población: Personas mayores de 50 años sin antecedentes neuropsiquiátricos, diagnosticadas con trastorno neurocognitivo menor mediante una puntuación entre 20-23 del test neurocognitivo Mini-Mental State Examination (MMSE).
- Intervenciones/exposiciones: La revisión se centrará en la administración de probióticos.
- Comparador(es)/control no administrar probióticos (grupo de no intervención).
- Resultados principales: Mejorar la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) o, al menos, evitar el deterioro. Se considerará un éxito obtener una puntuación superior a 23.

5- Objetivos

Para dar respuesta a esta pregunta de investigación, se establecen los siguientes objetivos, que orientarán el proceso de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la evidencia existente:

Objetivo general:

Evidenciar cómo los probióticos modulan la microbiota y su eficacia para reducir o revertir el trastorno neurocognitivo menor en mayores de 50 años.

- Objetivos específicos:
 - Analizar el impacto de los probióticos en la mejora del trastorno cognitivo menor, medido con el test MMSE antes y después del consumo.
 - Evaluar la relación entre el riesgo cardiovascular y el trastorno cognitivo menor con el uso de probióticos.

Para alcanzar estos objetivos, esta revisión sistemática se ha diseñado conforme al protocolo PRISMA. A continuación, se detalla la metodología utilizada para la búsqueda, selección, evaluación y síntesis de los estudios pertinentes.

6- Metodología

El diseño de este protocolo es una revisión sistemática Cochrane, cuyo objetivo es proporcionar un conocimiento general sobre la información existente y dar respuesta a la pregunta de investigación y los objetivos planteados. El procedimiento se llevará a cabo de manera organizada y estructurada, mediante un proceso sistemático que permita identificar las publicaciones previas sobre el tema y que pueda ser replicado por otros investigadores.

6.1. Criterios de inclusión

Tipo de estudios: se incluirán ensayos clínicos o artículos originales que comparen si el uso de probióticos modifica el progreso del trastorno neurocognitivo menor. Sin restricción de fecha de publicación.

Población: Se incluirán estudios realizados en humanos, concretamente adultos mayores de 50 años con diagnóstico de trastorno neurocognitivo menor.

Tipo de intervención: incluiremos estudios que analicen el uso de probióticos, independientemente de las cepas utilizadas y su forma de administración.

Comparador: los estudios deberán contar con un grupo control sin intervención

Medidas de desenlace:

- Resultados primarios: Cambio en la puntuación del Mini-Mental State Examination (MMSE) para evaluar la función cognitiva tras la intervención con probióticos.
- Resultados secundarios:
 - Cambios en otros parámetros de salud asociados, como presión arterial, perfil lipídico y peso corporal.
 - Eventos adversos relacionados con el uso de probióticos.
 - Abandono del estudio debido a falta de adherencia.
- Los resultados se medirán una vez terminado el tratamiento con probióticos, a los 6 meses y serán comprobados por los mismos investigadores.

6.2. Criterios exclusión:

- Se excluirán revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, documentos de opinión, estudios de mala calidad metodológica.
- Estudios en animales o modelos preclínicos
- Participantes con diagnóstico previo de enfermedad de Alzheimer, otras enfermedades neurodegenerativas avanzadas o mentales.
- Estudios que no evalúen el uso de probióticos

6.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda de estudios de investigaciones se consultarán las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science. No se aplicarán restricciones de idioma ni fecha de publicación.

Palabras clave o términos de texto libre se han utilizado los siguientes descriptores booleanos “mild cognitive impairment”, “probiotic”, “microbiota”, “MMSE”. Los operadores booleanos utilizados fueron “AND” y “OR”. Los filtros utilizados fueron “humans”.

Periodo de cobertura de la búsqueda No se aplicará un límite temporal en los artículos de las bases de datos, ya que se trata de un tema emergente y en continuo estudio, y no se han identificado investigaciones previas relevantes.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas relevantes utilizando términos relacionados con el trastorno neurocognitivo menor, el deterioro cognitivo leve, la microbiota intestinal y los probióticos. Para optimizar los resultados, se aplicaron filtros como el de estudios en humanos y se priorizaron artículos de acceso completo. Se excluyeron aquellos trabajos que no abordaban directamente la intervención con probióticos en casos de deterioro cognitivo leve o que se centraban exclusivamente en la enfermedad de Alzheimer.

Para la gestión de las referencias se utilizó el software Zotero, lo cual facilitó la organización de los documentos y la detección de duplicados.

6.4. Proceso o métodos de selección

Este protocolo ha sido elaborado siguiendo los criterios y la lista de verificación PRISMA. El cribado y la selección de estudios será realizado por dos autores independientes, y en caso de desacuerdo, un tercer autor se encargará de resolver la discrepancia.

El proceso de selección se realizará en tres fases:

- 1) Primero identificar y recopilar todos los artículos de las bases de datos según los criterios de búsqueda. Serán preseleccionados aquellos artículos que traten sobre microbiota, probióticos, trastorno neurocognitivo menor (o en su defecto deterioro cognitivo leve), modulación de la microbiota y mini mental state examination test (MMSE test). Se identificarán los estudios que analicen la relación entre el trastorno neurocognitivo menor y el uso de probióticos. Y finalmente, se identificarán investigaciones que exploren cómo la modulación de la microbiota puede influir en la mejora de las puntuaciones del test MMSE.
- 2) En el siguiente paso, se eliminarán los artículos duplicados y se revisará el título y resumen para eliminar los estudios irrelevantes y que no cumplen los criterios de inclusión
- 3) Posteriormente, se evaluará el texto completo de los artículos para comprobar que cumple con los criterios de inclusión y exclusión.
- 4) Este proceso se refleja en un diagrama de flujo PRISMA para visualizar de forma esquemática todas las fases del proceso de selección. Anexo 2.

6.5. Proceso y extracción de datos

Una vez seleccionado los artículos, se llevará a cabo la extracción sistemática de los datos relevantes para responder a la pregunta PICO. Para ello, se utilizará una base de datos en Excel, donde se recogerán de forma precisa y sistemática las variables de estudio. En esta tabla se incluirá la información relevante de cada estudio.

6.6. Variables de estudio

Se extraerá la siguiente información de cada estudio:

- 1) Variables del estudio: título, año de publicación, diseño de estudio, tamaño de muestra, edad y participantes.

- 2) Variables de intervención: tipo de cepas, duración de la intervención, dosificación
- 3) Variables de resultados:
 - a. Puntuación del test cognitivo MMSE
 - b. Medidas metabólicas y cardiovasculares: tensión arterial, niveles de colesterol total, *Lipoproteína de baja densidad* (LDL), *Lipoproteína de alta densidad* (HDL), triglicéridos, índice de masa corporal y circunferencia abdominal
- 4) Variables seguridad: eventos adversos y tasa de abandonos.

6.7. Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad metodológica de la presente revisión se utilizarán herramientas validadas como Risk of Bias 2 (ROB2), Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) y Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para evaluar la calidad global.

Para los ensayos clínicos incluidos en esta revisión se empleará la herramienta ROB 2 (Risk of Bias 2), que es una herramienta específica para valorar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados. Y la herramienta CASPE se usará para los estudios cualitativos y cuantitativos no aleatorizados.

Finalmente, se evaluará la certeza de la evidencia utilizando el sistema GRADE, que clasificará la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, teniendo en cuenta factores como la inconsistencia de los resultados, el sesgo y la precisión. Esto permitirá determinar la confianza en los efectos de los probióticos sobre el deterioro cognitivo y señalar áreas en las que la certeza es baja o muy baja, sugiriendo la necesidad de más investigación en esos aspectos (19).

6.8. Síntesis de resultados

Para la síntesis de resultados, se establecerán criterios de elegibilidad específicos para cada tipo de síntesis. Todos los estudios incluidos serán considerados para una síntesis cualitativa (narrativa). Aquellos que presenten suficiente homogeneidad clínica y metodológica serán elegibles para el meta-análisis. Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios, se utilizará el estadístico I^2 . Si la heterogeneidad es baja ($I^2 < 75\%$), se realizará un meta-análisis utilizando el software RevMan. Si la heterogeneidad es elevada ($I^2 > 75\%$), se optará por una síntesis narrativa.

Respecto al meta-análisis, se aplicará un modelo de efectos fijos si $I^2 < 30\%$. Si la heterogeneidad es moderada (I^2 entre 30% y 75%), se utilizará un modelo de efectos aleatorios. Se calcularán las diferencias de medias para los datos continuos y razones de probabilidades (OR: Odds Ratio) o riesgo relativo (RR) para los datos binarios. En todos los casos, se reportarán los intervalos de confianza al 95%. Se representará gráficamente mediante un diagrama de bosque (Forest plot), y se evaluará el sesgo de publicación con un diagrama en embudo (Funnel plot).

En cuanto a la síntesis narrativa, se incluirá una descripción cualitativa de cada estudio, identificando patrones en los efectos de los probióticos sobre el deterioro cognitivo, así como las variaciones derivadas de factores como el tipo de probiótico, la dosis y la duración del tratamiento.

7. Aplicabilidad y utilidad del estudio.

- Estrategia de prevención temprana, simple y accesible.
- Muy pocas contraindicaciones y pocas interacciones con otros fármacos
- Promoción de la salud en diversos aspectos
- Facilidad de seguimiento
- Reducción de la carga económica para el sistema de salud, ya que se podría evitar o retrasar el uso de otros fármacos y complicaciones de la enfermedad
- Fácil de integrar en guías clínicas

8. Limitaciones y ventajas

Limitaciones

- Los estudios incluidos en la revisión pueden ser muy heterogéneos, siendo más complejo combinar los resultados y dar conclusiones claras.
- La cantidad de estudios disponibles que aborden solo el deterioro cognitivo leve y que el estudio esté realizado en humanos es limitada.
- Las cepas de probióticos utilizadas en los estudios son limitadas.
- La variabilidad interpersonal en cuanto a la composición del microbioma intestinal puede afectar a los resultados.
- La ausencia de regularización en el precio y la pureza de la composición podría afectar en su eficacia y seguridad.
- Algunos estudios no utilizan el mismo método de medición para comprobar la evolución del deterioro cognitivo menor, lo que dificulta la comparabilidad y validez de los resultados
- Los pacientes pueden tener dificultades para seguir el régimen de los probióticos debido a factores como la falta de beneficios inmediatos o la olvidabilidad.
- Riesgo de sesgo de publicación, es posible que los estudios con resultados negativos o nulos sobre el uso de probióticos no hayan sido publicados, lo que podría sobrestimar los beneficios reportados en la literatura existente.
- Riesgo de sesgo de confusión Si los pacientes que toman probióticos también mejoran simultáneamente su dieta u otros aspectos de su estilo de vida, puede ser difícil determinar si las mejoras observadas en su salud cognitiva son atribuibles a los probióticos o a los cambios en su alimentación.

Ventajas:

- El protocolo sigue un enfoque sistemático y utiliza herramientas validadas para garantizar una buena calidad metodológica y de esta forma aumentar la robustez en los datos obtenidos.

- Nos va a permitir identificar áreas no investigadas y sugerir futuras líneas de estudio.
- La intervención es accesible y sencilla de aplicar, especialmente desde Atención Primaria, facilitando un seguimiento de los pacientes.
- Los probióticos son beneficiosas no solo para la función cognitiva, si no también para otros aspectos de salud, como el estado de ánimo y el riesgo cardiovascular.
- Si los pacientes se conciencian puede que también mejoren sus hábitos de vida.
- Son fáciles de utilizar y tienen pocos efectos adversos.

9. Calendario y cronograma

		2025					2026					
		Enero	Marzo	Abril	Mayo	Julio	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
1	Revisión de literatura	X	X	x			x	x	x	x		
2	Material y métodos		X									
3	Limitaciones y ventajas estudio, aplicabilidad y utilidades			X	X							
4	Redacción del anteproyecto			x	x	x						
5	Presentación del anteproyecto					x						
6	Búsqueda bibliográfica						X	X				
7	Selección de estudios							X				
8	Extracción de datos							x	X			
9	Análisis estadístico								x	x		
10	Interpretación de resultados									X	x	
11	Redacción documento							X	x	x	x	
12	Publicación											X

10. Personal implicado en el estudio y responsabilidades

La autora del trabajo será la principal responsable de realizar la búsqueda bibliográfica y una primera revisión de la calidad de los estudios. Para el análisis más detallado de la calidad metodológica se contará con el apoyo de analística.

11. Instalaciones e instrumentación (si procede)

Se utilizarán principalmente recursos bibliográficos electrónicos, así como cualquier material en formato papel o digital que aporte evidencia científica útil para el desarrollo del estudio.

12. Discusión

Diversos estudios han explorado el posible impacto de los probióticos, especialmente de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, en el tratamiento del deterioro cognitivo leve (20, 21). Las intervenciones realizadas entre 12 y 24 semanas, sugieren que los probióticos podrían tener un efecto positivo en la mejora de la memoria y otras funciones cognitivas(20,22). Sin embargo, la comparación de resultados se ve dificultada por la diversidad en los tipos de probióticos utilizados, las dosis administradas, la duración de los tratamientos y los métodos empleados para evaluar los efectos. Asimismo, factores individuales como el estado de salud y el estilo de vida de los participantes, también pueden influir en los hallazgos (18).

Otro factor que complica la comparación entre estudios es la variedad de herramientas utilizadas para medir el estado cognitivo. Mientras que algunos trabajos se centran exclusivamente en la memoria, otros evalúan múltiples dominios, como el lenguaje, las habilidades visuoespaciales, la atención y las funciones ejecutivas (23). Además, los criterios para definir el deterioro cognitivo difieren, ya que algunos estudios establecen un umbral de 1 desviación estándar (DE) por debajo de la media, mientras que otros utilizan umbrales más estrictos de -1,5 o -2 DE (8,23).

Por consiguiente, aunque numerosos estudios reportan resultados favorables, otros no han logrado identificar mejoras concluyentes. Existen controversias significativas en los estudios que analizan el uso de probióticos para tratar el deterioro cognitivo leve (8, 11,18).

Por otra parte, aunque el diagnóstico del trastorno neurocognitivo menor (TNM) y el inicio de su manejo en Atención Primaria pueden parecer sencillos y accesibles, en la práctica representan un desafío debido a la limitada disponibilidad de tiempo, la alta carga asistencial y el elevado número de pacientes. (5,19,24). Además, los síntomas del TNM a menudo se confunden con los cambios normales del envejecimiento, lo que dificulta su detección temprana y retrasa la implementación de estrategias preventivas (24).

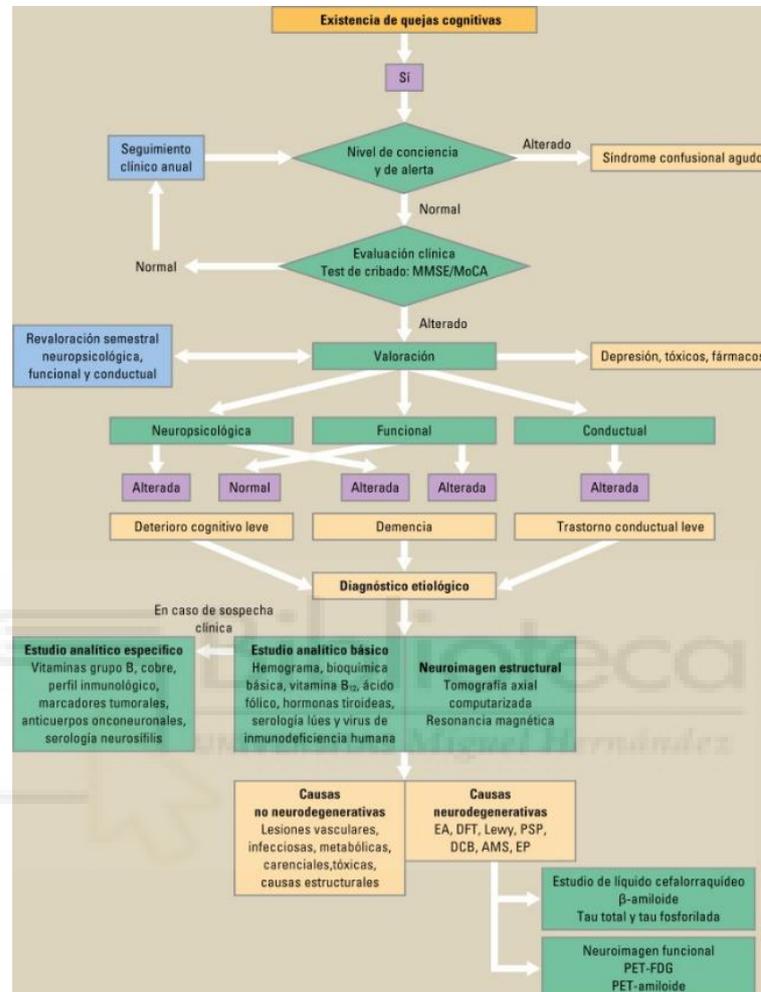
Esta revisión tiene como objetivo analizar el papel de los médicos de Atención Primaria en la detección y manejo del TNM, así como examinar el potencial de los probióticos como herramienta terapéutica en este contexto.

13. Conclusiones

En relación con el objetivo central planteado, los probióticos parecen tener un efecto positivo en el trastorno neurocognitivo menor. No obstante, su aplicación clínica aún requiere un mayor respaldo científico, la estandarización de los criterios diagnósticos y estudios con seguimiento a largo plazo que permitan confirmar su eficacia y seguridad en las distintas etapas del deterioro cognitivo.

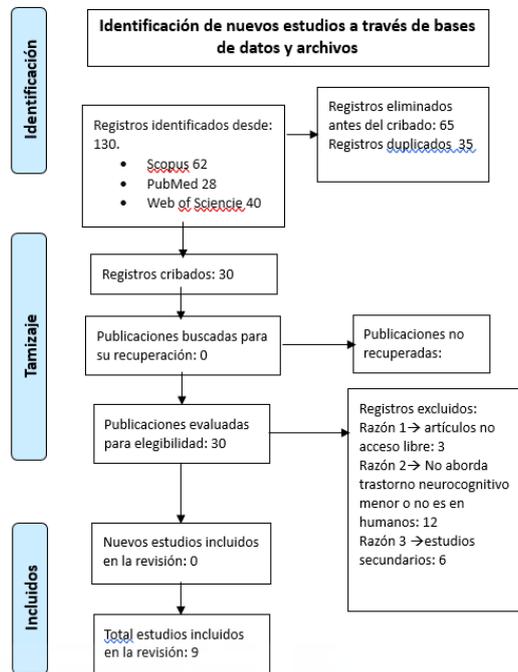
14. ANEXOS

Anexo 1



Protocolo clínico algoritmo trastorno neurocognitivo menor. (5)

Anexo 2.



Creación propia



Ilustración 1.



Ilustración 1: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-del-deterioro-cognitivo-leve-al-S1853002814000901>

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurologia*. 2018 Oct 1;33(8):491–8.
2. Gutiérrez Rodríguez J, Guzmán Gutiérrez G. Definition and prevalence of mild cognitive impairment. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017 Jun 1;52:3–6.
3. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One*. 2015 Nov 5;10(11).
4. Lara Pérez E. Deterioro cognitivo leve y reserva cognitiva en una muestra representativa de la población española [Tesis doctoral]. Universitat de Barcelona; 2017. 2017 [cited 2025 Jan 23]; Available from: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/63758b39cc1cbc74987c78b3>
5. López Pesquera B. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Medicine (Baltimore)*. 2023;13(74):4395-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541223000628>
6. Peñafiel Peñafiel MB, Novo Pinos KM. Eje intestino – cerebro – microbiota y su impacto en la salud. *RECIAMUC*. 2023 Apr 13;7(2):566–75.
7. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. Vol. 37, *Neurologia*. Spanish Society of Neurology; 2022. p. 492–8.
8. Gallo A, Martone AM, Liperoti R, Cipriani MC, Ibbá F, Camilli S, et al. Mild cognitive impairment and microbiota: what is known and future perspectives. Vol. 11, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2024.
9. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. Vol. 44, *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021. p. 519–35.
10. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer’s disease spectrum: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 14. 2022. Available from: www.aging-us.com

11. Quansah M, David MA, Martins R, El-Omar E, Aliberti SM, Capunzo M, et al. The Beneficial Effects of Lactobacillus Strains on Gut Microbiome in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Vol. 13, Healthcare (Switzerland). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
12. Caldarelli M, Rio P, Marrone A, Giambra V, Gasbarrini A, Gambassi G, et al. Inflammaging: The Next Challenge—Exploring the Role of Gut Microbiota, Environmental Factors, and Sex Differences. Vol. 12, Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
13. Nassar ST, Tasha T, Desai A, Bajgain A, Ali A, Dutta C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Role in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Cureus. 2022 Oct 6;
14. Simão DO, Vieira VS, Tosatti JAG, Gomes KB. Lipids, Gut Microbiota, and the Complex Relationship with Alzheimer's Disease: A Narrative Review. Vol. 15, Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
15. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? Vol. 51, Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 290–5.
16. Heston MB, Hanslik KL, Zarbock KR, Harding SJ, Davenport-Sis NJ, Kerby RL, et al. Gut inflammation associated with age and Alzheimer's disease pathology: a human cohort study. Sci Rep. 2023 Dec 1;13(1).
17. Reiriz M, Beltrán-Velasco AI, Echeverry-Alzate V, Martínez-Miguel E, Gómez-Senent S, Uceda S, et al. Bifidobacterium infantis and Bifidobacterium breve Improve Symptomatology and Neuronal Damage in Neurodegenerative Disease: A Systematic Review. Vol. 17, Nutrients . Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025.
18. Fei Y, Wang R, Lu J, Peng S, Yang S, Wang Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. Geriatr Nurs (Minneap). 2023 May 1;51:167–75.
19. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. Aten Primaria. 2015 Jan 1;47(1):48–55.
20. 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;11(2).
21. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older

- Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;77(1):139–47.
22. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022;88(1):75–95.
 23. Schinka JA, Loewenstein DA, Raj A, Schoenberg MR, Banko JL, Potter H, et al. Defining mild cognitive impairment: Impact of varying decision criteria on neuropsychological diagnostic frequencies and correlates. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010;18(8):684–91.
 24. Freire Pérez A. Screening methods for mild cognitive impairment in primary care. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017 Jun 1;52:15–9.

