



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## ***Bifidobacterium* mejora las funciones cognitivas de los adultos mayores con deterioro cognitivo leve (DCL)**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

**Autor:** Uswa Mian Nasreen  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Enrique Barrajon Catalan

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN- ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
5.1 <i>B. breve</i> en la mejora de las funciones cognitivas de los adultos mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo .	20
5.2 Efecto del probiótico <i>B.breve</i> en la mejora de la función cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas.....	22
5.3 <i>Bifidobacterium breve</i> La suplementación con A1 mejoró el deterioro cognitivo en adultos mayores con deterioro cognitivo leve: un estudio abierto de un solo brazo.....	27
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>33</b>



## RESUMEN- ABSTRACT

**Resumen:** El intestino y el cerebro tienen un vínculo que conecta los centros cognitivo y emocional del cerebro con el control periférico y funciones del intestino dependiente de diferentes vías como el sistema nervioso, endocrino e inmune. En este vínculo también participa la microbiota intestinal. Las bacterias beneficiosas que habitan nuestro intestino promueven un buen estado de salud. La composición de la microbiota intestinal se ve definida por multitud de factores, entre ellos la dieta, estrés, depresión etc. Por tanto, los estados de disbiosis pueden afectar al correcto funcionamiento del organismo y del sistema nervioso. Se observó en los diferentes estudios que la microbiota es distinta en los pacientes con trastornos neurológicos en comparación con los individuos sanos. El presente trabajo recopila los ensayos clínicos sobre la influencia de la toma de probiótico en el deterioro cognitivo leve. Tres estudios han cumplido los criterios de inclusión y exclusión. Todos ellos han demostrado el efecto beneficioso de *Bifidobacterium breve*. Se observó claramente la mejora de las funciones cognitivas. Con los resultados obtenidos se abren puertas para las investigaciones futuras.

**Palabras claves:** *Bifidobacterium*, deterioro cognitivo, cognitivo, microbiota intestinal

**Abstract:** The gut and the brain have a link that connects the cognitive and emotional centers of the brain with peripheral control and gut functions dependent on different pathways such as the nervous, endocrine, and immune systems. The intestinal microbiota also participates in this link. The beneficial bacteria that inhabit our intestine promote a good state of health. The composition of the intestinal microbiota is defined by a multitude of factors, including diet, stress, depression, etc. Therefore, states of dysbiosis can affect the proper functioning of the body and the nervous system. It was observed in the different studies that the microbiota is different in patients with neurological disorders compared to healthy individuals. This paper compiles clinical trials on the influence of taking probiotics in mild cognitive impairment. Three studies have met the inclusion and exclusion criteria. All of them have demonstrated the beneficial effect of

*Bifidobacterium breve*. The improvement of cognitive functions was clearly observed. The results obtained open doors for future research.

**Keywords:** *Bifidobacterium*, cognitive dysfunction, cognition, gut microbiota

## INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) representa una etapa intermedia entre la función cognitiva normal y los cambios asociados con la edad y la demencia. En la actualidad se reconoce como una condición patológica, no como un proceso normal que ocurre con la edad. Durante el desarrollo del DCL, las personas mayores sufren con la dificultad para recordar, incapacidad de hacer las tareas, olvidar palabras cuando esto ocurre los dominios cognitivos específicos comienzan a fallar regularmente. Es importante hacer un seguimiento con un examen mental para descartar los signos de enfermedad de Alzheimer (EA). Es cierto que hay una alta probabilidad de tener riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) u otra demencia dentro de 1 año. En el futuro puede haber una mayor incidencia de Alzheimer si no se controla el deterioro cognitivo leve (DCL) (1).

En la edad avanzada las personas sufren cambios funcionales y anatómicos relacionados con la capacidad cognitiva. Estos cambios pueden llegar a producir un deterioro cognitivo que pueden verse reflejado de diferentes maneras como deterioro de las habilidades, funciones sensoriales, motoras y cognitivas (memoria y velocidad de procesamiento).

En algunos casos, el deterioro cognitivo no influye de la misma forma en todos los adultos. Algunos individuos experimentan un gran deterioro desde formas leves a graves (como la demencia) y, otros experimentan una pequeña disfunción. Algunos de los factores de riesgo que parecen influir en este fenómeno diferencial son la edad, la educación, el género, la genética, el entorno, el estilo de vida y otros, como el tabaco y el peso (2).

Actualmente, los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) solo pueden impedir los síntomas de demencia a corto plazo, pero no son efectivos para aliviar los síntomas de DCL. Por tanto, si no se trata los síntomas puede tener graves consecuencias en el futuro. Los pacientes con DCL sufren problemas de memoria (dificultad para recordar pequeña información), dificultades en la atención y concentración. Además, aparecen problemas en la planificación, organización y dificultades en la expresión o comprensión del lenguaje. Debido a esta enfermedad los pacientes toleran depresión, ansiedad, agresividad y falta de interés.

El DCL se clasifica en función de las habilidades de pensamiento afectadas:

- DCL amnésico: afecta principalmente a la memoria. Las personas con DCL amnésico pueden tener dificultades para recordar información reciente como conversaciones, nombres, fechas, citas etc.
- DCL no amnésico: afecta las habilidades de pensamiento distintas de la memoria. Este tipo de personas pueden tener dificultades en el lenguaje, la atención, la capacidad de planificación o la toma de decisiones.
- DCL de dominio único: afecta solo a una habilidad cognitiva específica. Por ejemplo, una persona puede tener dificultades en la memoria de trabajo.
- DCL multidominio: afecta múltiples habilidades cognitivas, pero no alcanza para cumplir los criterios de demencia.

Es importante marcar estas clasificaciones ya que cada persona puede experimentar síntomas y dificultades específicas. Además, es esencial que cualquier evaluación y diagnóstico de DCL.

Los investigadores han demostrado que los probióticos tienen beneficios para la salud humana. El probiótico *Bifidobacterium* es una bacteria anaeróbica, es decir, crece y desarrolla en ausencia de oxígeno. Es típicamente parte de la microbiota intestinal humana, donde se encuentra en el colon. Las especies de este género son: *B.longum*, *B.bifidum*, *B,infantis* y *B.breve*. Sus funciones principales son inhibir el crecimiento de microorganismo patógeno, equilibrar la

flora intestinal, soportar el sistema inmune, estimular la motilidad intestinal. Pero el *B.bifidum* tiene una acción antitóxica e inhibe el crecimiento de *Helicobacter pylori*. Mientras que *B.breve* sirve para el tratamiento de candidiasis y sintetiza las vitaminas y aminoácidos.

En este trabajo se centra en el probiótico *B.breve* que ha demostrado mejoras en la función cognitiva, ya que sintetiza las vitaminas y aminoácidos que son esenciales para el mantenimiento de la función cerebral y salud cognitiva. Los principales AGCC (ácido graso de cadena corta) son acetato y butirato, producidos por bacterias beneficiosas en nuestro intestino y regulados mediante la administración de *B.breve*, pueden transportarse al cerebro a través de la barrera hematoencefálica lo cual tiene efecto neuroprotectores (3).

Incluso hay evidencia científica que demuestran que existe un vínculo entre el cerebro y el intestino conocida como el eje intestino-cerebro, más adelante se explica con detalle (4).

Además de mejorar funciones cognitivas el probiótico también tiene numerosos beneficios que son las siguientes:

- Salud digestiva: ayuda a mantener un equilibrio intestinal, lo cual favorece una mejor digestión. Además, ayuda a prevenir y aliviar problemas digestivos como el estreñimiento, la diarrea y el síndrome del intestino.
- Interacción con el sistema inmune: estimula y fortalece el sistema inmunológico.
- Salud mental: ayuda a reducir los síntomas de depresión, ansiedad y estrés.
- Mejora la absorción de nutrientes como vitaminas y minerales.
- Producen ácidos grasos de cadena corta que tiene un impacto positivo en la salud intestinal (5).

Aparte de administrar probióticos, se puede mejorar las funciones cognitivas con la dieta. A continuación, se explica.

## **Dieta y salud mental**

La evidencia científica demuestra que hay una relación muy importante entre la salud mental y la nutrición con el fin de mejorar la función cognitiva y prevenir su deterioro. La ingesta de polifenoles principalmente flavonoides ayuda a prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la mejora de las funciones cognitivas (6). Actualmente está surgiendo un papel importante para las intervenciones nutricionales para combatir el deterioro cognitivo, especialmente en el envejecimiento. En cambio, hay evidencia en modelos humanos y de roedores de que el consumo de dieta alta en grasas y azúcar está asociado con la deficiencia cognitiva particularmente alteración de la memoria y daño en el hipocampo (7).

Es aconsejable consumir una adecuada proporción de (5:1) de ácidos grasos omega-6:3 e incluir los antioxidantes (vitamina C, E y A, cinc, selenio, luteína y zeaxantina), dado que se asocian con una mejor memoria y menor riesgo de deterioro cognitivo (8).

Para promover buena salud es recomendable mantener una dieta saludable que incluya frutas, verduras, proteínas saludables. La dieta saludable se ha asociado con niveles más bajos de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6), por el contrario, aumenta el riesgo de inflamación y trastornos neurológicos (9).

## **Microbiota intestinal**

La microbiota intestinal son los microorganismos que viven dentro de nuestro cuerpo, en particular en el intestino, y que pueden afectar nuestra salud y enfermedades. Fue descubierta por Lederberg y McCray. Una persona puede ser afectada tanto positivamente como negativamente por los microorganismos que viven en el intestino. Esta microbiota está compuesta por bacterias, bacteriófagos, virus, hongos, protozoos y arqueas (10) y está compuesta por de  $10^{13}$  a  $10^{14}$  microorganismos cuyo genoma colectivo ("microbioma") contiene

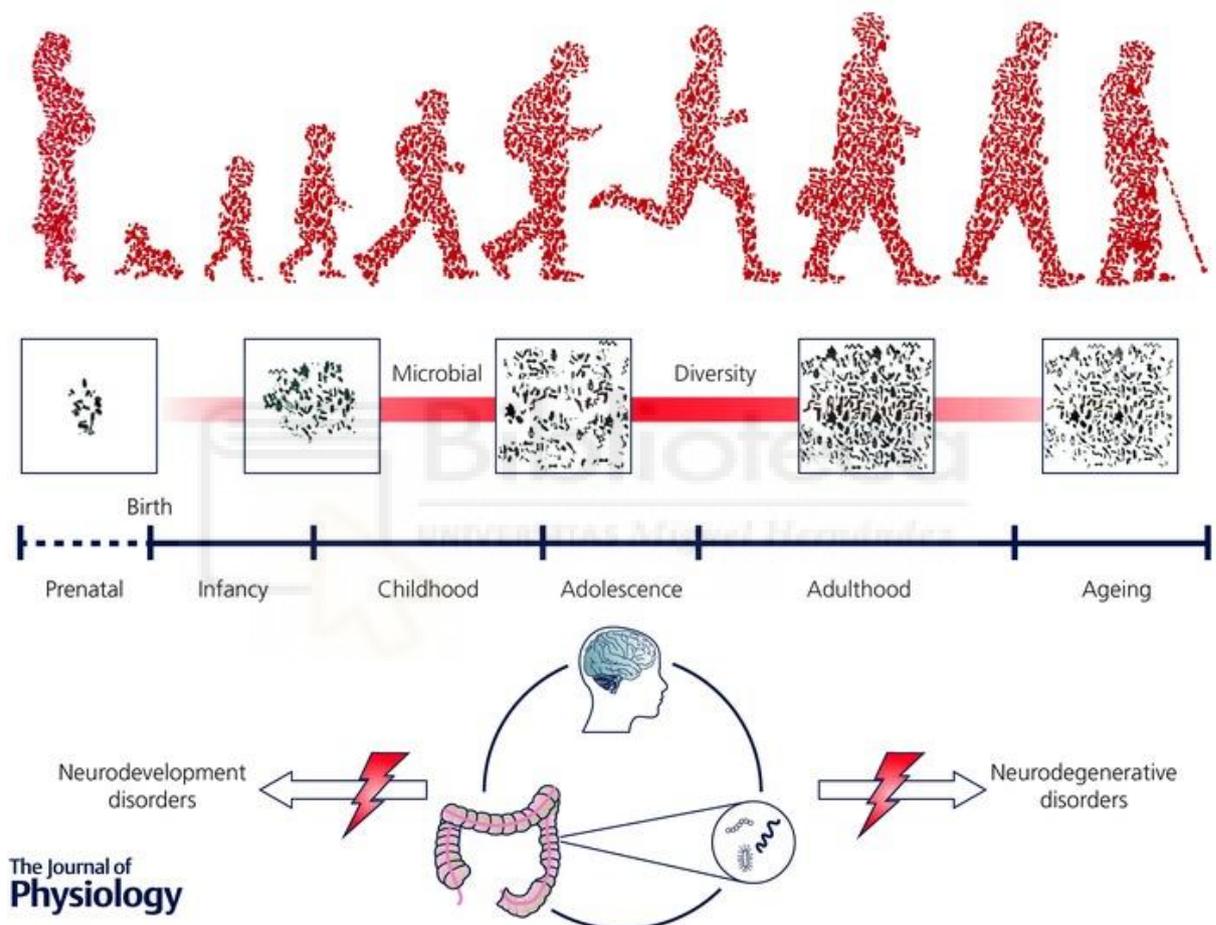
al menos 100 veces más genes que nuestro propio genoma (11). La mayor parte de estas especies se encuentran principalmente en el colon.

En individuos sanos la microbiota intestinal es muy variable ya que depende de muchos factores como genéticos, fisiológicos, psicológicos y ambientales (12). La composición de la microbiota intestinal se estabiliza y se desarrolla a la edad de 3 años hasta que se convierte en la composición microbiana adulta. En un estudio se analizó la microbiota de un bebé durante los primeros 2,5 años, la diversidad filogenética aumenta significativamente. Además, observaron que los cambios en la dieta pueden conducir cambios en la microbiota intestinal (13).

La microbiota intestinal está compuesta principalmente por dos grupos de bacterias: *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. En los adultos, las bacterias *Firmicutes* son más comunes, mientras que, en los ancianos, las *Bacteroidetes* son las más abundantes. Tras el nacimiento, las bacterias anaerobias facultativas como enterobacterias, enterococos y lactobacilos son las primeras en colonizar el tracto gastrointestinal. Mientras que los organismos anaerobios estrictos como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* se van estableciendo gradualmente, promoviendo un desplazamiento de los organismos anaerobios facultativos por anaerobios estrictos. (14). El *Bifidobacterium* desempeña un papel importante en el mantenimiento de la salud intestinal, previene la destrucción de la barrera intestinal, modula la respuesta inmune e inhibe el crecimiento de bacterias patógenas. Un estado de disbiosis o desequilibrio de la microbiota intestinal podría fomentar un desequilibrio en el sistema nervioso, mediante la interferencia en la señalización celular, el aumento de la inflamación y la reducción de los factores de crecimiento neuronal. La consecuencia de todo este proceso sería la pérdida de plasticidad sináptica y afectación sobre la función cognitiva. Por lo tanto, el uso de probióticos corrige el desequilibrio microbiano intestinal (15)

A medida que crecemos y envejecemos, la microbiota sufre un cambio dinámico. Estos cambios se relacionan con la edad en la composición y se vuelve menos diversa (Figura 1). Por ejemplo, el probiótico *Bifidobacterium* disminuye con la

edad. Esto puede afectar nuestra salud y aumentar el riesgo de fragilidad en la vejez. Los estudios recientes han demostrado que mantener una comunidad microbiana diversa es importante para mantener una buena salud en la vejez, y que esto también puede afectar la salud del cerebro a lo largo de toda la vida (16).



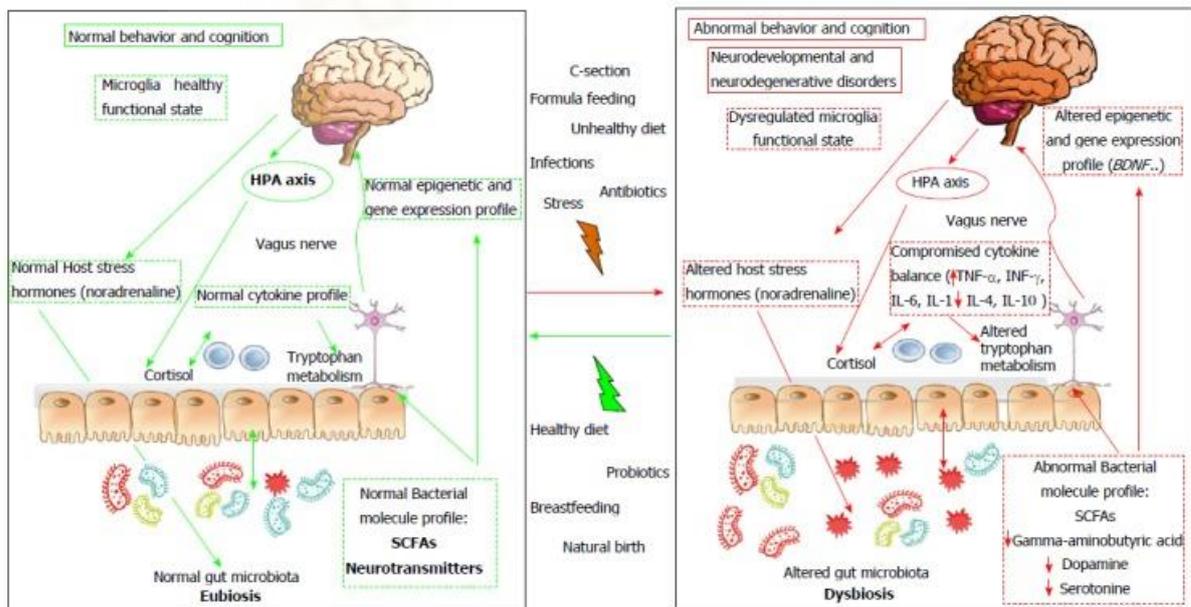
### Figura. 1 Vivimos en un mundo microbiano a lo largo de nuestra vida

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que la microbiota intestinal es esencial para la salud humana y un jugador clave en la comunicación bidireccional a través del eje intestino-cerebro. La microbiota cambia dinámicamente a lo largo de la vida, estableciendo su relación con el huésped en ventanas críticas durante la infancia, la adolescencia y el envejecimiento. En estas ventanas de tiempo, existe una mayor vulnerabilidad a las agresiones externas, lo que puede resultar en una mayor susceptibilidad a los trastornos cerebrales. La alteración temprana de la vida de la microbiota intestinal en desarrollo tiene el potencial de tener un impacto significativo

en el desarrollo neurológico y potencialmente conducir a resultados adversos para la salud mental más adelante en la vida. Del mismo modo, la microbiota puede contribuir al proceso de envejecimiento y a la trayectoria de los trastornos neurodegenerativos.

## Eje intestino-cerebro

El Sistema Nervioso Entérico también llamado el segundo cerebro, está compuesto por una amplia red de neuronas que se encuentra bajo el fino epitelio intestinal. La microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC) transmiten información a través de diferentes vías, llamado eje intestino-cerebro (Figura 2). Es un complejo multidireccional, ya que se comunican a través de cuatro vías: sistema nervioso autónomo, sistema neuroendocrino, sistema nervioso entérico y sistema neuroinmune. Por tanto, las señales pueden llegar a través del nervio vago y por otro lado por la vía sistémica (liberación de hormonas, metabolitos y neurotransmisores) y por último, gracias el sistema inmune y a la liberación de citoquinas (17). El eje intestino-cerebro juega un papel importante en el mantenimiento de la salud del cerebro. Además, dentro de este contexto, la microbiota gastrointestinal, como parte integrante del mismo, puede afectar a la fisiopatología de las enfermedades mentales.(18)



**Figura 2.** Representación esquemática de los mecanismos implicados en la relación entre la microbiota y el desarrollo y la función cerebral: equilibrio de citoquinas y activación de la microglía (vía inmune), cortisol (vía endocrina) y vago y sistema nervioso entérico (vía neural). El eje juega

un papel importante en la homeostasis y se ha relacionado con varios trastornos. La alteración de la composición de la microbiota intestinal aumenta el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico y neurodegenerativos, posiblemente a partir de productos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena pequeña y los neurotransmisores. HPA: Hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

**Hay diferentes vías de comunicación del eje intestino-microbiota-cerebro que son las siguientes:**

### **1. Nervio vago**

El nervio vago juega un papel importante en la regulación del eje intestino-cerebro gracias a su amplia red de terminaciones nerviosas situada dentro de los músculos intestinales a nivel de la submucosa y mucosa. Sin embargo, su actividad sería regular la memoria, la emoción y la cognición debido a las conexiones extendidas entre el tracto intestinal y la corteza cerebral, amígdala e hipocampo (19). Según estudios recientes, la microbiota intestinal podría generar diferentes tipos de neurotransmisores como es el caso del *Bifidobacterium*, que puede inducir la producción de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), con mejora de la vía inhibitoria en las redes cerebrales(20).

### **2. Sistema Circulatorio**

En esta vía incluye neurohormonas intestinales como la serotonina (5-HT), las catecolaminas, la dopamina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

- La serotonina funciona como un neurotransmisor en ambos terminales tanto en el Sistema Nervioso Entérico (ENS) como en el SNC. Además, es un neurotransmisor clave en la regulación del estado de ánimo a nivel SNC y se ha implicado en hipersensibilidad visceral en el tracto gastrointestinal.

El triptófano es un aminoácido que se convierte en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la triptófano hidroxilasa (TPH), el aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD) posteriormente convierte el 5-HTP en serotonina. Por lo tanto, la mayoría de la serotonina se encuentra en el intestino, donde se sintetiza a partir del triptófano en las células enterocromafines

(CE) del tracto gastrointestinal y también está presente en los nervios entéricos (19).

#### Distribución de serotonina fuera del SNC

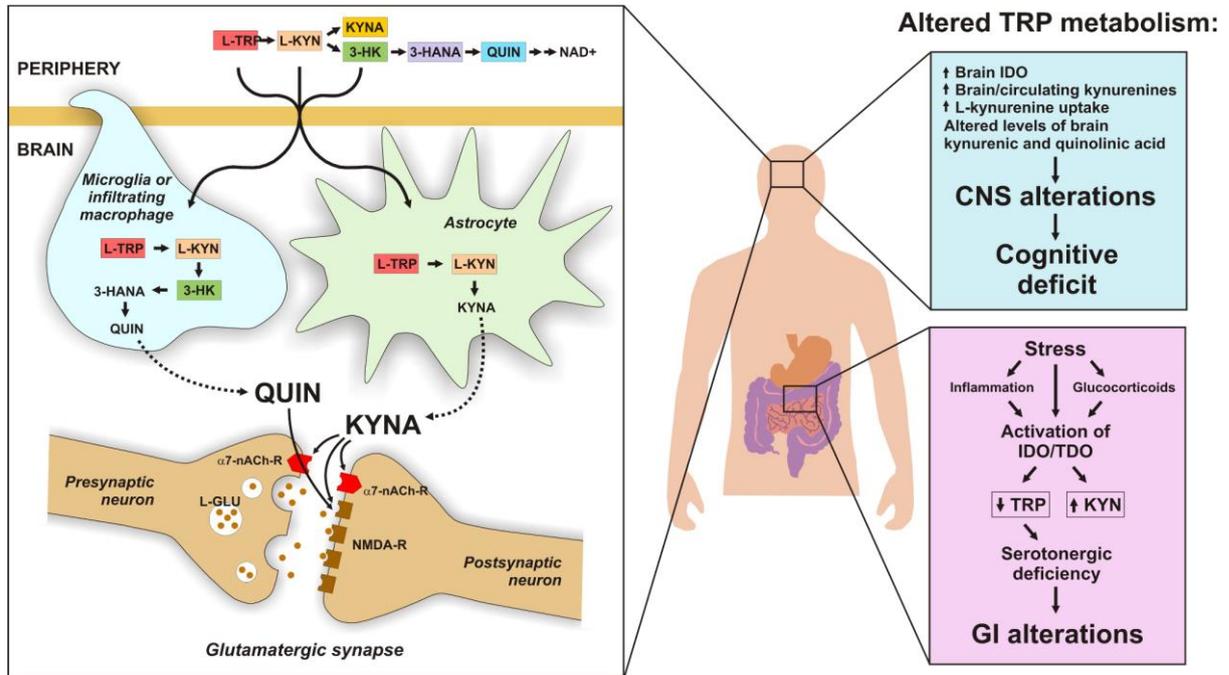
El 90% de la serotonina se produce en las células enterocromafines, que actúa tanto como hormona paracrina en el intestino como hormona endocrina que se transporta a través de la sangre principalmente unida a las plaquetas. La serotonina funciona como un enlace entre el intestino y el cerebro. Además, tiene efectos sistémicos en la densidad ósea y el metabolismo. (21)

Aunque no puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), existe una conexión indirecta con el SNC debida a la actuación de la MI sobre su precursor, el triptófano, y sobre el transportador de serotonina.

#### Producción de la serotonina en el SNC

El 5% de la serotonina que se produce en el cuerpo se sintetiza en el SNC. La mayoría del triptófano (L-Trp) se metaboliza por la vía quinurenina (Figura. 3). Una vez se forma quinurenina (L-KYN) conduce a la formación de ácido quinurénico (KYNA) o ácido quinolínico (QUIN) (Figura 3). KYNA es una antagonista del receptor nicotínico mientras que QUIN es una agonista del receptor NMDA. Cuando KYNA está anormalmente elevado puede inducir deterioro cognitivo. La quinurenina formada puede atravesar la barrera hematoencefálica ya que es la principal fuente de quinurenina del SNC. Para la conversión de L-Trp a L-KYN, las enzimas responsables son las siguientes: indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) y triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO). Por lo tanto, es una ruta humoral a través de la cual la microbiota intestinal puede influir tanto en la cognición a nivel del SNC como en la función gastrointestinal (22).

Los cambios en la microbiota, pueden afectar al metabolismo del triptófano y consecuentemente, al sistema serotoninérgico, por ello es necesario tener un equilibrio.



**Figura. 3** Ruta humoral

Tanto la serotonina como el **GABA** afectan nuestro estado de ánimo y bienestar mental. El GABA es sintetizado por algunas bacterias y no puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) esto significa que su acción no es directa. Estas bacterias contienen la enzima glutamato descarboxilasa que degrada el glutamato presente en algunos nutrientes provocando que se transforme en GABA (17).

### Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

La microbiota consiste en la hidrólisis de polisacáridos con producción de AGCC como el propionato, el butirato y el acetato. Son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) regulando los niveles de GABA, glutamato y glutamina. También están relacionados con efectos sobre el metabolismo, como por ejemplo la homeostasis de la glucosa (23).

### 3. Sistema inmune

Los procesos inmunes dentro de nuestro cerebro no son idénticos a los que ocurren en la periferia. Las células como la microglía, los macrófagos, los astrocitos, las células endoteliales, los oligodendrocitos y las neuronas, producen

citoquinas y quimiocinas y expresan sus receptores, durante la función cerebral normal. Por lo tanto, las citoquinas tienen propiedades neuromoduladoras dentro del cerebro durante los procesos infecciosos o inflamatorios y también, regulan mecanismos y comportamientos homeostáticos como el sueño, la memoria y el metabolismo.(24)

Diferentes estudios han demostrado que la desregulación inmune está implicada en el deterioro cognitivo en etapa temprana, y una mayor activación del eje IL-12 / IFN- $\gamma$  puede proteger contra el deterioro cognitivo y la progresión de la EA en etapa temprana (25). Los efectos inmunorreguladores de los probióticos parecen estar relacionados con la generación de células T reguladoras y la síntesis y secreción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es mostrar la evidencia científica sobre el efecto beneficioso del probiótico *Bifidobacterium* en los adultos mayores con deterioro cognitivo leve, ya que es un paso previo de la demencia.

Como objetivos secundarios se plantean los siguientes:

- Comprobar si estos productos pueden ser útiles para controlar esa etapa temprana, el probiótico puede ser una alternativa para mejorar la cognición o la combinación con la terapia farmacológica.
- Identificar los estudios realizados que se basan en los humanos sobre el tema
- Valorar su evidencia científica y sacar conclusiones basadas en el tema.

## METODOLOGÍA

La metodología de esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica concretamente la base de datos Medline a través de su buscador Pubmed. En primer lugar, se utilizó la metodología PICO, su nombre procede de inglés Patient, intervention, comparison, outcome. La búsqueda mediante este método se estructura a partir de estos 4 componentes: paciente (ancianos), intervención (bifidobacterium), resultado (cognitivo). Posteriormente, se buscó estos términos en la biblioteca que contiene los descriptores en ciencia de la salud (DeCs). Tras poner la palabra en el buscador se indicó "permutado" obteniendo de esta forma el descriptor DeCS o un calificador con su equivalente en inglés, es decir, el término que corresponde al Medical Subject Heading (MeSH).

Los descriptores usados en términos (DeSH/MeSH) son:

"Bifidobacterium" → Bifidobacterium

"Cognitive Dysfunction" → Deterioro cognitivo

"Cognition" → cognitivo

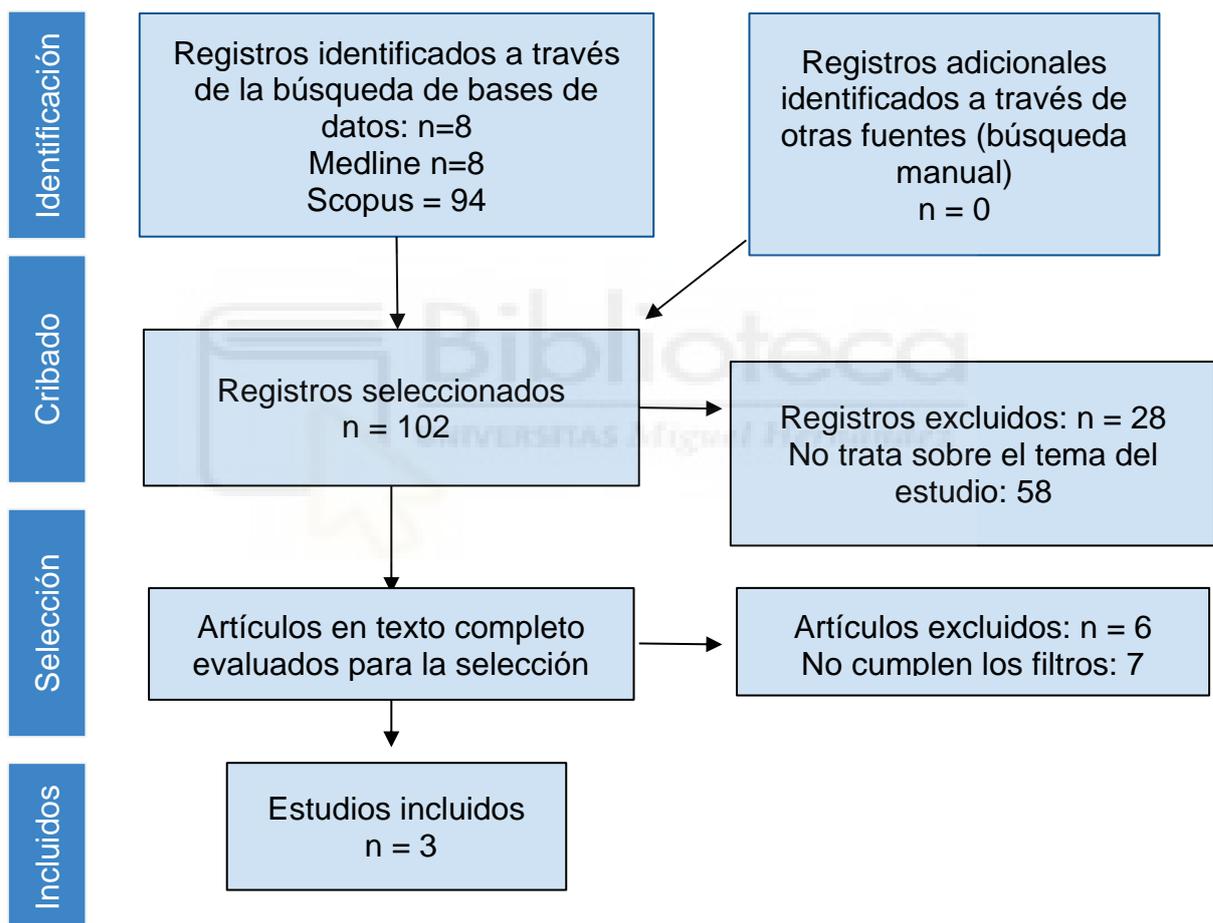
A continuación, introducimos en la base de datos los términos MeSH enlazados por un booleano como conector, en este caso, utilizamos "AND". Aquí tenemos la primera búsqueda general. Los filtros utilizados fueron artículos publicados en humanos e inglés como idioma del artículo.

**Ecuación de búsqueda:** ("Bifidobacterium"[Términos MeSH] Y "Disfunción cognitiva"[Términos MeSH] Y "Cognición"[Términos MeSH]) Y (humanos [Filtro])

Tras realizar la búsqueda mediante diferentes bases de datos se encontraron 102 artículos de los cuales se seleccionaron 3 por ajustarse a los siguientes criterios de inclusión (Figura 4.)

- Criterios de inclusión:

- Ser artículos originales y estar publicados en revistas evaluadas por pares.
- Tener un objetivo que coincida con el presente trabajo (evaluar la eficacia terapéutica del probiótico Bifidobacterium en los pacientes que tienen deterioro cognitivo leve).
- Criterios de exclusión:
  - Estudio realizado en humanos y ratones
  - Redacción en idioma diferente al inglés o español



**Figura 4.** Identificación y selección de estudios según Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement) (26)

Escala Jadad es un método que se basa en un sistema de puntuación respondiendo una serie de preguntas, por lo tanto, la calidad metodológica de los tres ensayos clínicos fue valorada mediante este método.

- 1) ¿El estudio se caracteriza como aleatorizado?
- 2) ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización y este método es conveniente?
- 3) ¿Es adecuado el método utilizado para producir la secuencia de aleatorización?
- 4) ¿En el estudio se caracteriza el doble ciego?
- 5) ¿Se describe el método de enmascaramiento y este método es apropiado?
- 6) ¿Es adecuado el método de enmascaramiento?
- 7) ¿Hay una explicación de las pérdidas de seguimiento y los abandonos?

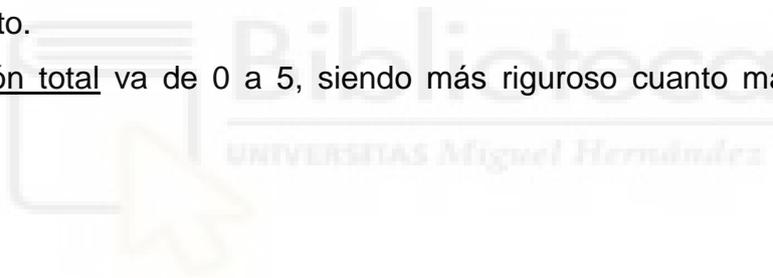
**En las preguntas 1,2, 4, 5 y 7:**

Si la respuesta es “sí”, se suma un punto y si es “no”, no se suma ninguno.

**En las preguntas 3 y 6:**

Si la respuesta es “sí”, no se suma ningún punto, y si la respuesta es “no”, se resta un punto.

La puntuación total va de 0 a 5, siendo más riguroso cuanto más alta es la puntuación.



## **RESULTADOS**

### **Introducción**

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una zona gris que no debemos confundir con el envejecimiento normal. Esta enfermedad produce cambios en el cerebro como disminución del tamaño del hipocampo (una región del cerebro para la memoria), aumento de tamaño de los espacios llenos de líquido del cerebro (ventrículos) y una reducción de glucosa en regiones (glucosa es la principal fuente de las células).

Cómo se ha mencionado anteriormente, el deterioro cognitivo es una etapa intermedia que no cumple los criterios de la demencia, si no se controla con prontitud, el tratamiento puede ser más difícil. Los individuos con DCL tienen un

riesgo 10 veces mayor de desarrollar demencia. Cuando ocurre la pérdida de memoria, o habilidades verbales se hace un seguimiento con un examen mental para descartar enfermedad de Alzheimer (EA) . En los últimos años se utiliza una técnica cuantitativa llamada sistema de Análisis Regional Específico para la enfermedad de Alzheimer (VSRAD) basado en Voxel para diagnóstico temprano tipo Alzheimer.

En los siguientes estudios, los investigadores han hecho un estudio sobre el probiótico *Bifidobacterium breve A1* (*B. breve A1*) y su influencia sobre el sistema nervioso central (SNC), así como su comportamiento a través del eje microbiota-intestino-cerebro. En los estudios se utilizaron varios métodos para evaluar la mejoría de la función cognitiva.

A continuación, se explican los diferentes métodos que se utilizaron para los estudios.

En el estudio de **Xiao et al.**(27) se utilizaron dos métodos RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) y jMCIS (The Mild Cognitive Impairment Screen).

El método RBANS es para medir el estado neuropsicológico en adultos de 50-79 años. Este método fue introducido en 1998 por Christopher Randolph (neuropsicólogo). La prueba mide los siguientes componentes (28):

- **Memoria inmediata:** es una medida de codificación inicial y aprendizaje de información verbal tanto compleja como simple. Las puntuaciones bajas indican dificultades con el aprendizaje verbal.
- **Visuospatial/constructivo:** es una medida de la percepción visuoespacial. Las puntuaciones bajas indican dificultades con el procesamiento y visuoespacial.
- **Atención:** Las puntuaciones bajas indican dificultades con los procesos básicos de atención y la velocidad de procesamiento de la información.
- **Lenguaje:** Las puntuaciones bajas indican dificultades en el lenguaje expresivo, receptivo y el uso fluido del lenguaje.

- **Memoria retrasada:** las puntuaciones bajas indican que hay dificultades con el reconocimiento y la recuperación de información.

No hay una máxima puntuación establecida en RBANS, se interpreta en relación con el desempeño promedio de la población de referencia.

Otra prueba que hicieron en ese estudio fue el MCIS (The Mild Cognitive Impairment Screen). El MCIS japonés es iMCIS (29), derivada de la batería neuropsicológica CERAD (consorcio para el Establecimiento de un Registro de la Enfermedad de Alzheimer) del Instituto Nacional del Envejecimiento. Se basa en una prueba de recuerdo de 10 palabras (CWL)(30). El CWL es una prueba de memoria verbal que evalúa la capacidad de una persona para recordar una lista de 10 palabras.

En el estudio de **Asaoka et al.**(31) se evaluaron las funciones cognitivas mediante dos pruebas ADAS-Jcog (Alzheimer 's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) y MMSE (Mini Mental State Examination).

El ADAS (32) fue publicado por primera vez en 1984 para medir el grado de deterioro cognitivo. En esta prueba se evalúa la memoria, el lenguaje, la praxis y la orientación. Además, incluye 11 subescalas (recuerdo de palabras, comprensión del lenguaje hablado, dificultad para encontrar palabras, nombrar objetos y dedos, praxis ideacional, orientación, reconocimiento de palabras, recuerdo de instrucciones de prueba, capacidad del lenguaje hablado). Esta prueba va por puntuaciones desde 0 (sin errores) a 70 (deterioro máximo).

El MMSE fue desarrollado por Marshal F. Folstein, en 1975. Es otra prueba más sencilla también va con una puntuación desde 0 hasta 30, con puntajes más bajos que indican una disminución de las funciones cognitivas.

Incluye 11 elementos que evalúan:

- Orientación al tiempo
- Lugar

- Registro de tres palabras
- Cálculo
- Lenguaje (probado nombrando objetos, repitiendo una oración, leyendo una oración, escribiendo una oración y comando de tres pasos)
- Capacidad de dibujar un polígono complejo

En el estudio de **Kobayashi et al.**(33) realizaron dos pruebas DSST (Digit symbol substitution test) y MMSE (Mini Mental State Examination).

La prueba DSST (34) fue reconocida por primera vez en la década de 1920. Posteriormente David Wechsler (psicólogo) lo adaptó para su uso en la evaluación neuropsicológica. Wechsler lo incluyó en la Escala de inteligencia Wechsler-Bellevue (WBIS) en 1939. Durante la Segunda Guerra Mundial, el DSST fue ampliamente utilizado en la detección de soldados con posibles trastornos neuropsicológicos. Por lo tanto, es la prueba más utilizada en neuropsicología clínica. Se mide la velocidad psicomotora, atención sostenida y la memoria de trabajo.

Partiendo de este punto y aplicando los criterios mostrados en la sección de metodología, se seleccionaron tres trabajos cuya información principal se recoge en la **Tabla 1**:

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Periodo</b>	<b>Resultados principales</b>	<b>Año</b>
<b>Xiao et al.</b>	Japón	<i>B.breve</i> A1 (MCC1274), para restaurar la cognición en una población físicamente sana y sospechosa de DCL	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	50-79 años	16 semanas	79 participantes completaron el estudio. La puntuación total de RBANS mejoró significativamente en el grupo de probióticos en comparación con el placebo después de 16 semanas de consumo.	2020

<b>Asaoka et al.</b>	Japón	<i>B.breve</i> MCC1274 (A1) en la mejora de la cognición y la prevención de la atrofia cerebral de pacientes mayores con DCL.	Ensayo doble ciego, aleatorizado controlado con placebo	65-88 años	24 semanas	115 participantes como conjunto de análisis completo (probiótico 55, placebo 60). La "orientación" de la subescala ADAS-Jcog mejoró significativamente en comparación con placebo.	2022
<b>Kobayashi et al.</b>	Japón	Los probióticos podrían ser una estrategia terapéutica efectiva para controlar la función cognitiva en el DCL.	Estudio abierto	85 años	24 semanas	27 sujetos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. De los cuales solo 19 participantes completaron el estudio después de 24 semanas. El resultado de este estudio basado en puntuaciones de MMSE, con una puntuación más alta indica un rendimiento cognitivo favorable. MMSE incluye una evaluación de 11 ítems de la función cognitiva, que evalúa la atención y la orientación, la memoria, el registro, el recuerdo, el cálculo, el lenguaje y la capacidad	2018

**A continuación, se pasa a describir con más detalle cada uno de los tres estudios.**

### **5.1 *B. breve* en la mejora de las funciones cognitivas de los adultos mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo**

Según la escala de Jadad, la realización y validez de este estudio se puede considerar como muy rigurosa. En este estudio de **Xiao et al.** (27) se partió de 315 sujetos de los cuales se seleccionaron 207 que cumplieron los criterios, posteriormente en la segunda evaluación fueron seleccionados 80 participantes quien tenía una puntuación más baja en RBANS. Para evaluar el resultado primario se hicieron 12 subpruebas cognitivas (memoria inmediata, retrasada, atención, lenguaje). También se hicieron prueba JMCIS que discrimina entre envejecimiento saludable y DCL (recuerdo de 10 palabras).

A continuación, se distribuyeron los sujetos en dos grupos y se administraron placebo que contenía solamente almidón de maíz o probiótico llevaba polvo liofilizado de *B. breve* A1, las dos tenían la misma apariencia, peso y color. De los 80 participantes, 79 completaron el estudio. Los sujetos eran adultos mayores físicamente, sin tener presión arterial y no obesos.

Después de realizar el estudio durante 16 semanas para evaluar las diferencias entre los dos grupos de tratamientos y entre diferentes periodos de tiempo se usó la prueba de la t de student. Según el tiempo, las comparaciones de ambos grupos se evaluaron mediante la prueba del análisis de la varianza (ANOVA).

#### **Resultados**

Los resultados de este estudio indican que el grupo tratado con *B.breve* A1 en comparación con placebo, mostró una mejoría significativa en la puntuación total de RBANS (11,3 puntos) con un valor de  $p<0,0001$ . Además, observó una mejoría de las puntuaciones de memoria inmediata, visuoespacial/constructiva y memoria retarda con un valor de  $p<0,0001$ . Sin embargo, no mostró mejoría significativa en las puntuaciones de lenguaje y atención en comparación con el placebo. Estos resultados demuestran que la cepa probiótica *B.breve* A1 tiene un efecto positivo en la mejora de las funciones de la memoria.

Los resultados de RBANS en cuanto al análisis de ITT (Intención de Tratar) fueron muy similares al análisis PP (Por protocolo) (Tabla 1 y 2). En los resultados secundarios (JMCIS) también hubo cambio en el grupo tratado con probiótico respecto el placebo tanto en el análisis ITT como PP.

Los sujetos con DCL tienen un volumen de ventrículo lateral inferior más grande de lo habitual. El lóbulo temporal medial y el hipocampo desempeñan un papel fundamental en la memoria a corto y largo plazo. De manera que el consumo de *B. breve* A1 está generando mejoras en el hipocampo de las personas con deterioro cognitivo leve.

### Resultados de las pruebas neuropsicológicas (ITT)

	Referencia		16 semanas		Diferencia (IC del 95%)	<i>p</i>
	Placebo	Probiótico	Placebo	Probiótico		
Puntuación total de RBANS	32.4 (7.5)	30.5 (10.6)	38.3 (13.0)	47.9 (13.4)	11,3 (6,7 a 15,8)	<0,0001
Memoria inmediata	36.4 (8.4)	36.9 (10.5)	38.7 (9.9)	48.2 (11.2)	9,2 (5,1 a 13,3)	<0,0001
Visuospatial/Constructivo	34.4 (14.4)	32.1 (13.2)	35.8 (13.5)	46.2 (10.0)	11,4 (6,8 a 16,0)	<0,0001
Idioma	47.3 (7.8)	49.9 (10.7)	50.1 (8.8)	54.2 (8.1)	3,5 (-0,2 a 7,2)	0.064
Atención	49.2 (10.0)	45.7 (11.0)	53.3 (11.8)	51.1 (10.2)	0,5 (-2,7 a 3,8)	0.74
Retraso en la memoria	31.1 (12.3)	31.1 (12.0)	34.6 (13.5)	45.6 (14.2)	11,0 (6,6 a 15,3)	<0,0001
Puntuación JMCIS	63.2 (7.5)	61.3 (9.2)	60.5 (9.9)	62.6 (8.4)	3,5 (0,2 a 6,9)	0.052

**Tabla 1.** Línea de base (placebo: n = 40, probiótico: n = 40), 16 semanas (placebo: n = 39, probiótico: n = 40). Los valores se indican como media (DE). Las diferencias están indicadas por los cambios de LSM entre placebo y probióticos a las 16 semanas. El efecto del probiótico se indicó en la diferencia intergrupar (IC del 95%) y el valor de *p* por ANCOVA en el análisis por intención de tratar (ITT). RBANS, batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico; JMCIS, La versión japonesa de la pantalla MCI.

## Análisis PP (Por Protocolo)

	Referencia		16 semanas		Diferencia (IC del 95%)	p
	Placebo	Probiótico	Placebo	Probiótico		
Puntuación total de RBANS	32.4 (7.5)	30.4 (10.7)	38.3 (13.0)	48.0 (13.6)	11,5 (6,9 a 16,1)	<0,0001
Memoria inmediata	36.4 (8.4)	36.9 (10.6)	38.7 (9.9)	48.5 (11.2)	9,5 (5,4 a 13,6)	<0,0001
Visuospatial/Constructivo	34.4 (14.4)	32.0 (13.4)	35.8 (13.5)	46.0 (10.1)	11,3 (6,6 a 15,9)	<0,0001
Idioma	47.3 (7.8)	49.8 (10.8)	50.1 (8.8)	53.9 (8.0)	3,2 (-0,5 a 6,9)	0.085
Atención	49.2 (10.0)	45.6 (11.1)	53.3 (11.8)	51.1 (10.4)	0,7 (-2,6 a 4,0)	0.67
Retraso en la memoria	31.1 (12.3)	31.3 (12.0)	34.6 (13.5)	45.9 (14.3)	11,1 (6,6 a 15,5)	<0,0001
Puntuación JMCIS	63.2 (7.5)	61.4 (9.3)	60.5 (9.9)	63.0 (8.2)	3,5 (0,2 a 6,9)	0.036

**Tabla 2:** El efecto del probiótico se indicó en la diferencia intergrupo (IC del 95%) y el valor de p por ANCOVA en el análisis por protocolo (PP).

### 5.2 Efecto del probiótico *B.breve* en la mejora de la función cognitiva y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con sospecha de deterioro cognitivo leve: resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas

La realización y validez de este estudio **Asaoka et al.**(31) se puede considerar como muy rigurosa según la escala Jadad. Se desarrolló desde marzo hasta junio de 2022. De los 140 sujetos que participaron en el estudio, 115 (60 placebo y 55 probióticos) fueron seleccionados por los criterios de inclusión y exclusión. Se prepararon sobres liofilizados de *B. breve* MCC1274, una cepa originaria de un lactante, que incluía principalmente almidón de maíz y los sobres placebo únicamente llevaban almidón de maíz y eran idénticos en cuanto a apariencia y peso. Cada sujeto consumió diariamente el sobre durante 24 semanas. Además, se realizó en cada visita (al inicio del estudio, a las 8 y 16 semanas, y después de completar la intervención) un análisis de sangre y la medida de peso corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial.

## Resultados

En este estudio se realizaron diferentes pruebas que se describen a continuación:

- Pruebas neuropsicológicas:

En cada visita se evaluaron las funciones cognitivas con ADAS-Jcog y MMSE como resultados primarios y secundarios. Se observó una disminución de la puntuación en ambos grupos hasta el final del ensayo. Además, por la administración de probiótico se vio una mejoría de orientación en la semana 24. Por otra parte, en la prueba de MMSE se observó un aumento de puntuación en ambos grupos durante la intervención sin diferencia significativa.

- Imágenes cerebrales

Se evaluaron en 89 sujetos la atrofia cerebral mediante resonancia magnética desde el inicio hasta 24 semanas. Las imágenes sagitales se analizaron con VSRAD, es un método que utiliza la teoría VBM (Voxel-Based Morphometry) para examinar en áreas específicas como hipocampo, circunvolución parahipocampal y amígdala estas regiones se denominan VOI (Volumen de interés). VSRAD tiene cuatro parámetros:

- Puntuación Z de VOI: Si el VOI Z-score es  $<1$  significa que no hay atrofia cerebral, entre 1-2 indica una atrofia ligera y si es  $>2$  se detecta una atrofia cerebral.
- Puntuaciones de relación
- Extensión de la materia gris (GM)
- Extensión de VOI

Estas últimas dos representan el porcentaje de atrofia cerebral en la materia gris de todo el cerebro.

Los sujetos con una puntuación  $Z \geq 1,0$ , obtuvieron una puntuación Z VOI, una extensión de VOI y una relación, aumentaron significativamente desde el inicio en el grupo placebo, pero no en el grupo probiótico (**cuadro 1**).

Los resultados obtenidos de este método VRSAD significa que aumentó de los valores en el grupo placebo dentro de las 24 semanas indica una progresión de la atrofia cerebral, mientras que en el grupo probiótico no cambia significativamente lo que sugiere que *B. breve* A1 suprime la progresión de la atrofia cerebral. De hecho, este es el primer estudio sobre un probiótico en el que se demuestra que detiene la progresión de la atrofia cerebral en una población de DCL.

Análisis de subgrupos de variabilidad de VSRAD según la puntuación Z de VOI basal

	Grupo	Referencia	Semana 24	Δ Semana 24	p	
Subgrupo VOI Z-score ≥ 1.0						
VOI Z-score	Probiótico	n=22	1.69 (0.62)	1.72 (0.71)	0.02 (0.22)	0.086
	Placebo	n=16	1.61 (0.69)	1.7 (0.67) <sup>*</sup>	0.09 (0.12)	
Extensión del MM	Probiótico	n=22	4.3 (2.14)	4.15 (1.8)	-0.15 (0.51)	0.056
	Placebo	n=16	4 (2.15)	4.16 (2.34)	0.16 (0.44)	
Extensión de VOI	Probiótico	n=22	29.32 (21.12)	29.86 (22.84)	0.54 (6.86)	0.055
	Placebo	n=16	26.57 (25.54)	29.58 (25.41) <sup>**</sup>	3 (3.26)	
Proporción	Probiótico	n=22	7.11 (3.92)	7.09 (3.98)	-0.02 (1.83)	0.287
	Placebo	n=16	6.6 (5.28)	7.41 (4.9) <sup>*</sup>	0.81 (1.44)	
Subgrupo VOI Z-score < 1.0						
VOI Z-score	Probiótico	n=20	0.68 (0.21)	0.67 (0.26)	-0.01 (0.1)	0.923
	Placebo	n=31	0.71 (0.14)	0.7 (0.16)	-0.01 (0.1)	
Extensión del MM	Probiótico	n=20	2.91 (1.02)	2.93 (1.14)	0.02 (0.42)	0.118
	Placebo	n=31	3.34 (1.76)	3.5 (1.89) <sup>†</sup>	0.16 (0.42)	
Extensión de VOI	Probiótico	n=20	1.31 (2)	1.62 (2.73)	0.31 (0.76)	0.383
	Placebo	n=31	1.07 (1)	1.01 (1.28)	-0.06 (0.76)	
Proporción	Probiótico	n=20	0.52 (0.83)	0.56 (0.89)	0.05 (0.26)	0.404
	Placebo	n=31	0.39 (0.38)	0.32 (0.41)	-0.06 (0.26)	

**Cuadro 1.** Los datos se indican como media (DE).  $p$  muestra la diferencia entre grupos (probióticos versus placebo) (prueba de suma de rangos de Wilcoxon). La diferencia con respecto a la línea de base se analizó mediante la prueba de rango firmado de Wilcoxon),  $p < 0,1$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ . VSRAD, Sistema de Análisis Regional Específico para la Enfermedad de Alzheimer basado en Voxel; VOI, volumen de interés; GM, atrofia de la materia gris en todo el cerebro; Ratio, extensión VOI/extensión GM.

### Microbiota intestinal

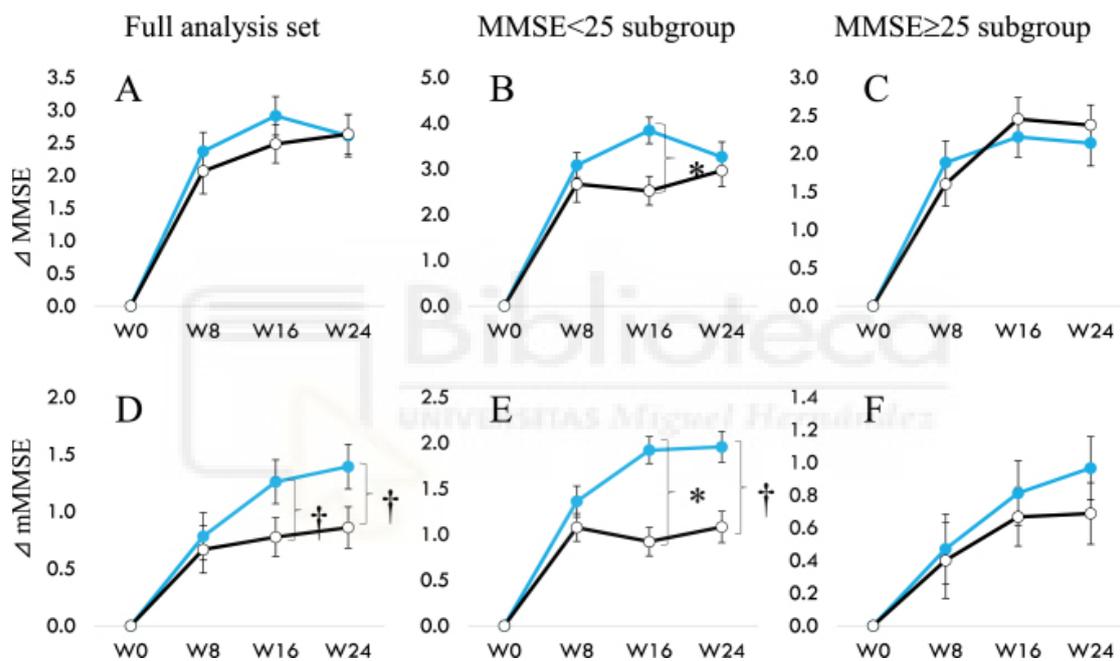
Para evaluar la composición de la microbiota intestinal se analizaron muestras fecales mediante secuencia del gen 16 rRNA. En este estudio no pudieron comparar la microbiota con individuos sanos. Sin embargo, se observó una composición alterada entre los participantes con DCL con puntuaciones MMSE más altas o bajas se expone una menor abundancia relativa de *Bifidobacterium* y una mayor abundancia relativa *Prevotella*, *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* y *Phascolarctobacterium* con menor puntuación MMSE.

En conclusión, la composición de la microbiota intestinal a lo largo de las 24 semanas de tratamiento experimentó cambios de valores en el grupo placebo mientras que en el grupo que recibió probióticos no mostró cambios significativos. Esto quiere decir que los probióticos parecen tener un efecto protector en la composición de la microbiota intestinal en comparación con aquellos que no recibieron la suplementación.

En este estudio no vieron una mejoría en las puntuaciones totales ADAS-Jcog. Por lo tanto, se utilizaron variantes de ADAS-Jcog porque se limitaba la sensibilidad el ADAS-Jcog original, lo cual el variante ADAS-Jcog11 se analizaron un cambio de puntuaciones en “recuerdo de palabras”, “orientación” y “reconocimiento de palabras” al tomar probiótico *B.breve* A1.

Ambas pruebas (ADAS-Jcog y MMSE) de subdominio relacionadas con la “orientación” obtuvieron resultados favorables a los que consumieron el probiótico. Esto sugiere que el uso del probiótico *B. breve* A1 mejora una región del cerebro llamado lóbulo parietal inferior, es la región responsable de desempeñar tareas relacionadas con la orientación.

De tal forma, una modificación de MMSE al omitir serie 7 se analizaron una mejoría significativa de MMSE<25 con estos datos respaldan la idea de que *B.breve* A1 puede tener un potencial prometedor para mejorar la función cognitiva en personas con DCL (**Figura. 6**)



**Figura. 6** Cambio de MMSE (A a C) y cambio de mMMSE (D a E) de 0 a 24 semanas. A y D muestran datos del conjunto de análisis completo. B y E para los participantes con MMSE basal < 25, y C y F para los participantes con MMSE≥25 inicial. Los MMSE modificados (mMMSE) se calculan abstrayendo Serial-7 de los once elementos de MMSE. Círculo lleno (*B.breve* A1), círculo abierto (placebo).  $p < 0,1$ ,  $p < 0,05$ , diferencia significativa con respecto al grupo placebo (prueba de suma de rangos de Wilcoxon).

### **5.3 *Bifidobacterium breve* La suplementación con A1 mejoró el deterioro cognitivo en adultos mayores con deterioro cognitivo leve: un estudio abierto de un solo brazo**

El estudio de **Kobayashi et al.**(35) primero se hizo la prueba MMSE (mini examen del estado mental) para seleccionar los participantes con DCL. El DCL se definió como una puntuación MMSE de 22 a 26. Los 27 individuos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y 8 participantes abandonaron durante la intervención. Las cápsulas se prepararon igual como los dos estudios anteriores y se consumieron diariamente el probiótico. Los resultados se evaluaron al inicio, a las 8 y 16 semanas y después del tratamiento.

Se realizaron pruebas de Sustitución de Símbolos de Dígitos (DDST) para medir la velocidad psicomotora, la atención sostenida y la memoria de trabajo como mencionado anteriormente. Además, para determinar la condición mental se utilizaron la versión Profile of Mood States 2nd Edition (POMS2) para evaluar el estado de ánimo psicológico, esta versión contiene 35 ítems y que evalúa 7 estados de ánimo como depresión, fatiga, tensión, confusión etc. El análisis estadístico se realizó mediante el procedimiento PROC MIXED.

#### **Resultados**

Se vio un aumento de puntuaciones del MMSE después de 16 semanas. Sin embargo, 3 participantes fueron evaluados con una puntuación máxima de 30. En cuanto al DDST no hubo cambios significativos durante el estudio. El POMS 2 no se observó cambios significativos en las puntuaciones, pero hay un aumento de los valores AH y TA. Por otro lado, no hubo mejoría en las puntuaciones GSRS. (**Tabla 1.**)

	Referencia	8w	16w	24w	Valor de p (modelo mixto)	(BL-24W)
Puntuación total MMSE	24.4 (1.4)	25.4 (2.6) †	25.8 (2.9) *	26.1 (3.0) **	0.002	+1.7 (2.4)
Orientación en el tiempo	4.5 (0.64)	4.1 (0.99)	4.4 (0.75)	4.4 (0.79)	0.26	-0.11 (0.75)
Orientación en el lugar	4.5 (0.51)	4.6 (0.64)	4.6 (0.57)	4.7 (0.56)	0.18	+0.19 (0.62)
Registro	3.0 (0)	2.9 (0.27) †	2.97 (0.19)	2.96 (0.19)	0.10	-0.037 (0.19)
Serie-7 s	1.9 (1.3)	2.9 (1.5) *	2.9 (1.6) *	3.0 (1.7) **	0.006	+1.2 (1.6)
Recordar	2.2 (0.83)	2.2 (1.0)	2.3 (1.0)	2.4 (1.0)	0.27	+0.19 (0.92)
Nombramiento	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)	2.0 (0)	NA	0 (0)
Repetición	0.89 (0.32)	0.89 (0.32)	0.89 (0.32)	0.93 (0.27)	0.97	+0.037 (0.34)
Comando de tres etapas	3.0 (0)	3.0 (0)	3.0 (0)	3.0 (0)	NA	0 (0)
lectura	0.93 (0.27)	0.96 (0.19)	1.0 (0)	1.0 (0)	0.42	+0.074 (0.27)
Escritura	0.78 (0.42)	0.89 (0.32)	0.89 (0.32)	0.93 (0.27)	0.29	+0.15 (0.36)
Construcción	0.81 (0.40)	0.96 (0.19)	0.85 (0.36)	0.89 (0.32)	0.51	+0.074 (0.38)
Puntuación DSST	16.3 (8.0)	15.9 (7.3)	16.1 (8.4)	17.1 (8.6)	0.83	+0.74 (3.2)

Número de respuestas	16.8 (7.9)	16.2 (7.3)	16.7 (8.4)	17.4 (8.5)	0.81	+0.59 (3.3)
Tasa de precisión	96.9 (6.7)	98.1 (3.3)	96.9 (4.8)	97.6 (5.3)	0.73	+0.70 (5.7)
POMS TMD	13.4 (18.2)	12.1 (18.0)	8.9 (14.2)	9.3 (13.3)	0.42	-4.1 (12.1)
AH (Ira-Hostilidad)	3.1 (3.6)	2.5 (3.4)	1.9 (2.7)	2.1 (2.7)	0.17	-1.0 (2.8)
CB (Confusión-Desconcierto)	4.8 (3.8)	4.8 (3.5)	4.2 (3.0)	4.3 (2.7)	0.85	-0.44 (2.7)
DD (Depresión-Abatimiento)	4.9 (4.0)	4.6 (3.9)	3.9 (2.9)	4.4 (2.9)	0.69	-0.44 (3.0)
FI (fatiga-inercia)	4.3 (3.7)	4.6 (3.9)	3.9 (2.9)	3.8 (3.5)	0.54	-0.48 (3.8)
TA (Tensión-Ansiedad)	4.9 (4.0)	4.8 (4.0)	3.5 (3.1)	3.6 (2.6)	0.31	-1.3 (3.0)
VA (Vigor-Actividad)	8.5 (4.6)	9.1 (4.9)	8.5 (4.9)	9.0 (4.8)	0.80	+0.48 (2.7)
F (Amabilidad)	10.9 (3.5)	12.0 (4.4)	11.5 (3.9)	11.1 (4.1)	0.58	+0.22 (3.4)
Puntuación total del GSRS	1.52 (0.46)	1.42 (0.49)	1.30 (0.27)	1.40 (0.50)	0.57	-0.13 (0.41)
Reflujo	1.39 (0.75)	1.35 (0.66)	1.07 (0.23)	1.30 (0.72)	0.34	-0.093 (0.84)
Dolor abdominal	1.20 (0.36)	1.20 (0.37)	1.07 (0.21)	1.26 (0.63)	0.37	+0.062 (0.54)
Indigestión	1.51 (0.62)	1.38 (0.48)	1.31 (0.41)	1.37 (0.63)	0.75	-0.14 (0.76)
Diarrea	1.48 (0.83)	1.40 (0.61)	1.19 (0.50)	1.20 (0.48)†	0.09	-0.28 (0.50)

Estreñimiento	2.04 (1.27)	1.78 (1.06)	1.86 (0.96)	1.86 (1.14)	0.97	-0.17 (0.84)
---------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	--------------

**Tabla 1.** Los valores se expresan como media (d.e.); Análisis de modelo mixto por la prueba de Dunnett,  $p < 0.1$ , \*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

Anteriormente se ha mencionado que no hubo cambios significativos en la prueba DSST por la razón de que en este estudio la edad promedio fue 82.5 años, lo cual las funciones físicas como funciones oculares y movimiento de las manos puede tener un impacto en la puntuación obtenida en la prueba DSST.

En este estudio se observó una mejoría significativa en los puntajes de AH y TA cuando analizamos el uso de pruebas de rango con signo de Wilcoxon. Los puntajes totales de GSRS, los puntajes de reflujo, indigestión, diarrea y estreñimiento mejoraron debido que el *Bifidobacterium* tiene una propiedad para mantener la flora intestinal.

## DISCUSIÓN

Actualmente no existe medicamento para tratar DCL, se pensó que los medicamentos aprobados para la EA como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina ayudaban con los síntomas de DCL o retrasan la progresión, pero los resultados de los ensayos clínicos se dieron negativos. Los estudios anteriores demostraron que el consumo de probiótico *B.breve* ayuda a mejorar las funciones cognitivas como la memoria corta y a largo plazo, orientación y atención. Además, no dieron los efectos secundarios por la administración de *B.breve*.

La composición de la microbiota intestinal parece ser alterada en los sujetos con DCL. En el estudio de **Asaka et al.** hicieron la prueba de la microbiota intestinal y cuando se analizaron las muestras fecales había una menor abundancia relativa de *Bifidobacterium* y una mayor abundancia relativa de *Prevotella*, Clostridiaceae, Ruminococcaceae y *Phascolarctobacterium* en el subgrupo con

menor puntuación basal MMSE (< 25). Los estudios científicos han demostrado que la población japonesa tiene una mayor prevalencia de *Bifidobacterium* en el intestino en comparación con otras poblaciones. Esta diferencia de prevalencia con otras poblaciones es debido a varios factores como la dieta. La dieta japonesa es rica en alimentos fermentados, como el miso, el tempeh y el kimchi, que contienen bacterias beneficiosas como el *Bifidobacterium*. La presencia de este probiótico se considera un indicador de la salud del microbioma intestinal y tiene un papel importante en el mantenimiento del equilibrio microbiano.

Se observó en un estudio de **Kobayashi.Y et al.** (36) que los componentes celulares y el acetato (un metabolito producido por *Bifidobacterium*) mejoraron parcialmente la función cognitiva en ratones. En otro estudio de **Kotani.S et al** (37) demostraron que la administración de suplementos con ARA (ácido araquidónico) y DHA (ácido docosahexaenoico) mejora notablemente en la memoria en los pacientes con DCL. Esto quiere decir, que no solamente con los probióticos mejora las funciones cognitivas, sino que con la dieta saludable podrían mejorar las funciones cognitivas y así la calidad de vida.

En un estudio preclínico anterior (38) de **Xiao et al.** se ha descubierto que el metabolito acetato (producido por *B.breve*) tuvo un efecto parcial en la mejora de los problemas cognitivos. En su presente estudio (27) aumentó los niveles plasmáticos de acetato en los animales tratados, no compararon la alteración de la microbiota intestinal después del tratamiento pero se cree que existe la posibilidad de que la mejora cognitiva provenga de un cambio de la microbiota intestinal.

Además, se observó la supresión de la atrofia cerebral en un modelo de ratón con un posible mecanismo mediado por la modulación de la reacción inflamatoria. Este fue el primer trabajo (estudio Asaoka et al.) que detiene la progresión de la atrofia cerebral en una población con DCL por la administración de *B.breve*. Por otra parte, los sujetos con DCL tenían una reducción de volumen

del lóbulo temporal medial (MTL) que está relacionada con las de memoria inmediata y retardada, lo cual el consumo de *B. breve* A1 se vieron cambios positivos. El paciente con DCL puede padecer depresión y ansiedad. En el estudio de **Tian et al.** (39) el *B.breve* puede atenuar la depresión. Por lo tanto, el mismo probiótico identificado con efecto antidepresivo, redujo los síntomas psiquiátricos. El efecto puede correlacionarse con el cambio del microbioma intestinal y el metabolismo del triptófano.

En lo que al tratamiento de DCL se refiere, aún queda mucha investigación por hacer y más estudios en humanos son necesarios para llevarlos a la práctica clínica.

## **CONCLUSIÓN**

A pesar de que no están descritos los mecanismos de acción de *B.breve*, los artículos manejados en el presente trabajo confirman su participación en eje cerebro-intestino. En los estudios actuales se ha demostrado su efecto beneficioso para la salud humana. Su evidencia es clara, que mejora las funciones cognitivas en la edad adulta y previene la progresión de la atrofia cerebral. Los resultados de los tres estudios que han comentado anteriormente indican que *B.breve* es un enfoque práctico para prevenir el deterioro cognitivo de los individuos con DCL. Sin embargo, se necesita investigación adicional para comprender bien los mecanismos de acción de *B.breve*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* septiembre de 2004;256(3):183-94.
2. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci.* 6 de enero de 2020;27:18.
3. Zhu G, Zhao J, Wang G, Chen W. Bifidobacterium breve HNX26M4 Attenuates Cognitive Deficits and Neuroinflammation by Regulating the Gut-Brain Axis in APP/PS1 Mice. *J Agric Food Chem.* 22 de marzo de 2023;71(11):4646-55.
4. ¿Qué son las bifidobacterias? - Nutribiótica [Internet]. 2021 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://nutribiotica.es/microbiota-y-disbiosis/bifidobacterias/>
5. ¿Qué es el bífidus y cuáles son sus beneficios? [Internet]. Mejor con Salud. 2020 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://mejorconsalud.as.com/bifidus-beneficios/>
6. marketing. Polifenoles protección de la memoria y salud cognitiva [Internet]. Intersalabs. 2019 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.intersalabs.com/es/estas-in/polifenoles-proteccion-de-la-memoria-y-salud-cognitiva>
7. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* diciembre de 2019;29(12):1321-32.
8. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, López Sobaler AM, Ortega RM, Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, et al. Estrategias nutricionales que mejoran la función cognitiva. *Nutr Hosp.* 2018;35(SPE6):16-9.
9. En este número de Diabetes | Diabetes | Asociación Americana de Diabetes [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/65/7/1755/16243/In-This-Issue-of-Diabetes>
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 21 de diciembre de 2006;444(7122):1027-31.
11. Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science.* 2 de junio

- de 2006;312(5778):1355-9.
12. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. octubre de 2012;13(10):701-12.
  13. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev*. agosto de 2012;70(Suppl 1):S38-44.
  14. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 10 de junio de 2005;308(5728):1635-8.
  15. Tremblay A, Lingrand L, Maillard M, Feuz B, Tompkins TA. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 de marzo de 2021;105:110142.
  16. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 15 de enero de 2017;595(2):489-503.
  17. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*. 7 de diciembre de 2018;9(6):875-81.
  18. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 14 de agosto de 2017;23(30):5486-98.
  19. The Microbiota-Gut-Brain Axis: Psychoneuroimmunological Insights - PubMed [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36986226/>
  20. Busnelli M, Manzini S, Chiesa G. The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 27 de diciembre de 2019;12(1):79.
  21. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin Signaling in the Gastrointestinal Tract:: Functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2013;10(8):473.
  22. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 15 de enero de 2015;277:32-48.
  23. Haase S, Haghikia A, Wilck N, Müller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. junio de 2018;154(2):230-8.
  24. Bilbo SD, Schwarz JM. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. agosto de 2012;33(3):267-86.
  25. Yang HS, Zhang C, Carlyle BC, Zhen SY, Trombetta BA, Schultz AP, et al. Plasma IL-12/IFN- $\gamma$  axis predicts cognitive trajectories in cognitively unimpaired older adults. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):645-53.
  26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 21 de julio de 2009;6(7):e1000100.
  27. 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. *J Alzheimers Dis.* 77(1):139-47.
28. Batería repetible para el estado neuropsicológico (RBANS): una herramienta de detección después de una lesión en la cabeza | Rehabilitación GLA [Internet]. [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gla-rehab.com/repeatable-battery-for-neuropsychological-status-rbans-a-screening-tool-following-head-injury/>
  29. Cho A, Sugimura M, Nakano S, Yamada T. The Japanese MCI screen for early detection of Alzheimer's disease and related disorders. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008;23(2):162-6.
  30. Shankle GR, Romney AK, Hara J, Fortier D, Dick MB, Chen JM, et al. Methods to improve the detection of mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci.* 29 de marzo de 2005;102(13):4919-24.
  31. 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.* 88(1):75-95.
  32. Carcavilla N. ADAS-Cog Test: uso y puntuación [Internet]. Comunicación y Demencias. 2021 [citado 23 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://comunicacionydemencias.com/adas-cog-test/>
  33. Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao JZ. Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de enero de 2019;6(1):70-5.
  34. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test. *J Clin Psychopharmacol.* octubre de 2018;38(5):513-9.
  35. Kobayashi Y, Kinoshita T, Matsumoto A, Yoshino K, Saito I, Xiao JZ. Bifidobacterium Breve A1 Supplementation Improved Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: An Open-Label, Single-Arm Study. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de enero de 2019;6(1):70-5.
  36. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 18 de octubre de 2017;7:13510.
  37. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 1 de octubre de 2006;56(2):159-64.
  38. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 18 de octubre de 2017;7:13510.
  39. Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, et al. Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain Behav Immun.* febrero de 2022;100:233-41.

