



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



Efectos de *Bifidobacterium breve* A1 sobre las funciones cognitivas en adultos mayores con deterioro cognitivo leve. Revisión de alcance

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

julio 2025

Autor: Chaimae abaidou

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Dr José Antonio Pico Monllor

Tabla de contenido

RESUMEN- ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO.....	8
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIÓN	20
BIBLIOGRAFÍA	21

Resumen

El deterioro cognitivo leve (DCL) representa una etapa intermedia entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia. Ante la ausencia de tratamientos farmacológicos eficaces, ha crecido el interés por intervenciones dietéticas como el uso de probióticos. Este trabajo evalúa el efecto de *Bifidobacterium breve* en adultos mayores con DCL, a partir de una revisión de cuatro ensayos clínicos realizados en Japón entre 2019 y 2022. Se analizan variables cognitivas (MMSE, ADAS-Jcog, RBANS, entre otras) y parámetros de salud intestinal, emocional y metabólica. Los resultados muestran una mejoría leve pero significativa en dominios como la orientación, la memoria inmediata y diferida, especialmente en individuos con puntuaciones cognitivas más bajas. Además, se observa una mayor estabilidad de la microbiota intestinal en los grupos suplementados con *B. breve*. Aunque los beneficios clínicos siguen siendo limitados, los probióticos se perfilan como una intervención prometedora, bien tolerada y con potencial preventivo frente al deterioro cognitivo.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, *Bifidobacterium breve*, probióticos, microbiota intestinal.

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) represents an intermediate stage between normal cognitive aging and dementia. In the absence of effective pharmacological treatments, interest in dietary interventions—such as the use of probiotics—has grown significantly. This work evaluates the effect of *Bifidobacterium breve* in older adults with MCI, based on a review of four clinical trials conducted in Japan between 2019 and 2022. Cognitive variables (MMSE, ADAS-Jcog, RBANS, among others) and indicators of intestinal, emotional, and metabolic health were analyzed. The results show a mild but significant improvement in domains such as orientation, immediate memory, and delayed memory, especially in individuals with lower baseline cognitive scores. Additionally, greater stability of the gut microbiota was observed in groups supplemented with *B. breve*. Although clinical benefits remain limited, probiotics emerge as a promising, well-tolerated intervention with preventive potential against cognitive decline.

Keywords: mild cognitive impairment, *Bifidobacterium breve*, probiotics, gut microbiota.

Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estado intermedio entre los cambios cognitivos normales del envejecimiento y las primeras etapas de la demencia, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA) (1). La última clasificación realizada por el DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición), lo menciona como un trastorno neurocognitivo menor (2).

El DCL afecta a áreas cognitivas como la memoria, las habilidades sociales, la función ejecutiva, la atención, el lenguaje o las habilidades visoespaciales, dependiendo de la edad y el nivel educativo del individuo. Cuando esto ocurre, es esencial realizar un seguimiento con un examen mental para descartar cualquier signo de enfermedad de Alzheimer (EA) u otra demencia, ya que entre el 10 % y el 15 % de las personas diagnosticadas con DCL desarrollan EA anualmente (3).

Factores de riesgo del DCL

Los factores de riesgo para el DCL incluyen la edad avanzada, la predisposición genética (como la presencia del gen APOE ε4), el bajo nivel educativo, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión y la falta de actividad física. Estos factores aumentan las probabilidades de desarrollar DCL y, eventualmente, demencia (4).

Según la Organización Mundial de la Salud, más de 55 millones de personas viven con demencia, y se espera que esta cifra se triplique para 2050 si no se implementan estrategias preventivas efectivas (5).

Este alarmante pronóstico subraya la importancia de detectar y tratar el DCL a tiempo para prevenir su progresión a formas más graves de demencia.

Clasificación de DCL

El DCL se puede manifestar de diferentes formas, según las funciones cognitivas que se vean afectadas. Por ello, destacan dos tipos de DCL (6).

1. **DCL amnésico:** Caracterizado por dificultades en la memoria, especialmente en la retención de información reciente. Este tipo tiene una mayor probabilidad de progresar hacia la EA.
2. **DCL no amnésico:** Afecta a otras funciones cognitivas como el lenguaje, la atención o la toma de decisiones, y suele asociarse con otras demencias, como la enfermedad de Parkinson o la demencia frontotemporal.

Es esencial clasificar adecuadamente el DCL para personalizar su diagnóstico y tratamiento, ya que cada paciente puede experimentar síntomas y dificultades particulares.

El papel de la microbiota intestinal en la salud cognitiva

A lo largo de las últimas décadas, la investigación sobre la microbiota intestinal ha cobrado gran importancia, especialmente por su impacto en la salud cerebral. Este ecosistema microbiano, compuesto por billones de microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal, juega un papel fundamental en la regulación de funciones cognitivas, el sistema inmunológico y la inflamación neuronal. La microbiota intestinal y el cerebro están conectados mediante el eje intestino-cerebro, una comunicación bidireccional que influye tanto en la función cerebral como en la neuroinflamación (7).

La microbiota intestinal de los individuos sanos varía considerablemente debido a factores genéticos, fisiológicos, psicológicos y ambientales (8).

Se ha observado que esta diversidad microbiana sigue un proceso de estabilización hacia los tres años de edad, alcanzando una composición similar a la microbiota de un adulto (9).

El desequilibrio de esta flora intestinal, conocido como disbiosis, puede tener efectos adversos en el cerebro, afectando procesos celulares clave, incrementando la inflamación y alterando la producción de factores de crecimiento neuronal. Esto puede dar lugar a la pérdida de plasticidad sináptica y deterioro de la función cognitiva (10).

El estudio de la microbiota intestinal ha revelado que esta tiene un papel directo en el cerebro, a través de la producción de neurotransmisores y la modulación del sistema inmunológico. Un equilibrio adecuado de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium*, que son predominantes en los primeros años de vida, ayuda a mantener la barrera intestinal y previene el paso de patógenos que podrían alterar la función cerebral. A medida que los organismos anaerobios estrictos, como *Bifidobacterium*, se establecen en el intestino, favorecen la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen efectos neuroprotectores. Estos metabolitos, como el acetato y el butirato, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y modulan la actividad neuronal, protegiendo las células cerebrales del daño oxidativo y reduciendo la inflamación (9),(10).

Este equilibrio microbiano también tiene un impacto significativo en la modulación de la neuroinflamación. Un exceso de bacterias patógenas y una respuesta inmune desregulada pueden desencadenar inflamación crónica de bajo grado, lo que aumenta el riesgo de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer. Por otro lado, un entorno intestinal saludable, mantenido por bacterias como *Bifidobacterium breve*, puede reducir la neuroinflamación y promover la salud cerebral. Este efecto se puede observar en diversos estudios preclínicos que han mostrado cómo la suplementación con probióticos, como *B. breve*, mejora el rendimiento cognitivo y reduce la neuroinflamación en modelos animales de deterioro cognitivo y Alzheimer (9).

A medida que envejecemos, la microbiota intestinal experimenta cambios notables. Estos cambios afectan su composición y diversidad, especialmente con la edad (Figura 1). Un ejemplo es la disminución del probiótico *Bifidobacterium* con el paso del tiempo, lo que podría influir negativamente en nuestra salud y aumentar el riesgo de fragilidad en la vejez. Investigaciones recientes han resaltado la importancia de mantener una microbiota diversa, ya que esto no solo beneficia la salud física en la vejez, sino también la salud cerebral a lo largo de la vida (11).

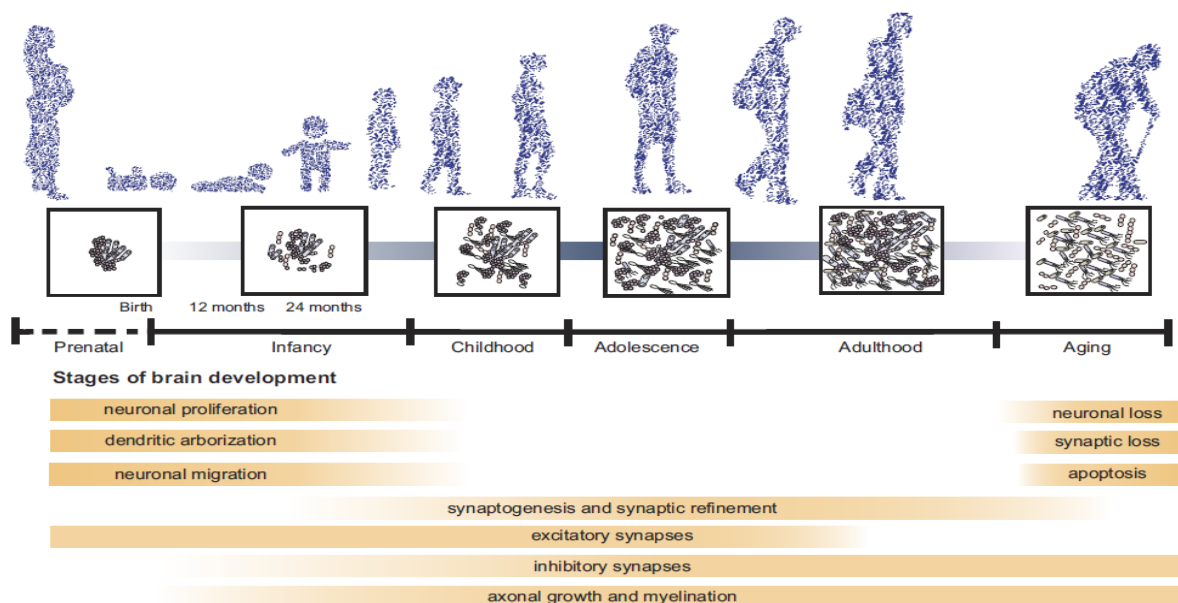


Figura 1. Gráfico cronológico que indica cambios en la diversidad de la microbiota a lo largo de la vida acompañada de cambios típicos en el desarrollo neuronal. La profundidad de la barra azul indica el período de tiempo durante el cual los procesos indicados son mayores (12).

Estrategias farmacológicas en el tratamiento del deterioro cognitivo leve (DCL)

Actualmente, los inhibidores de la colinesterasa, como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, son los principales fármacos utilizados para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estos medicamentos actúan aumentando los niveles de acetilcolina en el cerebro, un neurotransmisor clave en los procesos cognitivos. Sin embargo, su eficacia en el tratamiento del DCL es limitada y no previene la progresión hacia la demencia (13).

Según el estudio de Zhang et al. (14) encontró que estos medicamentos pueden mejorar temporalmente algunos aspectos de la cognición en los pacientes con DCL, pero no presentan efectos a largo plazo ni previenen la progresión hacia la demencia. En este sentido, la utilización de inhibidores de la colinesterasa en el tratamiento del DCL se enfrenta a una limitación significativa. Aunque estos fármacos ofrecen una mejora transitoria, no han demostrado ser efectivos en detener el deterioro cognitivo ni en frenar la progresión hacia el Alzheimer.

Además, los efectos secundarios comunes de estos fármacos, tales como náuseas, diarrea, insomnio y mareos, pueden afectar la adherencia al tratamiento. Esto ha llevado a una baja persistencia de los pacientes en el tratamiento, lo que a su vez disminuye su efectividad a largo plazo. Según el estudio de Sicras-Mainar et al. (15) La duración media del tratamiento con donepezilo fue significativamente mayor en comparación con otros fármacos antidemencia, lo que podría indicar una preferencia por este medicamento a pesar de los efectos secundarios.

Dada esta situación, es fundamental considerar alternativas y estrategias complementarias que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes con DCL sin los inconvenientes de los efectos secundarios. La búsqueda de tratamientos no farmacológicos y el fomento de intervenciones en las etapas tempranas del deterioro cognitivo es crucial para prevenir la progresión a formas más graves de demencia, como la enfermedad de Alzheimer.

Estrategias coadyuvantes: probióticos y el papel de *Bifidobacterium breve*

En la búsqueda de tratamientos coadyuvantes para mejorar la salud cognitiva, los probióticos han ganado atención por sus efectos beneficiosos no solo sobre la salud gastrointestinal, sino también sobre el sistema inmunológico, el metabolismo y la función cerebral. Según la definición de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), los probióticos son "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (16).

Entre las especies más estudiadas se encuentran las del género *Bifidobacterium*. Este trabajo se enfoca específicamente en *Bifidobacterium breve*, una especie comúnmente encontrada en la microbiota humana, especialmente en los intestinos de los bebés amamantados. La cepa analizada es *Bifidobacterium breve* A1, también registrada como MCC1274 y desarrollada por Morinaga Milk Industry (17). Ambas denominaciones hacen referencia a la misma cepa probiótica, ampliamente investigada por su posible efecto neuroprotector. *B. breve* se localiza principalmente en el intestino grueso, donde desempeña un papel esencial en el mantenimiento de un equilibrio intestinal saludable. Además de su presencia en los intestinos, esta bacteria también puede aislarse de otros entornos, como alimentos fermentados y los intestinos de animales (18). *B. breve* es una bacteria grampositiva, anaeróbica, inmóvil y de forma bastón, que no forma esporas (19).

Se ha destacado por su capacidad para fermentar carbohidratos, especialmente oligosacáridos y fibras dietéticas, lo que resulta en la producción de ácido láctico y ácido acético. Estos metabolitos contribuyen a reducir el pH intestinal, creando un ambiente que favorece la inhibición de bacterias patógenas (20).

La especie ha sido objeto de numerosas investigaciones por sus propiedades probióticas, especialmente en lo relacionado con la función cognitiva y la salud intestinal. Los estudios sugieren que *B. breve* podría ofrecer beneficios significativos para personas con deterioro cognitivo leve (DCL). Gracias a sus características particulares, este probiótico ha demostrado ser eficaz en la protección contra la atrofia cerebral y en la mejora de la memoria (21–24).

Este efecto parece estar relacionado con la capacidad general de diversos probióticos para influir en el eje intestino-cerebro, favoreciendo la producción de neurotransmisores y modulando las interacciones con el sistema inmunológico.

Según Zhu et al. *Bifidobacterium breve* puede modular la neuroinflamación, reducir el estrés oxidativo y mejorar el rendimiento cognitivo en modelos animales de deterioro cognitivo y Alzheimer. Estos efectos se atribuyen, en parte, a la producción de ácidos grasos de cadena

corta (AGCC), como el acetato y el butirato, que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer una acción neuroprotectora directa (25).

El papel de la dieta en la salud cognitiva

A lo largo de los años, una serie de investigaciones ha subrayado la importancia de una alimentación adecuada para la preservación de la salud cerebral. Además de ser esencial para el bienestar general, la dieta juega un rol crucial en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo demencias como el Alzheimer. Diversos estudios (26) han mostrado que los hábitos alimenticios tienen un impacto significativo en la función cognitiva y pueden ser determinantes en la prevención del deterioro cognitivo, particularmente en las etapas tempranas como el deterioro cognitivo leve (DCL).

Por el contrario, estudios en humanos y modelos animales han encontrado que una ingesta elevada de grasas y azúcares se asocia con déficits cognitivos, especialmente en la memoria y el daño en áreas clave como el hipocampo (27).

Es recomendable mantener una proporción adecuada de ácidos grasos omega-6: omega-3 (5:1) y añadir antioxidantes esenciales como las vitaminas C, E y A, zinc, selenio, luteína y zeaxantina. Estos nutrientes se han vinculado con una mejora en la memoria y una disminución del riesgo de deterioro cognitivo (28).

Además, el consumo de polifenoles, sobre todo flavonoides, contribuye significativamente a la prevención del deterioro cognitivo relacionado con la edad y favorece la mejora de diversas funciones cognitivas (29).

Para promover una buena salud cerebral, se aconseja una dieta equilibrada, rica en frutas, verduras y proteínas saludables. Este tipo de alimentación se ha relacionado con niveles más bajos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6). En cambio, una dieta deficiente puede aumentar la inflamación y el riesgo de trastornos neurológicos (30).

Eje intestino-microbiota--cerebro

El eje intestino-cerebro constituye un sistema de comunicación recíproca entre el sistema nervioso central (SNC) y el tracto gastrointestinal. En este contexto, la microbiota intestinal desempeña un papel crucial como modulador de funciones neurológicas, inmunológicas y metabólicas (31). Esta interacción se establece a través de vías diversas —neural, endocrina e inmunitaria— mediante las cuales se intercambian señales que repercuten en el comportamiento, la cognición, el estado anímico y las respuestas fisiológicas frente al estrés (32).

Estos mecanismos de señalización están ilustrados en la **Figura 2**, donde se representan las principales vías implicadas en la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro.

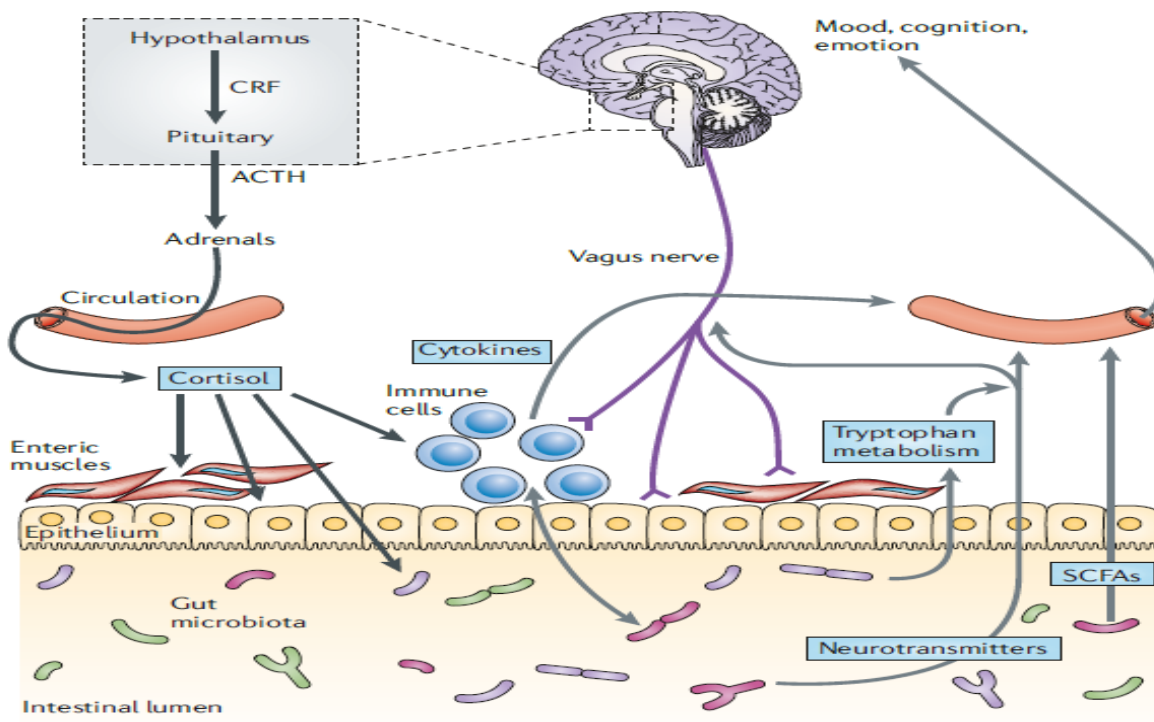


Figura 2. La comunicación entre el intestino y el cerebro tiene lugar a través de múltiples canales: nervio vago, citoquinas, cortisol, ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) o del metabolismo del triptófano (33).

Entre los mecanismos más destacados se encuentra la vía neural, donde el nervio vago actúa como enlace directo entre el intestino y estructuras cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Esta conexión permite que estímulos periféricos, incluidos los derivados de la microbiota, influyan en funciones como la memoria o la regulación emocional. Especies como *Bifidobacterium* han mostrado capacidad para estimular la síntesis de neurotransmisores como el GABA, modulando la actividad inhibitoria en el cerebro (31).

Por otra parte, a través de la vía circulatoria, se transportan compuestos como la serotonina, la dopamina o los ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Aproximadamente el 90 % de la serotonina corporal se sintetiza en el intestino a partir del triptófano. Aunque esta molécula no cruza la barrera hematoencefálica, su precursor, la quinurenina, sí lo hace, permitiendo una influencia indirecta sobre el sistema nervioso central. Alteraciones en esta ruta han sido vinculadas a desequilibrios del estado de ánimo y deterioro cognitivo (32).

En cuanto al sistema inmunológico, el intestino alberga la mayor concentración de tejido linfóide del cuerpo. Cuando se produce un desequilibrio microbiano (disbiosis), puede aumentar la permeabilidad intestinal, favoreciendo el paso de endotoxinas como el lipopolisacárido (LPS) al torrente sanguíneo. Esta situación desencadena inflamación sistémica y neuroinflamación, lo que constituye un factor de riesgo para el deterioro cognitivo leve (DCL) y diversas enfermedades neurodegenerativas (34).

Adicionalmente, metabolitos como el butirato —perteneciente a los AGCC— tienen propiedades neuroprotectoras. Entre sus efectos destaca la regulación de la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esencial para la plasticidad sináptica y los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria (34).

En conjunto, todos estos mecanismos subrayan el papel relevante que desempeña la microbiota intestinal en la función cerebral. Estas evidencias apoyan la hipótesis de que la modulación de la microbiota mediante probióticos específicos, como *Bifidobacterium breve* A1 (MCC 1274) podría representar una vía terapéutica prometedora en etapas tempranas del deterioro cognitivo.

Este trabajo se enfocará en analizar los efectos de *Bifidobacterium breve* A1(MCC 1274) en la mejora de las funciones cognitivas, particularmente en individuos con DCL, a través de una revisión crítica de la literatura científica disponible.



OBJETIVOS

Este trabajo tiene como objetivo principal analizar la eficacia del probiótico *Bifidobacterium breve* A1 (MCC 1274) en adultos mayores con deterioro cognitivo leve (DCL).

De forma específica, se busca:

- Evaluar su efecto sobre funciones cognitivas como la memoria, la orientación y la atención.
- Observar su impacto en función del nivel cognitivo basal.
- Valorar su seguridad y posibles beneficios adicionales sobre la microbiota y la atrofia cerebral.
- Revisar críticamente la calidad metodológica de los estudios clínicos disponibles.



METODOLOGÍA

La metodología de este trabajo se ha basado en una búsqueda bibliográfica, realizada en las principales bases de datos biomédicas. En concreto, se llevó a cabo en MEDLINE a través de su buscador PubMed, y se completó con búsquedas en Scopus y Embase.

Para definir la estrategia de búsqueda se empleó el modelo PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*), ampliamente utilizado en investigación para formular preguntas clínicas y orientar la localización de la evidencia científica. Los componentes de PICO en esta revisión fueron los siguientes:

- **Paciente:** ancianos .
- **Intervención:** administración de *Bifidobacterium*.
- **Resultado:** función cognitiva.

A partir de estos elementos se identificaron los términos adecuados en el tesoro DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y sus equivalentes en Medical Subject Headings (MeSH), utilizando la opción de búsqueda “permutado” para obtener los descriptores oficiales en inglés. Estos términos se combinaron mediante operadores booleanos (AND y OR) para construir las ecuaciones de búsqueda en las distintas bases de datos.

En PubMed, Scopus y Embase se aplicaron filtros para limitar los resultados a **ensayos clínicos realizados en seres humanos**, publicados en **inglés o español**.

Tabla 1: Descriptores utilizados para la obtención de resultados en las diferentes bases de datos.

Términos	Descriptores DeCs
Disfunción cognitiva	Cognitive Dysfunction
Deterioro cognitivo leve	Mild Cognitive Impairment
Bifidobacterium	Bifidobacterium
Bifidobacterium breve	Bifidobacterium breve

Con el fin de aumentar la sensibilidad de la estrategia de búsqueda y asegurar la inclusión de estudios específicos centrados en la especie objetivo, se añadió el descriptor “***Bifidobacterium breve***”. Esta decisión se basó en la necesidad de identificar publicaciones que evaluaran los efectos concretos de esta especie probiótica sobre el deterioro cognitivo leve, dado que algunos autores han publicado investigaciones relevantes utilizando específicamente esta cepa como intervención principal.

A continuación, se procedió a la búsqueda en las diferentes bases de datos con las ecuaciones de búsqueda y filtros mostradas en la Tabla 2 :

Base de datos	Ecuación y filtros
Medline	(((("Cognitive Dysfunction"[Mesh]) OR (Cognitive Dysfunction[Title/Abstract])) OR (Mild Cognitive Impairment, [Title/Abstract])) OR (Mental Deterioration [Title/Abstract])) AND ((Bifidobacterium[Title/Abstract]) OR ("Bifidobacterium breve"[Mesh])) Filtros: Ensayo clínico, humanos, inglés, español
Embase	('cognitive dysfunction'/exp OR 'cognitive dysfunction':ab,ti OR 'mild cognitive impairment':ab,ti OR 'mental deterioration':ab,ti) AND ('bifidobacterium breve'/exp OR 'bifidobacterium breve':ab,ti OR 'bifidobacterium':ab,ti) Filtros: Ensayo clínico ,humanos, inglés, español
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (cognitive dysfunction) OR TITLE-ABS-KEY (mild cognitive impairment) OR TITLE-ABS-KEY (mental deterioration) AND TITLE-ABS-KEY (bifidobacterium) OR TITLE-ABS-KEY (bifidobacterium breve)) Filtros: artículo ,humanos, inglés, español

Tabla 2: Tabla de ecuaciones de búsqueda y filtros.

Selección de los artículos:

Tras llevar a cabo la búsqueda en diversas bases de datos, se identificaron un total de 554 artículos. De estos, se seleccionaron 4 que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos para esta revisión. La selección de los artículos se realizó siguiendo los siguientes **criterios de inclusión y criterios de exclusión**:

Criterios de inclusión:

- Ser estudios originales publicados en revistas científicas con revisión por pares.
- Tener un objetivo alineado con el propósito de esta investigación, es decir, evaluar la eficacia terapéutica del probiótico *Bifidobacterium* en pacientes diagnosticados con

deterioro cognitivo leve (DCL).

Criterios de exclusión:

- Estudios realizados en modelos animales (ratones) o que incluyan tanto humanos como animales.
- Artículos redactados en un idioma distinto al inglés o al español.

Finalmente, se evaluó la calidad metodológica de los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión utilizando la escala de Jadad (35), una herramienta que puntúa el diseño del estudio en función de criterios clave como la aleatorización, el enmascaramiento (cegamiento) y la deserción de participantes. Esta escala otorga una puntuación máxima de 5 puntos, siendo los ensayos con una puntuación igual o superior a 3 considerados de alta calidad metodológica.

La escala evalúa los siguientes aspectos:

1. ¿Se describe el estudio como aleatorizado?
2. ¿Se detalla y es adecuado el método de aleatorización?
3. ¿El método de aleatorización es inapropiado?
4. ¿Se describe el estudio como doble ciego?
5. ¿Se detalla y es adecuado el enmascaramiento?
6. ¿El método de enmascaramiento es inapropiado?
7. ¿Se explican las pérdidas de seguimiento y abandonos?

En esta escala, las preguntas 1, 2, 4, 5 y 7 otorgan un punto si la respuesta es afirmativa, mientras que no suman puntuación si la respuesta es negativa. Por otro lado, las preguntas 3 y 6 funcionan de forma inversa: no suman puntos si la respuesta es afirmativa, pero restan un punto si la respuesta es negativa. La puntuación total posible oscila entre 0 y 5 puntos, siendo los valores más altos indicativos de mayor rigor metodológico y menor riesgo de sesgo en el ensayo clínico.

Resultados

Tras realizar la búsqueda con los descriptores escogidos, se encontraron 72 artículos en MEDLINE, 252 en Embase y 230 en Scopus. Una vez aplicados los filtros y los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente, se obtuvieron 13 artículos. A continuación, se procedió a la lectura del título, resumen y texto completo, se obtuvieron 4 artículos para realizar esta revisión bibliográfica.

El proceso de selección de registros se ha realizado conforme al siguiente diagrama:

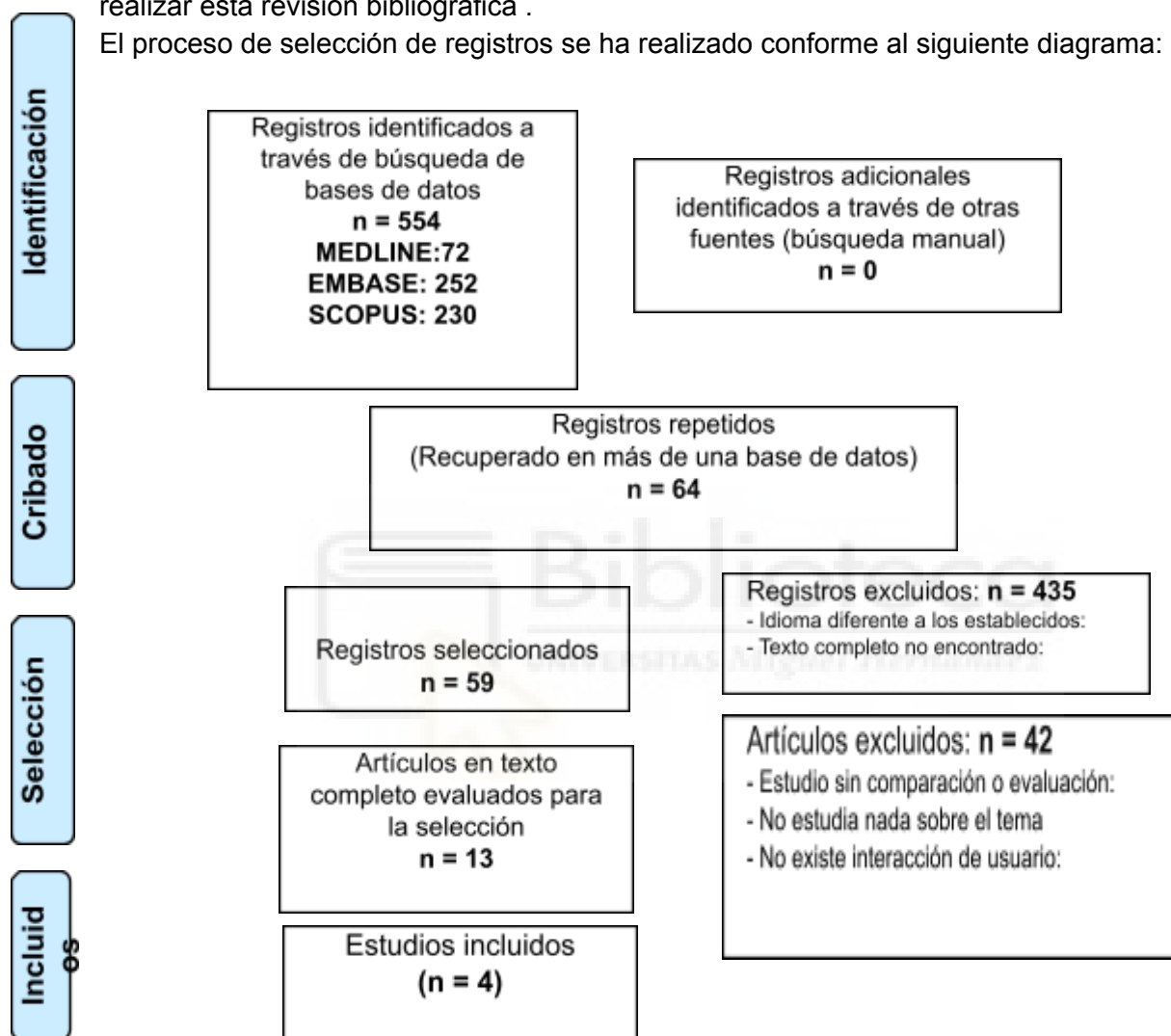


Figura 3. Identificación y selección de estudios según Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA statement) (36).

Según se observa en la Tabla correspondiente, todos los estudios incluidos fueron realizados en Japón, lo que proporciona una relativa homogeneidad geográfica en la evidencia analizada (21–24). Las fechas de publicación son recientes, comprendidas entre los años 2019 y 2022. Dos de los ensayos se publicaron en 2019 (21,22), uno en 2020 (24) y el más reciente en 2022 (23).

Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos realizados en humanos, con diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, excepto uno de ellos, que corresponde

a un estudio abierto, no controlado (22). Esta distribución permite contrastar los resultados bajo diferentes metodologías, destacando la consistencia de los efectos observados a pesar del diseño exploratorio en uno de los casos

Métodos empleados en los estudios

Los cuatro estudios seleccionados evaluaron el efecto de *Bifidobacterium breve* A1 en la función cognitiva utilizando pruebas validadas y complementarias:

- **Mini-Mental State Examination (MMSE):** empleada en los tres estudios (22-24) para valorar el estado cognitivo global.
- **Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS):** empleada en los estudios (21,24) para analizar memoria, atención, lenguaje y funciones visuoespaciales.
- **Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale, versión japonesa (ADAS-Jcog):** empleada en el estudio (23) para medir deterioro cognitivo en múltiples dominios.
- **Japanese version of the Mild Cognitive Impairment Screen (jMCIS):** empleada en el estudio (24) para la detección precoz de DCL, especialmente memoria y orientación.
- **Digit Symbol Substitution Test (DSST):** empleada en el estudio (22) para evaluar velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.

La combinación de pruebas permitió valorar tanto funciones cognitivas generales como aspectos específicos relacionados con el deterioro cognitivo leve.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Se evaluó la calidad de los cuatro ensayos clínicos seleccionados mediante la escala de Jadad, que considera la aleatorización, el enmascaramiento (doble ciego) y la descripción de abandonos o retiradas. Los resultados se resumen en el siguiente cuadro:

Estudio	Aleatorización (0-2)	Doble ciego (0-2)	Retiradas descritas (0-1)	Puntuación total (0-5)
1-Estudio de Xiao et al. (24)	2	2	1	5
2- Estudio de Asaoka et al. (23)	2	2	1	5

3- Estudio de Kobayashi et al. (22)	0	0	1	1
4- Estudio de Kobayashi et al. (21)	2	2	1	5

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos según la escala de Jadad.

En este trabajo, tres de los ensayos incluidos (21,23,24) alcanzaron la puntuación máxima (5/5) en la escala de Jadad, lo que refleja su alta calidad metodológica. Estos estudios destacaron por su correcta aleatorización, el uso de doble ciego y la descripción de abandonos. En cambio, el estudio abierto (estudio 3) obtuvo una puntuación de 1/5, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar sus resultados y al valorar el conjunto de la evidencia incluida en el trabajo.

Autor, año	Tipo de estudio	País	Participantes/Edad	Intervención realizada	Periodo	Resultados obtenidos
Kobayashi (2019)	Estudio abierto	Japón	27 adultos mayores con DCL, edad media 85 años	Suplementación diaria con <i>Bifidobacterium breve</i> A1 (2×10^{10} UFC), 2 cápsulas al día	24 semanas	Mejoras en las puntuaciones del MMSE (atención, orientación, memoria, registro, cálculo, lenguaje).
Kobayashi (2019)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Japón	117 adultos mayores con quejas de memoria, edad: 50-80 años	Suplementación diaria con <i>Bifidobacterium breve</i> A1 (2×10^{10} UFC), 2 cápsulas al día	12 semanas	No hubo diferencias significativas en los test neuropsicológicos, pero mejoras en "memoria inmediata" y "puntuación total del MMSE" en sujetos con puntuaciones iniciales bajas.

Xiao (2020)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Japón	80 adultos mayores con DCL, edad: 50-79 años	Suplementación diaria con <i>Bifidobacterium breve</i> A1 (2×10^{11} UFC), 1 cápsula al día	16 semanas	Mejoras significativas en la puntuación total de RBANS, especialmente en memoria inmediata, memoria diferida y habilidades visuoespaciales/construictivas.
Asaoka (2022)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Japón	130 pacientes con sospecha de DCL, edad: 65-88 años	Suplementación diaria con <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 (2×10^{10} UFC), 1 cápsula al día	24 semanas	Mejora significativa en la subescala de "orientación" del ADAS-Jcog, sin cambios en la microbiota intestinal ni diferencias significativas en MMSE.

Tabla 4: Tabla con las características principales de los artículos seleccionados.

La población de estudio de los ensayos clínicos analizados en esta revisión estuvo compuesta exclusivamente por adultos mayores con deterioro cognitivo leve (DCL), con edades comprendidas entre los 50 y los 89 años. En todos los estudios, los participantes eran japoneses, y en algunos casos se incluyeron sujetos con quejas subjetivas de memoria o sospecha clínica de DCL sin confirmación mediante biomarcadores.

Para la evaluación de la función cognitiva se emplearon diversas herramientas validadas. El MMSE fue la prueba más utilizada, apareciendo en tres estudios (21–23). El RBANS se aplicó en dos estudios (21,24), permitiendo una evaluación más específica de dominios como la memoria, el lenguaje, la atención y la función visuoespacial. También se utilizaron otras pruebas más puntuales como el ADAS-Jcog (23), el DSST (22) y el jMCIS (24).

En cuanto al análisis de biomarcadores y parámetros adicionales, uno de los estudios incorporó el uso de neuroimagen mediante VSRAD, junto con el análisis de la microbiota intestinal (23). Además, en dos estudios se evaluaron variables emocionales y digestivas, como el estado de ánimo (POMS2) y la sintomatología gastrointestinal (GSRS) (22,24), lo que permitió ampliar el enfoque más allá de las funciones cognitivas.

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión presentaron una duración variable, comprendida entre 12 y 24 semanas, siendo el periodo de 24 semanas el más frecuente, presente en dos estudios (22,23). Solo un ensayo tuvo una duración de 12 semanas (21), y otro se extendió durante 16 semanas (24). Esta diversidad en la duración permite observar

los efectos del probiótico *Bifidobacterium breve* A1 tanto a corto como a medio plazo, manteniendo una aceptable adherencia al tratamiento

En cuanto al tamaño muestral, tres de los cuatro estudios fueron ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con un número de participantes que osciló entre 80 y 130 sujetos (21,23,24). El ensayo con mayor muestra fue el de Asaoka et al. (23), con 130 pacientes. Por su parte, el estudio de Xiao et al. (24) incluyó 80 sujetos, y el de Kobayashi et al. (21), 117 participantes.

En contraste, solo uno de los estudios presentó un diseño abierto y no controlado, con una muestra más reducida de 27 adultos mayores. Se trata del primer ensayo publicado por Kobayashi et al. (22), que aunque limitado metodológicamente, aporta datos preliminares relevantes sobre tolerancia y posibles beneficios de *B. breve* A1.

Esta heterogeneidad en la duración del tratamiento y en el número de participantes refleja tanto la evolución progresiva del campo como la diversidad metodológica actual en el estudio de *Bifidobacterium breve* A1 frente al deterioro cognitivo leve.

Las intervenciones en los ensayos clínicos analizados consistieron en la administración oral del probiótico *Bifidobacterium breve* A1, con una dosis diaria de 2×10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) en todos los estudios (21–24). Esta homogeneidad en la cantidad administrada facilita la comparación entre ensayos y refuerza la validez de los resultados.

En los estudios de Kobayashi et al. (21,22), se administraron dos cápsulas al día, cada una con 1×10^{10} UFC, durante 12 y 24 semanas respectivamente. El estudio de Xiao et al. (24) también empleó cápsulas con la misma dosificación. Por su parte, el ensayo de Asaoka et al. (23) utilizó una formulación en sobres de polvo liofilizado, disueltos en agua, con 2×10^{10} UFC por toma diaria.

En todos los casos, el tratamiento fue administrado diariamente durante todo el periodo de intervención, sin interrupciones ni reducciones de dosis. Esta estandarización en la posología permite atribuir los efectos observados directamente a *B. breve* A1 en su forma purificada, sin interferencias de matrices alimentarias (21–24).

Con base en estos criterios de intervención, se presentan a continuación los resultados de cada ensayo.

Kobayashi et al. (22) llevaron a cabo un estudio clínico abierto, no controlado, durante 24 semanas con 27 adultos mayores con deterioro cognitivo leve. La suplementación diaria con *B. breve* A1 (2×10^{10} UFC) resultó en un incremento medio significativo en la puntuación de MMSE (+1,7 puntos; $p < 0,01$), mejoría en la velocidad de procesamiento evaluada por DSST, disminución significativa en síntomas gastrointestinales (GSRS) y mejoras en el estado de ánimo (POMS). Los autores concluyeron que esta cepa podría tener beneficios cognitivos preliminares, pero subrayaron la necesidad de ensayos controlados.

En un **segundo ensayo**, **Kobayashi et al. (21)** realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 121 sujetos (117 completaron el estudio) con quejas de memoria. Tras 12 semanas, no se observaron diferencias significativas entre grupos en

RBANS o MMSE en la población general. Sin embargo, en un análisis estratificado, los participantes con puntuaciones bajas en RBANS al inicio mostraron diferencias significativas en la memoria inmediata y en puntuación total de MMSE a favor del grupo probiótico, sin efectos adversos clínicos.

Xiao et al. (24) realizaron un ensayo doble ciego con 80 adultos mayores con deterioro cognitivo leve durante 16 semanas. Encontraron un aumento promedio de +11,3 puntos en RBANS total en el grupo de intervención ($p < 0,0001$), con mejoras altamente significativas en memoria inmediata, memoria diferida y capacidades visuoespaciales/constructivas. No se alcanzó significación en lenguaje ($p = 0,064$) ni atención ($p = 0,74$). La consistencia entre análisis ITT y PP confirma la robustez del efecto, y se observó una tendencia positiva en el test jMCIS.

Finalmente, **Asaoka et al.** (23) llevaron a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego, con 130 participantes mayores (65–88 años) durante 24 semanas. En comparación con placebo, el grupo de intervención mostró mejoras en subescalas de ADAS-Jcog (en particular “orientación”) y en ciertos ítems del MMSE (especialmente en aquellos con puntuaciones iniciales más bajas). Además, mediante resonancia magnética y análisis VSRAD, se evidenció que el suplemento suprimió la progresión de la atrofia cerebral en regiones del lóbulo temporal medial y el hipocampo, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector. La composición de la microbiota fecal no cambió significativamente.

En conjunto, estos resultados respaldan el potencial de B. breve A1 como intervención preventiva en DCL, aunque se requieren más estudios con mayor tamaño muestral y diversidad poblacional.

DISCUSIÓN

Es importante señalar que el número de ensayos clínicos disponibles sobre *Bifidobacterium breve* en DCL sigue siendo limitado, con una literatura científica en expansión. Este trabajo ha analizado principalmente cuatro estudios clave, que son los más relevantes hasta la fecha. A pesar de la existencia de numerosos estudios preclínicos, los ensayos clínicos en humanos continúan siendo limitados y están en desarrollo.

A pesar de esta limitación, los resultados obtenidos hasta ahora son prometedores. Se han documentado mejoras en diversos dominios cognitivos, en particular la memoria inmediata y diferida y el lenguaje, con un efecto más evidente en sujetos con menor rendimiento cognitivo al inicio. Además, todos los estudios revisados coinciden en la buena tolerancia y la ausencia de efectos adversos relevantes asociados al consumo del probiótico.

Un elemento clave que podría estar en la base de estos efectos es la relación entre el DCL y el estado de la microbiota intestinal. En el estudio de **Asaoka et al.**(23) por ejemplo, se observó que los individuos con peores puntuaciones en el MMSE presentaban una menor abundancia de *Bifidobacterium* y un aumento de géneros como *Prevotella*, *Clostridiaceae* y *Ruminococcaceae*. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que un desequilibrio microbiano podría estar implicado en la fisiopatología del DCL y que la administración de probióticos podría ayudar a restaurar ese equilibrio según lo sugiere **Liu et al.** (37) Además, en un estudio de **Matsumoto et al.**(38) se sugiere que la dieta podría desempeñar un papel modulador: poblaciones como la japonesa, con un mayor consumo de alimentos fermentados, muestran de forma natural una mayor presencia de *Bifidobacterium* en su microbiota, lo que podría influir en la respuesta a este tipo de intervenciones.

La investigación preclínica ha aportado datos adicionales que ayudan a comprender los posibles mecanismos de acción de *B. breve*. En estudios realizados en modelos animales, como el realizado por **Kobayashi et al.**(39), se ha demostrado que el acetato, un metabolito producido por *B. breve*, puede contribuir a la mejora de la función cognitiva y participar en la modulación de procesos inflamatorios y de la integridad de estructuras cerebrales como el lóbulo temporal medial. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en los ensayos principales de este trabajo, realizados en humanos, como los estudios de Asaoka et al. Xiao et al. y Kobayashi et al. los cuales también sugieren que *B. breve* tiene un impacto positivo en la función cognitiva, particularmente en la memoria y la preservación de estructuras cerebrales críticas para la cognición. Asimismo, el trabajo de **Kotani et al.**(40) destacó el efecto positivo de la combinación de ácidos grasos como DHA (*ácido docosahexaenoico*) y ARA (*ácido araquidónico*) en la memoria de personas con DCL, lo que sugiere que la dieta y los probióticos podrían tener un efecto sinérgico.

Otro aspecto de creciente interés es el posible impacto de *B. breve* sobre el bienestar emocional de los pacientes. El estudio de **Tian et al.**(41) señaló que este probiótico podría atenuar síntomas depresivos y ansiosos, lo cual resulta especialmente relevante si se considera que estos trastornos son frecuentes en el DCL y pueden contribuir a un mayor deterioro funcional. De manera similar, en el estudio de **Kobayashi et al.** (22) que hemos

analizado en este trabajo, se observó que *B. breve* A1 tuvo un impacto positivo en el bienestar emocional de los pacientes, con mejoras significativas en las subescalas de Ira-Hostilidad (AH) y Ansiedad-Tensión (TA). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que este probiótico puede tener efectos beneficiosos sobre el estado emocional en pacientes con DCL.

Finalmente, aunque no se incluyó entre los ensayos principales de este trabajo, el estudio de **Bernier et al.** (42) aporta una perspectiva complementaria. Este ensayo exploró la relación entre la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la mejora cognitiva tras la administración de *B. breve* A1, sugiriendo que el beneficio del probiótico podría estar parcialmente mediado por su efecto sobre el metabolismo glucémico y la inflamación. Aunque sus conclusiones son preliminares, abre una línea de investigación que merece ser explorada en futuros estudios.

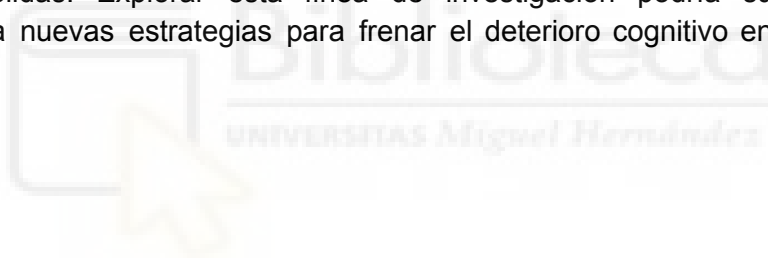
Limitaciones :

A pesar de estos datos alentadores, la evidencia disponible presenta limitaciones significativas. Los estudios en humanos son escasos, los tamaños muestrales son reducidos y los periodos de seguimiento demasiado cortos para evaluar los efectos a largo plazo. Además, los mecanismos biológicos implicados no se han estudiado de forma sistemática en humanos, lo que dificulta la comprensión de cómo actúa realmente el probiótico en el contexto del DCL.

Conclusión

Los estudios revisados en este trabajo refuerzan la idea de que la cepa *Bifidobacterium breve* A1 podría desempeñar un papel relevante en la protección de la función cognitiva en el deterioro cognitivo leve (DCL), gracias a su participación en la modulación del eje intestino-cerebro. Aunque sus mecanismos de acción no se han descrito con precisión, la evidencia disponible apunta a que este probiótico contribuye a mejorar dominios como la memoria y el lenguaje, y podría ayudar a frenar la progresión de la atrofia cerebral. Estos resultados sugieren que *B. breve* A1 es una opción práctica y segura que merece ser considerada como parte de un abordaje preventivo del DCL.

Sin embargo, la base científica actual sigue siendo limitada y es necesario seguir avanzando con ensayos clínicos más amplios, con diseños rigurosos y estandarizados, que permitan confirmar estos efectos y aclarar cómo actúa realmente el probiótico. Será fundamental establecer protocolos comunes respecto a las dosis, el tiempo de tratamiento y los métodos de evaluación, para que los resultados puedan compararse y ofrecer conclusiones sólidas. Explorar esta línea de investigación podría suponer un paso importante hacia nuevas estrategias para frenar el deterioro cognitivo en poblaciones en riesgo.



BIBLIOGRAFIA:

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. septiembre de 2004;256(3):183-94.
2. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5.^a ed., 2.^a reimp. Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana; 2016.
3. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 20 de julio de 2010;75(3):230-8.
4. Cancino M, Rehbein L. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Ter Psicológica*. diciembre de 2016;34(3):183-9.
5. El número de personas que padecen demencia se triplicará en los próximos 30 años [Internet]. [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>
6. González Martínez P, Oltra Cucarella J, Sitges Maciá E, Bonete López B. Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Rev Neurol*. 2021;72(08):288.
7. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020;11:604179.
8. 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.
9. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. agosto de 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44.
10. 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.
11. 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.
12. El eje intestino-cerebro | Escuela con cerebro [Internet]. [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: <https://escuelaconcerebro.wordpress.com/2024/01/11/el-eje-intestino-cerebro/>
13. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de septiembre de 2012;2012(9):CD009132.
14. Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q. Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. febrero de 2022;213:107134.

15. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J. Drug-cholinesterase-inhibitors persistence patterns in treated patients with dementia of Alzheimer type: retrospective comparative analysis of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Rev Neurol*. Invalid date;39(4):312-6.
16. Probiotics - International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) [Internet]. 2018 [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: <https://isappscience.org/for-scientists/resources/probiotics/>
17. Co MMI. Bifidobacterium breve A1 Improves Memory of Older Adults with Cognitive Dysfunction.
18. Sharma M, Wasan A, Sharma RK. Recent developments in probiotics: An emphasis on Bifidobacterium. *Food Biosci*. junio de 2021;41:100993.
19. Butta H, Sardana R, Vaishya R, Singh KN, Mendiratta L, Butta H, et al. Bifidobacterium: An Emerging Clinically Significant Metronidazole-resistant Anaerobe of Mixed Pyogenic Infections. *Cureus* [Internet]. 4 de abril de 2017 [citado 2 de julio de 2025];9(4). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/6439-bifidobacterium-an-emerging-clinically-significant-metronidazole-resistant-anaerobe-of-mixed-pyogenic-infections>
20. Pokusaeva K, Fitzgerald GF, van Sinderen D. Carbohydrate metabolism in Bifidobacteria. *Genes Nutr*. agosto de 2011;6(3):285-306.
21. Kobayashi Y, Kuhara T, Oki M, Xiao JZ. Effects of Bifidobacterium breve A1 on the cognitive function of older adults with memory complaints: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 28 de mayo de 2019;10(5):511-20.
22. 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*. 2019;6(1):70-5.
23. 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 JAD*. 2022;88(1):75-95.
24. 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 JAD*. 2020;77(1):139-47.
25. 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.
26. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 1 de noviembre de 2018;17(11):1006-15.
27. 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.
28. 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.
29. Clínic Barcelona [Internet]. [citado 2 de julio de 2025]. El consumo elevado de alimentos ricos en polifenoles típicos de la dieta mediterránea se asocia. Disponible en:

<https://www.clinicbarcelona.org/noticias/el-consumo-elevado-de-alimentos-ricos-en-polifenoles-tipicos-de-la-dieta-mediterranea-se-asocia-a-mejor-funcion-cognitiva>

30. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care*. febrero de 2017;40(2):181-7.
31. Impact of Gut Microbiome *Lactobacillus* spp. in Brain Function and its Medicament towards Alzheimer's Disease Pathogenesis [Internet]. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 2021 [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: <https://microbiologyjournal.org/impact-of-gut-microbiome-lactobacillus-spp-in-brain-function-and-its-medicament-towards-alzheimers-disease-pathogenesis/>
32. Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, An SSA, Kim SY, Hulme J. Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease. *Nutrients*. 14 de noviembre de 2018;10(11):1765.
33. El eje intestino-cerebro | Escuela con cerebro [Internet]. [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: <https://escuelaconcerebro.wordpress.com/2024/01/11/el-eje-intestino-cerebro/>
34. Gomez-Eguilaz M, Ramon-Trapero JL, Perez-Martinez L, Blanco JR. [The microbiota-gut-brain axis and its great projections]. *Rev Neurol*. 1 de febrero de 2019;68(3):111-7.
35. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1 de febrero de 1996;17(1):1-12.
36. 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. *J Clin Epidemiol*. octubre de 2009;62(10):e1-34.
37. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging Dis*. 11 de julio de 2022;13(4):1106-26.
38. Ejima R, Mishima R, Sen A, Yamaguchi K, Mitsuyama E, Kaneko H, et al. The Impact of Fermented Milk Products Containing *Bifidobacterium longum* BB536 on the Gut Environment: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. enero de 2024;16(21):3580.
39. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease | Scientific Reports [Internet]. [citado 2 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41598-017-13368-2?utm_source=chatgpt.com
40. 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*. octubre de 2006;56(2):159-64.
41. 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.
42. Bernier F, Ohno K, Katsumata N, Shimizu T, Xiao J. Association of Plasma Hemoglobin A1c with Improvement of Cognitive Functions by Probiotic *Bifidobacterium breve* Supplementation in Healthy Adults with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;81(2):493-7.

