

**UNIVERSITAT JAUME I - GRADO EN MEDICINA**



TRABAJO FIN DE GRADO

**EJE INTESTINO-CEREBRO EN LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: efecto de  
la suplementación sobre la Microbiota**

Revisión Sistemática

**Autora:** Jéssica Iranzo Alcázar

**Tutor:** Dr. Juan Vicente Sánchez Andrés

**Departamento:** Medicina

**Curso:** 2022/2023

# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
	2.1. Abstract	6
<b>3.</b>	<b>EXTENDED SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<b>10</b>
	4.1. ANTECEDENTES	10
	4.2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	18
	4.3. OBJETIVOS	19
<b>5.</b>	<b>METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>27</b>
	6.1. Estudios encontrados en la búsqueda	27
	6.2 Características de los estudios incluidos	29
	6.3 Síntesis de los resultados	30
	6.4 Riesgo de sesgo	35
	HERRAMIENTA COCHRANE	35
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>38</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>42</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>46</b>

## 1. ABREVIATURAS

- **EIC:** Eje intestino-cerebro
- **EC:** Ensayo clínico
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **GPC:** Guía de Práctica Clínica
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **5-HT:** Serotonina
- **A $\beta$ :** Amiloide- $\beta$
- **EA/AD:** Enfermedad de Alzheimer
- **NT:** Neurotransmisor
- **SNA:** Sistema Nervioso Autónomo
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SNE:** Sistema Nervioso entérico
- **FMT:** Trasplante de Microbiota Fecal
- **GABA:** Ácido gamma-aminobutírico
- **AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta
- **IL-1 $\beta$ :** Interleucina-1 beta
- **IL-10:** Interleucina-10
- **TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformante beta
- **HTA:** hipertensión arterial
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **Hypothalamus:** Hipotálamo
- **CRF:** factor liberador de corticotropina
- **ACTH:** Hormona adrenocorticotropa
- **Pituitary:** Glándula pituitaria
- **Adrenals:** glándulas Suprarrenales
- **Circulation:** Circulación
- **Cortisol:** Cortisol
- **Enteric muscles:** Músculos entéricos
- **Epithelium:** Epitelio
- **Gut microbiota:** Microbiota intestinal
- **Intestinal lumen:** Lumen intestinal
- **Neurotransmitters:** Neurotransmisores
- **Short-chain fatty acids (SCFAs):**  
Ácidos grasos de cadena corta (SCFA)
- **Immune cells:** Células inmunes
- **Cytokines:** Citoquinas/citocinas
- **Vagus nerve:** Nervio Vago
- **Tryptophan metabolism:** Metabolismo del triptófano
- **Mood, cognition, emotion:** Estado de ánimo, cognición, emoción
- **DCL:** Deterioro cognitivo leve
- **TDM:** trastorno depresivo mayor
- **ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
- **CFU:** Unidades formadoras de colonias
- **RBANS:** batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico
- **JMCIS:** Prueba de detección de deterioro cognitivo leve. Evaluación del estado neuropsicológico
- **MMSE:** Mini-mental state examination
- **TAC:** Tomografía axial Computarizada
- **BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro
- **UFC:** Unidad formadora de colonias

## 2. RESUMEN

**Introducción.** La investigación del eje microbiota-intestino-cerebro ha cobrado importancia en los últimos años debido a la posible influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Los estudios sugieren que los probióticos pueden tener un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y el estado de ánimo, así como mejorar diversas áreas relacionadas con la flexibilidad mental, concentración y memoria. A pesar de obtener resultados positivos, destacar que la suplementación con probióticos no ha mostrado mejoras significativas en el rendimiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer avanzada.

**Objetivo.** Analizar el papel del eje intestino-cerebro en la enfermedad de Alzheimer e investigar la relevancia clínica de la suplementación sobre la microbiota en este contexto.

**Metodología.** Se ha realizado una búsqueda estructurada a partir de las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane, de la cual se extrajeron 8 artículos primarios. Se seleccionaron los estudios que cumplían los criterios de inclusión y objetivos.

**Resultados.** Se encontraron un total de 8 estudios finales en la búsqueda bibliográfica. Estos estudios fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que investigaron el efecto de los probióticos en pacientes sanos o con enfermedad neurodegenerativa o psiquiátrica. Se utilizaron diferentes pruebas validadas para evaluar los resultados y, en 7 de los 8 estudios incluidos se observó una mejora en la función cognitiva. La evaluación del riesgo de sesgo realizada mediante las herramientas de Cochrane y SIGN indicó que ninguno de los estudios incluidos presentaba un alto riesgo de sesgo.

**Conclusiones.** La comunicación bidireccional entre la microbiota y el cerebro es un campo de investigación en constante evolución con importantes implicaciones. La modulación de la microbiota intestinal es una estrategia novedosa para mejorar la salud intestinal y prevenir enfermedades. Se necesitan más estudios para comprender completamente los mecanismos detrás de esta comunicación y su relación con diferentes trastornos neuropsiquiátricos.

**Palabras clave.** Microbiota, Eje intestino-cerebro, Alzheimer, probiótico.

## 2.1. Abstract

**Introduction.** Research on the microbiota-gut-brain axis has gained importance in recent years because of the possible influence of gut microbiota on disease development and progression. Studies suggest that probiotics may have a beneficial effect on cognitive function and mood as well as improve several areas related to mental flexibility, concentration, and memory. Despite these positive results, probiotic supplementation did not significantly improve cognitive performance in patients with advanced Alzheimer's disease.

**Objective.** To analyze the role of the gut-brain axis in Alzheimer's disease and to investigate the clinical relevance of microbiota supplementation in this context.

**Methodology.** A structured search was carried out using the PubMed, Scopus, and Cochrane databases, from which 8 primary articles were extracted. Studies that met the inclusion criteria were included in the meta-analysis.

**Results.** Eight final studies were found in the literature. These were randomized controlled trials (RCTs) that investigated the effects of probiotics in healthy patients or those with neurodegenerative or psychiatric diseases. Different validated tests were used to assess the results, and improvement in cognitive function was demonstrated in 7 of the 8 included studies. The risk of bias assessment, carried out with the Cochrane and SIGN tools, highlighted that none of the included studies presented a high risk of bias.

**Conclusions.** Two-way communication between the microbiota and brain is a constantly evolving field of research that has important implications for health. Modulation of the intestinal microbiota is an important strategy for improving intestinal health and preventing diseases, such as Alzheimer's disease. Further studies are needed to fully understand the mechanisms underlying this communication and its relationship with various neuropsychiatric disorders.

**Keywords.** Microbiota, Gut-brain axis, Alzheimer, probiotic.

### **3. EXTENDED SUMMARY**

#### **Objective**

To investigate the relationship between the gut-brain axis, gut dysbiosis and neuropsychiatric diseases, specifically Alzheimer's disease. To analyze the role of gut microbiota in the pathogenesis of the disease and explore possible therapeutic strategies based on probiotic supplementation to prevent or treat the disease.

#### **Summary**

The microbiota-gut-brain axis is a complex bidirectional communication system between the gut microbiota and the central nervous system. In recent years, the role of this axis in the pathogenesis of Alzheimer's disease, a chronic and progressive neurodegenerative disease affecting millions of people worldwide, has been investigated. There is growing evidence that gut dysbiosis, that is, an imbalance in the composition of the microbiota, may contribute to the development of Alzheimer's disease. Several studies have found that probiotics may have positive effects on cognitive and mental function in different populations and age groups. In addition, they also suggested that manipulation of the microbiota may have beneficial effects on mood, anxiety, and depression, highlighting the potential use of probiotics in the field of neuropsychiatric health. Although many of the underlying mechanisms of this interaction are still unknown, the microbiota-gut-brain axis represents a novel and interesting field of research for the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

**Justification.** It is based on growing evidence of the influence of the gut microbiota on brain health. Gut dysbiosis and chronic inflammation are common features in patients with Alzheimer's disease. In addition, changes in the composition of intestinal microbiota can influence the pathogenesis of Alzheimer's disease. Therefore, the study of this axis may help better understand the pathogenesis of Alzheimer's disease and provide new therapeutic strategies.

**Background.** They return to initial studies that showed the presence of beta-amyloid protein deposits in the intestinal wall of patients with Alzheimer's disease, suggesting a possible

relationship between the intestinal microbiota and brain pathology. Since then, several studies have demonstrated the influence of the gut microbiota on brain function.

## **Material and Methods**

Regarding the methodology used, a bibliographic search was carried out in PubMed, Scopus and Cochrane. The MESH terms used for the search equations were "Microbiota", "Gut-brain axis", "Alzheimer's disease, and "Probiotic". The following inclusion and exclusion criteria were applied to perform the search according to the objectives of the study:

### **Inclusion criteria:**

- Articles published in the last 10 years. From 2013 to 2023
- Study design: Clinical trials and randomized controlled trials (RCTs)
- Complete and original article text
- Publication language: English or Spanish
- Studies conducted in adults (>18 years)
- Studies in healthy populations or whose main pathologies are neurological and psychiatric diseases
- Performed on human subjects

### **Exclusion criteria:**

- Articles published before 2013
- Studies were carried out on minors (<18 years) or pregnant women.
- Case-control studies, case-series studies, and cross-sectional studies.
- incomplete studies
- Studies in non-human subjects
- Systematic reviews, meta-analyses, opinion articles, conferences, letters to the editor, articles in the pre-print phase, books and documents.

Finally, after the generalized reading of the titles, abstracts, and full text, 8 final articles were selected.

**Results.** Eight final studies were found in the literature. These were randomized controlled trials (RCTs) that investigated the effects of probiotics in healthy patients or those with neurodegenerative or psychiatric diseases. Different validated tests were used to assess the results, and improvement in cognitive function was demonstrated in 7 of the 8 included studies. The risk of bias assessment, carried out with the Cochrane and SIGN tools, highlighted that none of the included studies presented a high risk of bias.

### **Discussion and Conclusions.**

Scientific studies conducted in humans have provided evidence to support the benefits of probiotics at multiple health levels. It has been discovered that there is a tight connection between the gut and brain that plays a pivotal role in the pathophysiology of probiotics.

Although studies have shown unsatisfactory results regarding the use of probiotics in advanced stages of Alzheimer's disease, there is a growing consensus on the benefits that they can provide in the early stages of the disease.

However, it is important to consider the limitations of the current research and the need for further studies to better understand the mechanism of action and optimize the use of probiotics. In addition, it is important to consider the environmental, cultural, and lifestyle factors that influence gut microbiota composition when designing probiotic-based therapeutic strategies.

## 4. INTRODUCCIÓN.

### 4.1. ANTECEDENTES

#### 4.1.1. MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que habitan en nuestro intestino y que desempeñan un papel importante en nuestra salud. La composición de la microbiota puede influir en diversas funciones del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central. Existe una creciente evidencia de que una disbiosis intestinal, es decir, un desequilibrio en la composición de la microbiota, puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer [5-29-30-31].

Se compone de una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos y arqueas. Entre ellas, las bacterias son los microorganismos más abundantes y estudiados en la microbiota intestinal. Actualmente, se estima que el número de bacterias en el intestino humano oscila entre  $10^{13}$  y  $10^{14}$ , lo que supera en diez veces el número de células humanas en el cuerpo [4].

La composición de la microbiota intestinal varía de persona a persona y se ve influenciada por factores como la edad, dieta, estilo de vida, uso de los antibióticos y la presencia de enfermedades. Los géneros bacterianos más comunes en la microbiota intestinal humana son Bacteroides, Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria y Verrucomicrobia [7-35].

Asimismo, se ha demostrado que la composición de la microbiota intestinal se puede modificar mediante la alimentación. Por ejemplo, el consumo de alimentos ricos en fibra, como frutas y verduras, puede aumentar la abundancia de ciertas bacterias beneficiosas en el intestino, como Bifidobacterium y Lactobacillus [8-32].

La microbiota intestinal tiene múltiples funciones en el organismo humano. Entre las principales se encuentran:

- Fermentación de carbohidratos no digeribles: la microbiota intestinal fermenta los carbohidratos no digeribles que llegan al colon, produciendo ácidos grasos de cadena

corta que son utilizados como fuente de energía por las células epiteliales del colon y otros tejidos del cuerpo [9].

- Síntesis de vitaminas y otros compuestos: la microbiota intestinal es capaz de sintetizar algunas vitaminas del complejo B y la vitamina K. También sintetiza ácido butírico, un ácido graso de cadena corta que puede mejorar la función de barrera intestinal y reducir la inflamación [9].
- Estimulación del sistema inmune: la microbiota intestinal interviene en la maduración y regulación del sistema inmune mediante la producción de sustancias que promueven la tolerancia inmunológica y la defensa frente a microorganismos patógenos [9].
- Mantenimiento de la barrera intestinal: modulación de la permeabilidad de la barrera intestinal, evitando el paso de sustancias indeseables y promoviendo la absorción de nutrientes esenciales [9-34].
- Regulación del metabolismo: la microbiota intestinal interviene en la regulación del metabolismo de lípidos y glucosa, mediante la producción de sustancias que afectan la expresión de genes y enzimas implicados en estos procesos [9-10].

Estas son solo algunas de las funciones de la microbiota intestinal en el organismo humano, y su importancia para la salud es cada vez más reconocida por la comunidad científica [3-9].

### **Desarrollo de la microbiota intestinal a lo largo de la vida**

El desarrollo de la microbiota intestinal a lo largo de la vida se inicia desde el nacimiento y se ve influenciado por varios factores, como la alimentación, el ambiente y la genética. Los recién nacidos adquieren la microbiota durante el parto y la lactancia, y la composición de la microbiota cambia a medida que se introducen nuevos alimentos en la dieta [11].

A continuación, se describen algunos aspectos clave del desarrollo de la microbiota en diferentes etapas de la vida:

- Infancia temprana: Durante los primeros meses de vida, la microbiota está dominada por especies de Enterobacteriaceae y Streptococcus, que son microorganismos comunes en el tracto reproductivo materno. La diversidad de la microbiota aumenta a medida que los niños reciben alimentos sólidos y experimentan una mayor exposición ambiental [11-12].

- Niñez: Durante la niñez, la microbiota se estabiliza y se vuelve más diversa y compleja. La exposición a diferentes tipos de alimentos y al ambiente, como las mascotas y los hermanos mayores, puede influir en la composición de la microbiota [13].
- Adolescencia: en la adolescencia se caracteriza por una disminución en la diversidad y una mayor variabilidad interindividual. Esto puede estar relacionado con cambios hormonales y la introducción de nuevos hábitos alimentarios y de estilo de vida [7-14].
- Adultez: La microbiota en adultos sanos está dominada por bacterias del filo Firmicutes y Bacteroidetes. La composición de la microbiota puede variar según la edad, el género, la dieta y el estado de salud [7-15-35].
- Senectud: En la vejez, la diversidad de la microbiota tiende a disminuir y puede haber un aumento en las especies de bacterias patógenas. Esto puede deberse a cambios en el sistema inmunológico y a una mayor susceptibilidad a enfermedades [16-31].

### **Modulación de la microbiota intestinal**

En los últimos años, la modulación de la microbiota intestinal se ha convertido en un tema de gran interés debido a su potencial para prevenir y tratar diversas enfermedades relacionadas con la disbiosis, convirtiéndose en una prometedora estrategia. Dicha modulación se refiere a la capacidad de alterar la composición y/o actividad de la microbiota intestinal mediante intervenciones dietéticas, terapéuticas o de otro tipo con el fin de mejorar la salud [16-30-33].

A continuación, se presentan algunas de las estrategias más comunes utilizadas para la modulación de la microbiota intestinal, junto con sus posibles beneficios:

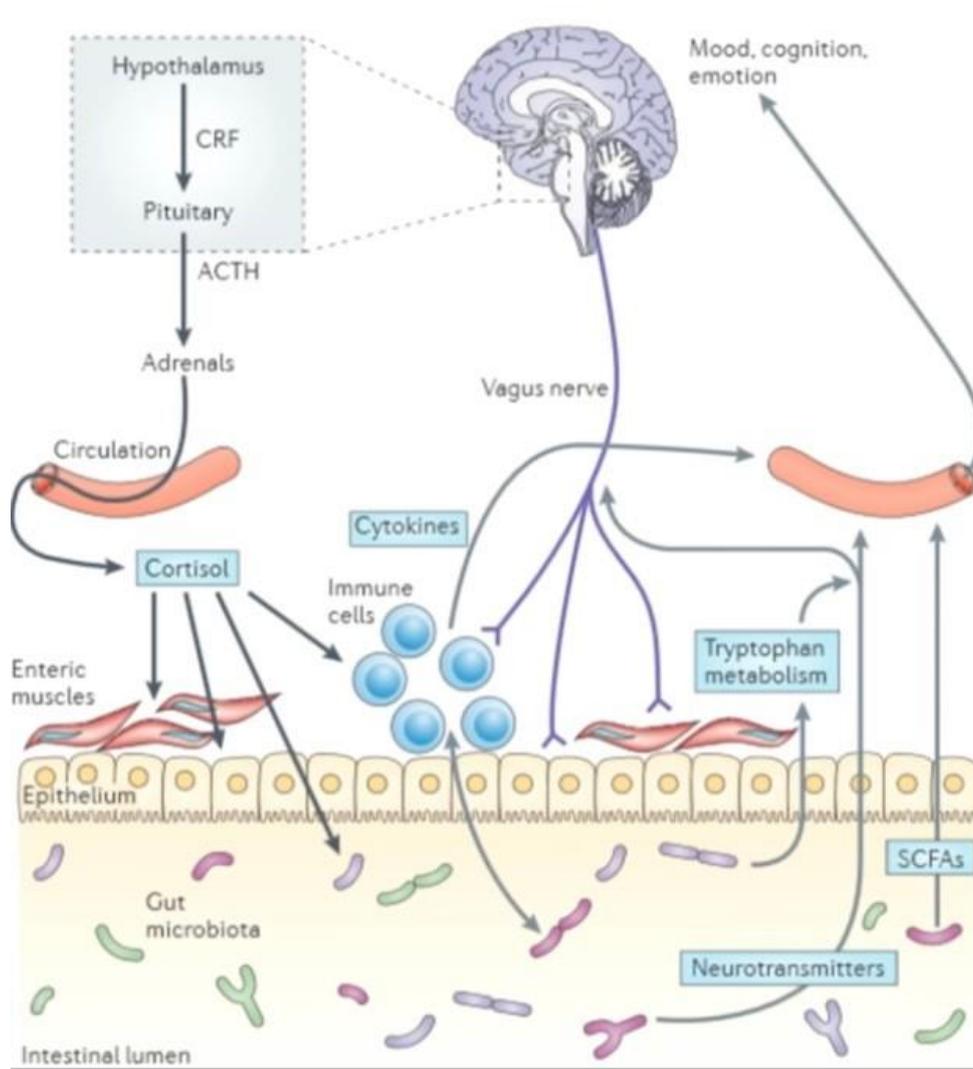
- Dieta: es una de las estrategias más comunes e importantes para modular la microbiota intestinal. Varios estudios muestran que una dieta rica en fibra puede mejorar la diversidad microbiana y reducir el riesgo de enfermedades inflamatorias [17-31-33]. Además, la ingesta de ciertos alimentos, como el yogur y el kéfir, que contienen probióticos, puede mejorar la composición de la microbiota intestinal [17-18-33-36].
- Probióticos: los probióticos son microorganismos vivos que se consumen para mejorar la salud de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que los probióticos tienen efectos beneficiosos en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. Los probióticos pueden mejorar la salud intestinal al competir con los microbios patógenos, estimular el

sistema inmunológico y reducir la inflamación. Algunos ejemplos conocidos de probióticos son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* [17-18-32-33].

- **Prebióticos:** son ingredientes alimentarios que no pueden ser digeridos por el huésped, pero que promueven el crecimiento y la actividad de microbios beneficiosos en el intestino. Los prebióticos incluyen la fibra dietética, los fructooligosacáridos y la inulina. Los prebióticos pueden mejorar la salud intestinal al aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta y reducir el pH intestinal [17-18-33].
- **Simbióticos:** son una combinación de prebióticos y probióticos que trabajan juntos para mejorar la supervivencia y colonización de las bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal. Dicha combinación, puede tener un efecto sinérgico en la promoción del crecimiento y la actividad de microbios beneficiosos en el intestino [17-33-36].
- **ATB:** son medicamentos que matan o inhiben el crecimiento de bacterias. Se usan comúnmente para tratar infecciones bacterianas, pero también pueden tener efectos secundarios en la microbiota intestinal. Los antibióticos, especialmente los de amplio espectro pueden alterar la composición de la microbiota intestinal y aumentar el riesgo de infecciones o enfermedades relacionadas con la disbiosis [19].
- **FMT:** Técnica en la que se transfiere microbiota fecal de un donante sano a un paciente enfermo cuya finalidad principal es restaurar la composición de la microbiota intestinal del receptor y mejorar la salud intestinal. Un estudio reciente realizado en ratones evidencia que este trasplante de microbiota fecal mejora la función cognitiva y reduce la acumulación de placas amiloide y tau patológicos en el cerebro, características de la EA. Además, se observó una alteración en la composición de la microbiota intestinal de los ratones con EA en comparación con los ratones sanos, lo que sugiere que puede existir una relación entre la microbiota intestinal y la patología del Alzheimer, objeto principal de esta revisión [20-33].

#### **4.1.2. EJE INTESTINO-CEREBRO**

El eje microbiota-intestino-cerebro se refiere a la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro a través del SNC y del sistema inmunológico. Se ha demostrado que la microbiota puede influir en la función cognitiva y en la memoria, y que la disbiosis intestinal puede estar relacionada con la enfermedad de Alzheimer [6-30].



**Figura 1.** Vías a través de las cuales la microbiota intestinal modula los procesos del SN [28].

### Comunicación bidireccional

El eje intestino-cerebro es un concepto que ha surgido recientemente y se refiere a la comunicación entre el sistema nervioso entérico SNE y el SNC. Dicho eje está mediado por diversas vías, incluyendo el sistema nervioso autónomo, el sistema inmune, el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HPT) y el microbioma intestinal [22-24-30].

El SNE está compuesto por más de 100 millones de neuronas y es considerado “el segundo cerebro”, ya que tiene la capacidad de funcionar de manera independiente del SNC. El SNE está en constante comunicación con el SNC a través de varios mecanismos, incluyendo el

nervio vago, la comunicación hormonal y la inflamación. Este sistema está compuesto por dos plexos principales de neuronas (mientérico y submucoso), que regulan la motilidad gastrointestinal, la secreción de hormonas y la modulación inmune [21].

La relación se produce por señales que van en ambas direcciones a través del EIC. Por un lado, la microbiota puede influir en la función cerebral a través de la producción de NT, como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina, que pueden tener efectos sobre el estado de ánimo y la cognición. Además, la microbiota puede influir en la integridad de la barrera hematoencefálica y en la respuesta inflamatoria del cerebro a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la regulación del sistema inmunológico [22-24-29-32].

Por otro lado, el cerebro también puede influir en la microbiota intestinal a través de la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA), que regula la motilidad intestinal, la secreción de enzimas digestivas y la permeabilidad de la barrera intestinal. Además, el estrés y la ansiedad pueden influir en la composición y diversidad de la microbiota intestinal a través de la liberación de hormonas del estrés, como el cortisol y la adrenalina [6-24-28-32].

La microbiota intestinal también puede influir en la función cerebral a través de la producción de metabolitos, como los AGCC, que pueden tener efectos sobre la función cerebral y el comportamiento. Además, la microbiota puede influir en la respuesta inflamatoria del cerebro y en la integridad de la barrera hematoencefálica a través de la producción de citoquinas y la regulación del sistema inmunológico [21-6-24].

El intestino alberga una gran cantidad de microorganismos que interactúan con el huésped a través de la producción de metabolitos y señales inmunomoduladoras. Además, la microbiota intestinal puede interactuar con el sistema inmunitario y regular la respuesta inflamatoria, lo que a su vez puede afectar la función cerebral [21-32].

Por ejemplo, la administración de prebióticos y probióticos puede mejorar la ansiedad y la depresión, y la alteración de la microbiota intestinal puede estar asociada con enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer [6-25-28-32].

Además, la microbiota intestinal puede producir metabolitos que pueden ser absorbidos en el torrente sanguíneo y llegar al cerebro, donde pueden tener efectos directos en la función cerebral [21-25].

Otra vía fundamental que comunica ambos sistemas es el nervio vago, el cual transmite información del entorno luminal al SNC [29]. Un estudio realizado en ratones vagotomizados indica que los efectos neuroquímicos y conductuales propios de esta interacción no estaban presentes en ellos, lo que identifica al vago como una de las principales vía de comunicación entre la microbiota y el EIC. En conclusión, el nervio vago juega un papel importante en la transmisión de información inmunitaria del intestino al cerebro y también en la homeostasis asociada con el sistema inmunitario.[6-27].

### **Rol del sistema inmunitario en el eje microbiota-intestino-cerebro**

El sistema inmunitario también juega un papel importante en la interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro. La microbiota influye en el sistema inmunitario intestinal y su disfunción puede desencadenar una respuesta inmune inflamatoria que afecta al cerebro. Además, el sistema inmunitario del cerebro, conocido como microglia, también puede ser modulado por la microbiota intestinal. Se ha demostrado que esta puede afectar a la activación y función de las células microgliales, lo que puede influir en la neuroinflamación y en la función cognitiva [26-32-33].

Además, se ha demostrado que la microbiota intestinal puede influir en la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que pueden desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y afectar la función cerebral. La disbiosis intestinal también puede causar una disminución en la producción de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), lo que contribuye aún más a la inflamación sistémica y al deterioro cognitivo [6].

### **Implicaciones clínicas**

La creciente evidencia que demuestra la conexión entre el eje intestino-cerebro ha llevado a un aumento de las investigaciones sobre el papel que puede tener este eje en una variedad de enfermedades, incluyendo trastornos neuropsiquiátricos.

Dado el papel clave de la microbiota en la función cerebral y en la patogénesis de enfermedades neurológicas y psiquiátricas, se ha propuesto la modulación de la microbiota

como una estrategia terapéutica potencial. Una forma de modulación de la microbiota es a través de la dieta y la suplementación con prebióticos y probióticos, el TMF y el control de diversos factores como el uso de antibióticos. Todo ello con la finalidad de mejorar la composición y diversidad de la microbiota y mejorar, a su vez, la función cerebral [20-21-28].

#### **4.1.3. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

En los últimos años, ha surgido un nuevo enfoque de investigación que sugiere que la microbiota intestinal podría estar involucrada en el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer [3]. La comunicación bidireccional entre la microbiota y el cerebro a través del eje microbiota-intestino-cerebro podría ser un factor importante en la patogénesis de la enfermedad.

##### **Características clínicas de la enfermedad**

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva que afecta a millones de personas en todo el mundo [1]. Se caracteriza por la acumulación de proteínas beta amiloide y tau en el cerebro, lo que conduce a la pérdida de neuronas y a la disminución de la función cognitiva [2]. Las personas sufren la pérdida progresiva de la memoria y otras funciones cognitivas, como la capacidad de pensar, razonar y resolver problemas. Los síntomas tempranos pueden incluir dificultad para recordar cosas recientes, problemas para planificar o completar tareas simples, desorientación en el tiempo y el espacio, y cambios en la personalidad y el comportamiento. Con el tiempo, la enfermedad puede progresar a un punto en el que la persona afectada pierde la capacidad de comunicarse y cuidarse a sí misma, siendo totalmente dependiente [3-5].

**Mecanismos patogénicos de la enfermedad:** Los mecanismos que subyacen a la enfermedad de Alzheimer aún no se comprenden completamente, pero se cree que implican una interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Se caracteriza por la pérdida gradual de neuronas y sinapsis en el cerebro, lo que resulta en la disminución de la función cognitiva. Una de las hipótesis sostiene que la EA se asocia con la acumulación de proteínas anormales en el cerebro, como la proteína beta-amiloide y la proteína tau.

La proteína beta-amiloide se acumula en forma de placas amiloides en el espacio extracelular entre las neuronas, mientras que la proteína tau se acumula en forma de ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas. Estas proteínas anormales interrumpen la función normal de las células cerebrales y desencadenan una cascada de eventos que resultan en la degeneración y muerte celular [20-33-36].

Además, se cree que la inflamación crónica y el estrés oxidativo también juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer [1-33].

### **Factores de riesgo y prevención de la enfermedad**

Los principales factores de riesgo de la EA incluyen la edad avanzada, la presencia del alelo ApoE4 del gen de la apolipoproteína E, tener antecedentes familiares y ciertas enfermedades crónicas como la DM y la HTA [35]. La prevención se centra en reducir estos factores de riesgo y mantener un estilo de vida saludable. Esto puede incluir hacer ejercicio, mantener una dieta saludable, controlar la presión arterial, reducir el colesterol, y evitar el consumo de tóxicos. También se ha demostrado que la estimulación cognitiva, participación en actividades sociales y la educación continua pueden prevenir su desarrollo. Asimismo, algunos estudios sugieren que ciertos nutrientes, como los ácidos grasos omega-3 y la vitamina D, también pueden tener efectos protectores contra la enfermedad de Alzheimer [20].

## **4.2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En los últimos años, varios estudios han encontrado diferencias en la composición de la microbiota entre pacientes con Alzheimer y controles sanos, y se ha observado una disminución en la diversidad de la microbiota en pacientes con la enfermedad. Asimismo, algunos estudios han sugerido que la manipulación de la microbiota puede tener efectos beneficiosos en la función cognitiva y en la prevención de la enfermedad.

En este contexto, la investigación sobre el eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad de Alzheimer ha surgido como un área prometedora y en constante crecimiento.

El presente trabajo de fin de grado tiene como **objetivo** profundizar en la comprensión de la compleja interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro en la enfermedad de Alzheimer, concretamente explorando la relación entre la microbiota, la suplementación con

probióticos y la modificabilidad del curso de la enfermedad. Se revisará la literatura actual sobre el tema, se considerarán los posibles mecanismos subyacentes y se discutirán las implicaciones terapéuticas de los hallazgos recientes.

En general, la investigación sobre el eje microbiota-intestino-cerebro en la enfermedad de Alzheimer representa una perspectiva innovadora para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Se espera que esta revisión sistemática contribuya al avance en el conocimiento y la comprensión de esta compleja interacción y abra nuevas oportunidades terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer en sus distintos estadios, así como otras aplicaciones dirigidas a mejorar la salud.

### **4.3. OBJETIVOS**

#### **4.3.1. Objetivo**

##### **Objetivo general:**

El objetivo principal de la revisión sistemática es estudiar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la aparición de enfermedad de Alzheimer en población adulta. Para ello, se abordará el estudio de la microbiota intestinal y su relación con el SNC, se describirán las características de la enfermedad de Alzheimer y se analizará la evidencia actual sobre la influencia de la microbiota intestinal en la patología de la enfermedad. Además, se discutirán las posibles estrategias terapéuticas basadas en la manipulación de la microbiota para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

##### **Objetivos específicos:**

- Analizar si existe relación entre la composición de la microbiota intestinal y el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer.
- Analizar la composición de la microbiota en pacientes con enfermedad de Alzheimer y compararla con la microbiota de individuos sanos.
- Evaluar la influencia de la microbiota intestinal en la patología de la enfermedad de Alzheimer.
- Discutir las posibles estrategias terapéuticas basadas en la manipulación de la microbiota para la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- Explicar el funcionamiento del eje intestino-cerebro.
- Definir las funciones y vías principales de la microbiota intestinal y su relación con la enfermedad de Alzheimer.

#### **4.3.2. Pregunta PICO**

Siguiendo el método PICO (paciente); I (intervención); C (comparación) y O (Outcome) se formula la pregunta clínica que sirve como objetivo y guía en la búsqueda de información relevante en artículos científicos.

La pregunta PICO a partir de la cual se ha orientado la búsqueda bibliográfica es la siguiente: En la población adulta ¿Existe una relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer? ¿Qué papel tiene el eje intestino-cerebro?, ¿Los probióticos contribuyen a mejorar el deterioro cognitivo y mental en los adultos?.

**P:** Población sana y/o con enfermedad de Alzheimer

**I:** Microbiota Intestinal

**C:** Microbiota intestinal sana vs disbiosis

**O:** Mejora del metabolismo (mejora de nutrientes y energía) y mejora del sistema inmunitario (protección frente patógenos).

Así pues, con esta revisión se pretende buscar una posible relación entre la microbiota intestinal y la probabilidad de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, en concreto la enfermedad de Alzheimer. La escasez de ensayos clínicos realizados en humanos acerca del tema en cuestión supone un reto así como valorar la importancia de la microbiota en el eje intestino cerebro. Debido a la gran extensión del tema se busca un enfoque claro que pueda relacionar dichos términos.

## **5. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA**

### **5.1. Criterios de inclusión y de exclusión**

Los siguientes criterios de inclusión y exclusión se definieron para acotar la búsqueda de artículos relevantes para la revisión.

#### **Criterios de inclusión:**

- Artículos publicados en los últimos 10 años. De 2013 a 2023
- Diseño de estudios: Ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados (ECA)
- Texto de artículo completo y original
- Idioma de publicación: inglés o español
- Estudios realizados en adultos (>18 años)
- Estudios en población sana o cuyas patologías principales a estudio sean enfermedades neurológicas y psiquiátricas.
- Realizado en sujetos humanos

#### **Criterios de exclusión:**

- Artículos publicados antes de 2013
- Estudios realizados en menores (<18 años) o embarazadas.
- Estudios de casos y controles, estudios de series de casos y estudios transversales.
- Estudios incompletos
- Estudios en sujetos no humanos
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis, artículos de opinión, conferencias, cartas al editor, artículos en fase de pre-print, libros y documentos.

Se realiza una primera búsqueda de estudios, revisando los títulos y abstracts de los mismos. Tras un primer cribado incluyendo los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se escogieron los estudios que cumplían los criterios de inclusión tras revisar con detenimiento el texto completo.

## 5.2. Bases de datos y ecuaciones de búsqueda

La metodología de esta revisión sigue las directrices de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas (ANEXO 1) con la finalidad de obtener un resultado estructurado.

La búsqueda se realizó de manera amplia para cubrir los aspectos clave de nuestro tema a estudio. Asimismo, se relaciona la microbiota con el campo de estudio específico de esta revisión y con otros relacionados para buscar relaciones relevantes.

Para la presente revisión se realiza una búsqueda artículos científicos entre el mes de diciembre de 2022 y enero de 2023.

La base de datos principal escogida fue MEDLINE, vía PubMed, pues reúne la mayor parte de artículos publicados en revistas científicas de alto impacto. Para complementar la búsqueda y comparar resultados se consultaron las bases de datos Cochrane y Scopus. Asimismo, se ha indagado de manera puntual en las referencias bibliográficas de los artículos consultados y se obtuvo información relevante de la SEIMC (Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y la ISAPP (Consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos).

Basándonos en la pregunta PICO, la información obtenida de la búsqueda bibliográfica se establecieron varias palabras clave en relación al tema a estudio, con las cuales se compuso la ecuación de búsqueda en las distintas bases de datos.

Para realizar la búsqueda de manera más específica en PubMed, se identificó el tesoro de MEDLINE que corresponde a los términos descriptores MeSH (Medical Subject Headings). Por lo tanto, en la búsqueda se han incluido palabras con terminología MeSH y palabras libres buscadas en el campo TITTLE/ABSTRACT.

La búsqueda en la base de datos SCOPUS fue mediante las palabras clave en el campo TITLE-ABS-KEY.

Las ecuaciones de búsqueda se plantearon de manera que incluyeran todos las posibles combinaciones de palabras clave para aumentar las posibilidades de encontrar información relevante relacionada con nuestro tema en cuestión.

Para la combinación de las palabras clave entre sí se emplearon los operadores booleanos: AND y OR.

Las bases de datos se estructuran en diferentes bloques que agrupan los diferentes algoritmos de búsqueda culminando en una búsqueda final.

Posteriormente, con ayuda de los filtros y la selección tras una lectura generalizada del los títulos y abstracts y, en último lugar, texto completo se seleccionaron 8 artículos finales.

La principal limitación a destacar fue el escaso número de ensayos clínicos realizados en humanos sobre el tema, ya que solo uno relacionaba de manera directa microbiota y Alzheimer. En contraposición, hemos encontrado numerosas revisiones sistemáticas que trataban esta temática concreta.

A pesar de la escasez de estudios antiguos, el interés en el análisis de la microbiota intestinal y sus relaciones ha cobrado importancia en los últimos años de manera muy notable siendo una oportunidad para investigar dicha relación.

## Búsqueda principal en PUBMED

PUBMED			PUBMED		
EUCACIONES DE BÚSQUEDA	SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN	EUCACIONES DE BÚSQUEDA	SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<b>BLOQUE 1 [MeSH Terms]</b>			<b>BLOQUE 1 [Title/Abstract]</b>		
(microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms])	382	2	(microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract])	907	5
(microbiota[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])	4693	256	(microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])	5823	264
(microbiota[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	276	1	(microbiota[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	2445	22
(alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])	77	2	(alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])	131	6
(alzheimer[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	29	0	(alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	391	1
(probiotic[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	59	0	(probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	369	17
<b>BLOQUE 2 [MeSH Terms]</b>			<b>BLOQUE 2 [Title/Abstract]</b>		
(microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])	54	0	(microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])	85	3
(microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	20	0	(microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	324	1
(microbiota[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	49	0	(microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	268	8
(alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	6	0	(alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	52	1
<b>BLOQUE 3 [MeSH Terms]</b>			<b>BLOQUE 3 [Title/Abstract]</b>		
(microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])	6	0	(microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])	42	1
<b>BÚSQUEDA FINAL - BLOQUE 1</b>			<b>BÚSQUEDA FINAL - BLOQUE 1 OR BLOQUE 2 OR BLOQUE 3</b>		
((microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms])) OR ((microbiota[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])) OR ((microbiota[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])) OR ((alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms]))	5257	270	((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract]))	8734	292

PUBMED		
EUCACIONES DE BÚSQUEDA	SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<b>BÚSQUEDA FINAL [MeSH Terms] AND [Title/Abstract]</b>		
((microbiota[MeSH Terms]) AND (alzheimer[MeSH Terms])) OR ((microbiota[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])) OR ((microbiota[MeSH Terms]) AND (gut-brain axis[MeSH Terms])) OR ((alzheimer[MeSH Terms]) AND (probiotic[MeSH Terms])) AND (((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract])) OR ((microbiota[Title/Abstract]) AND (alzheimer[Title/Abstract]) AND (probiotic[Title/Abstract]) AND (gut-brain axis[Title/Abstract]))	2398	164

## Otros motores de búsqueda (SCOPUS y COCHRANE)

SCOPUS		
ECUACIONES DE BÚSQUEDA	SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<b>BLOQUE 1 [TITLE-ABS-KEY]</b>		
microbiota AND alzheimer	1275	78
microbiota AND probiotic	17064	1192
microbiota AND gut-brain axis	2955	203
alzheimer AND probiotic	576	23
alzheimer AND gut-brain axis	535	30
probiotic AND gut-brain axis	1244	72
<b>BLOQUE 2 [TITLE-ABS-KEY]</b>		
microbiota AND alzheimer AND probiotic	367	15
microbiota AND alzheimer AND gut-brain axis	443	25
microbiota AND probiotic AND gut-brain axis	1025	59
alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis	201	7
<b>BLOQUE 3 [TITLE-ABS-KEY]</b>		
microbiota AND alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis	181	7
<b>BÚSQUEDA FINAL - BLOQUE 2 OR BLOQUE 3</b>		
(microbiota AND alzheimer AND probiotic) OR (microbiota AND alzheimer AND gut-brain axis) OR (microbiota AND probiotic AND gut-brain axis) OR (alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis) OR (microbiota AND alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis)	1493	85

COCHRANE		
ECUACIONES DE BÚSQUEDA	SIN CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CON CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<b>BLOQUE 1 [Título, Resumen, Palabra clave]</b>		
microbiota AND alzheimer	31	31
microbiota AND probiotic	1796	1686
microbiota AND gut-brain axis	101	101
alzheimer AND probiotic	30	30
alzheimer AND gut-brain axis	7	7
probiotic AND gut-brain axis	81	81
<b>BLOQUE 2 [Título, Resumen, Palabra clave]</b>		
microbiota AND alzheimer AND probiotic	10	10
microbiota AND alzheimer AND gut-brain axis	6	6
microbiota AND probiotic AND gut-brain axis	47	47
alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis	4	4
<b>BLOQUE 3 [Título, Resumen, Palabra clave]</b>		
microbiota AND alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis	3	3
<b>BÚSQUEDA FINAL - BLOQUE 2 OR BLOQUE 3</b>		
(microbiota AND alzheimer AND probiotic) OR (microbiota AND alzheimer AND gut-brain axis) OR (microbiota AND probiotic AND gut-brain axis) OR (alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis) OR (microbiota AND alzheimer AND probiotic AND gut-brain axis)	58	58

### 5.3. Selección de estudios y extracción de datos

En esta revisión sistemática únicamente se han incluido ensayos controlados aleatorizados (ECA). Los ECA seleccionados cumplían con los criterios de inclusión y PICO.

Concretamente, se escogían los ECA con las siguientes características:

1. Participantes adultos (sanos y enfermos con deterioro cognitivo/EA).
2. Si incluían un tratamiento con probióticos.
3. Comparativo con placebo.
4. Control mediante escalas de valoración neurológica para objetivar los resultados.

Los siguientes datos se extrajeron de los estudios incluidos:

- Información general: título, autor principal, año de publicación y país.
- Información de los participantes y metodológica: tamaño de la muestra, edad, datos demográficos y características iniciales. Diseño del estudio, comparación, número de sujetos que reciben de placebo vs probiótico (n), y duración del periodo de intervención.
- Objetivo/s del ensayo clínico.
- Resultado/s del ensayo clínico.

### 5.4. Evaluación de la calidad metodológica y de la evidencia científica

Para plasmar las características principales de los artículos seleccionados se realizó la tabla 1 (recogida de datos) en la que se incluyeron los datos más relevantes para su descripción: nombre del título, autor principal, fecha de publicación, diseño del estudio, objetivo y resultados.

Se utilizó una combinación de herramientas para evaluar el riesgo de sesgo y la validez interna de cada ensayo clínico incluido en la revisión sistemática. El **Manual Cochrane** (ANEXO 2) proporciona una herramienta que consta de 7 ítems, que incluyen: generación aleatoria de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes, del personal y evaluadores de los resultados, datos de resultado incompletos y otros posibles sesgos. Cada ítem se clasifica en bajo, alto o poco claro en términos de riesgo de sesgo.

Se utilizó la lista de verificación del **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)** (ANEXO 3) que consta de 10 ítems para evaluar la validez interna de cada estudio. Estos

ítems incluyen la adecuación y enfoque de la pregunta de investigación, asignación aleatoria, ocultación adecuada, cegamiento de participantes e investigadores, similitud entre los grupos de tratamiento y control al inicio del ensayo, medición de resultados de manera estándar y fiable, porcentaje de abandono de participantes, análisis de resultados por intención de tratar y comparabilidad entre diferentes centros, si corresponde. Tras examinar estos ítems, se realiza una evaluación general del estudio teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, la relación de causalidad entre la intervención y el efecto observado, y la validez externa del estudio.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Estudios encontrados en la búsqueda**

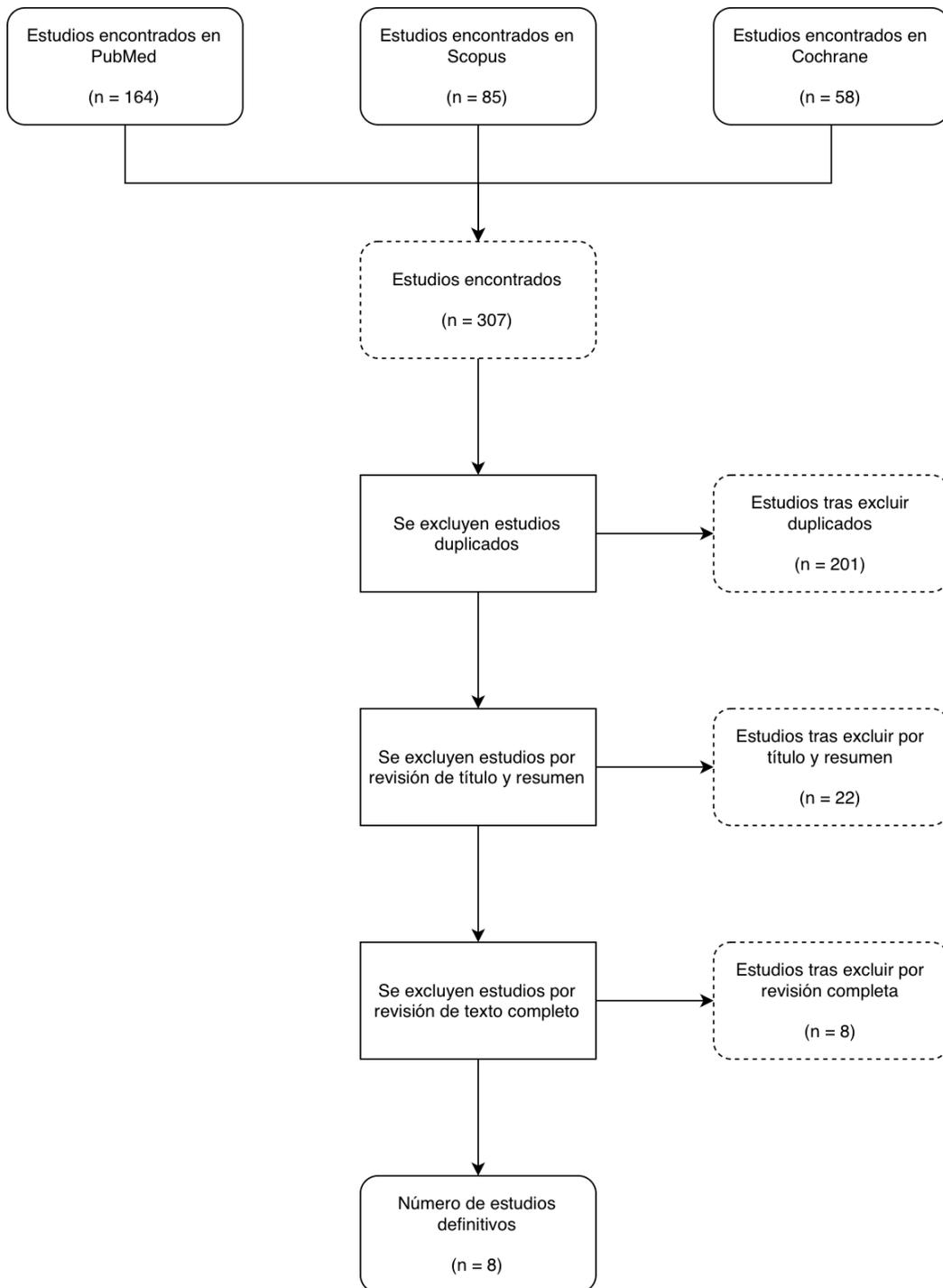
Después de llevar a cabo la primera búsqueda y obtener los estudios correspondientes, procedimos a aplicar una serie de filtros basados en los criterios de inclusión establecidos, obteniendo un total de **307** artículos. A posteriori, se descartaron los artículos duplicados, especialmente entre la base de datos de PubMed y Scopus, dando un resultado de **201** artículos. Tras realizar una lectura exhaustiva de títulos y abstracts para seleccionar aquellos artículos que mejor se ajustaban, el número de artículos se reduce a **22**. Para finalizar, tras leer detenidamente el texto completo de los 22 artículos, se seleccionan finalmente **8** artículos para esta revisión sistemática.

Destacar que, a pesar de buscar otras fuentes de información, la base de datos de PubMed fue la más idónea debido a la gran cantidad de artículos relevantes disponibles en este momento.

Tras una lectura detallada de los 8 artículos finales incluidos en la revisión, se hace evidente la concordancia en la mayoría de los resultados, pese a la diversidad en la temática de algunos artículos.

Dicha estrategia de búsqueda y proceso de selección de artículo se encuentra representada mediante un diagrama de flujo del apartado siguiente.

**Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia de búsqueda y selección del estudio**



## 6.2 Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se resumen en el apartado 6.3. y representado mediante la tabla 1. Recogida de datos.

Los 8 estudios incluidos se publicaron en los últimos cinco años (2018-2022). Todos ellos son ensayos clínicos aleatorizados (ECA), doble ciego y controlados con placebo.

De los 8 ensayos clínicos, 2 realizados en Japón [38-43], 2 Irán [42-44] y los 4 restantes en Corea [37], China [39], Polonia [40] y Estados Unidos [41].

La muestra agregada de todos ellos supone un total de 625 sujetos (una media de 78,1 por estudio).

La edad mínima de inclusión de los participantes varió según el estudio pero siempre cumpliendo el criterio de inclusión de superar la mayoría de edad (18 años), no obstante la mayor parte de artículos incluía a mayores de 65 años, siendo esta la franja de edad a partir de la cual se suele valorar el deterioro cognitivo más habitual así como el grado de este.

Con respecto a la duración de los estudios, variaron desde 28 días hasta 24 semanas.

La intervención principal consistió en todos ellos en administrar una cepa de probiótico al día durante varias semanas. Es importante destacar que todas las cepas empleadas fueron de *Lactobacillus* (*L. Plantarum* 299v, *L. fermentum*, y *L. acidophilus*) y *Bifidobacterium* (*B. breve* MCC1274, *B. bifidum* BGN4 y *B. longum* BORI BB68S). Tanto *Lactobacillus* como *Bifidobacterium* son géneros probióticos ampliamente estudiados y utilizados en la actualidad debido a sus propiedades beneficiosas para la salud. Sin embargo, es importante tener en cuenta que hay muchas otras especies y géneros de bacterias probióticas que también pueden proporcionar beneficios para la salud, y la elección del probiótico más adecuado puede depender de las condiciones específicas de cada persona y situación.

En el estudio de Tran N [41], únicamente se especifica que el probiótico es de venta libre.

En varios estudios se combina el probiótico junto con otras sustancias, como el selenio [42] y los ISRS [40]. Dicha combinación permite estudiar patologías que pueden tener relación con los elementos asociados, por ejemplo en los trastornos de depresión y la ansiedad. Debido a estas consideraciones, se observa una variación en la dosis y duración de la suplementación en los estudios revisados, ya que esto está determinado por el enfoque específico que cada uno busca evaluar.

La medición del resultado de la intervención se realiza mediante varios test neurologicos y análisis bioquímicos. En general, la diferencia en cuanto a cognición con respecto al placebo, se realizó con diferentes test en cada estudio (MMSE, TAC, GSH (glutación), RBANS y JMCIS), todos ellos validados para tal fin. También se valoraron los niveles de ciertas sustancias como por ejemplo el BDNF periférico, diversidad de la microbiota intestinal (UFC), quinurenina (KYN), marcadores de metabolismo de la insulina, triglicéridos, colesterol, expresión génica de TNF-a, IL-8 y TGF-b, otros biomarcadores de inflamación, estrés oxidativo y otros perfiles lipídicos.

Respecto a los resultados más relevantes, 7 de los estudios arrojaron una mejoría significativa en al menos alguna área de la cognición (como la memoria inmediata, visuoespacial, constructiva, atención y/o flexibilidad mental), mostrando mejoras significativas especialmente en aquellos pacientes con estadios menos avanzados de la enfermedad. No obstante, en el estudio de Agahi A. [44], inicialmente no se encontraron diferencias significativas asumiendo que los probióticos no influyeron de manera efectiva en la función cognitiva.

### **6.3 Síntesis de los resultados**

A continuación, se describen los resultados más relevantes de cada ensayo clínico. En general, los artículos revisados para realizar este trabajo, sugieren que los probióticos podrían tener efectos beneficiosos en la función cognitiva y el estado de ánimo en adultos y en pacientes con trastornos neurológicos como el deterioro cognitivo leve y en la enfermedad de Alzheimer, especialmente en su estadio más precoz de la enfermedad.

#### **A) Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial.**

Este artículo examina los efectos de la suplementación con probióticos en la función cerebral y el microbioma intestinal en adultos mayores sanos. Se utilizaron varias pruebas cognitivas y cuestionarios para evaluar la función cerebral y estado de ánimo de los participantes. Para ello, se recolectaron muestras fecales para analizar la composición de la microbiota. En

términos de función cerebral, la suplementación con probióticos mejoró la función cognitiva y aumentó los niveles séricos de BDNF en el grupo de probióticos, al tiempo que disminuyó los niveles de quinurenina. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la suplementación con probióticos puede ser beneficiosa para mejorar la función cognitiva y mental en adultos mayores sanos.

**B) Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.**

Se investigaron los efectos de la cepa probiótica *Bifidobacterium breve* MCC1274 en la mejora de la memoria y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes de edad avanzada con deterioro cognitivo leve. Se evaluaron dichos parámetros mediante pruebas neuropsicológicas y resonancia magnética cerebral. Por otro lado, se analizó la composición de la microbiota intestinal mediante la secuenciación del gen 16S rRNA. En los resultados finales se observaron mejoras en algunas medidas de la función cognitiva y disminuyó significativamente la progresión de la atrofia cerebral en el grupo que recibió probióticos. Por todo ello, los resultados sugieren que *B. breve* MCC1274 puede ayudar a prevenir el deterioro cognitivo en pacientes con DCL.

**C) Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.**

Se investigó el efecto de *Bifidobacterium longum* BB68S en la función cognitiva de adultos mayores sanos sin deterioro cognitivo. Se utilizó una batería de evaluación neuropsicológica RBANS para medir la función cognitiva y se recolectaron muestras fecales para analizar la microbiota intestinal. Los resultados mostraron que BB68S mejoró significativamente la función cognitiva en varios aspectos (memoria inmediata/retardada y atención), así como la mejora en la composición de la microbiota intestinal en los sujetos que tomaron el probiótico. Estos hallazgos respaldan el uso de probióticos como el BB68S como estrategia para mejorar la función cognitiva en adultos mayores sin deterioro cognitivo.

**D) Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study.**

Se investigaron los efectos de Lactobacillus Plantarum 299v en pacientes con depresión mayor tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En el estudio, se evaluaron variables como: rendimiento cognitivo, concentración de quinurenina, niveles de citocinas, kynureninas y cortisol en la sangre. También se evaluaron los síntomas de depresión y ansiedad y se pasaron pruebas cognitivas. Los resultados mostraron una mejora el rendimiento cognitivo y disminución la concentración de quinurenina en pacientes con depresión mayor. Además, no hubo cambios significativos en las medidas de los síntomas de depresión y ansiedad en ambos grupos. Estos hallazgos evidencian una mejora en las funciones cognitivas, pudiendo ser una terapia adyuvante para tratar la depresión.

**E) The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults.**

Este estudio investiga el efecto de los probióticos en la ansiedad en adultos jóvenes universitarios sanos. Para evaluar dichos resultados, utilizaron varios cuestionarios, los cuales fueron favorables ya que gran parte de los sujetos refirieron una mejora significativa en la ansiedad y preocupación que padecían. El estudio también discute la relación entre la microbiota intestinal y la salud mental a través del eje intestino-cerebro.

**F) Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial.**

Se investigaron los efectos de la co-suplementación de probióticos y selenio en la función cognitiva y el estado metabólico en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los suplementos de selenio contenían 200 µg de selenito de sodio, mientras que los probióticos contenían una mezcla de Lactobacillus acidophilus, L. casei, L. fermentum y Bifidobacterium bifidum. Los resultados finales mostraron una mejora en la función cognitiva y algunos perfiles metabólicos, una reducción del estrés oxidativo y la inflamación, factores importantes en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

**G) Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.**

El estudio evaluó el efecto del probiótico Bifidobacterium breve A1 en la mejora de la cognición en adultos mayores sanos con sospecha de deterioro cognitivo leve (DCL). Se realizaron entrevistas médicas y análisis de sangre al inicio y al final del ensayo, así como una batería de test neuropsiquiátricos. Los resultados mostraron una mejora significativa en la puntuación total de los test neuropsiquiátricos y en las puntuaciones de memoria inmediata, visoespacial/construccional y memoria tardía en comparación con el grupo placebo en adultos mayores sanos con sospecha de deterioro cognitivo leve (MCI). No obstante, cabe mencionar que este estudio puede tener un conflicto de intereses, ya que el estudio fue financiado por la empresa que productora del probiótico utilizado.

**H) Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial.**

El artículo examinó el efecto de la suplementación con probióticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer severa. Se evaluaron los resultados mediante test neuropsiquiátricos y análisis de sangre. La mezcla de probióticos contenía: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum y Lactobacillus fermentum. Se observó que la suplementación con probióticos no tuvo un efecto significativo en la función cognitiva, factores inflamatorios y oxidantes/antioxidantes en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ello, la formulación y dosis de las bacterias probióticas, junto con la gravedad de la enfermedad (estadio), puede afectar profundamente los resultados del tratamiento. A pesar de arrojar resultados diferentes a los anteriores estudios, cabe puntualizar que este estudio se realizó en una población específica de menos de 50 personas, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones.

**Tabla 1.** Recogida de datos.

TÍTULO Autor principal (País y fecha)	DISEÑO	OBJETIVO	RESULTADOS
<b>Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut Microbiota in community-dwelling older adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.</b> Kim C-S. (Corea, 2021)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico <b>Muestra:</b> 63 sujetos adultos (>65 años) que viven en la comunidad. Placebo n=31 / Probióticos n=32 <b>Duración:</b> 12 semanas	Valorar los efectos beneficiosos del consumo de probióticos sobre la salud intestinal y mejora del deterioro cognitivo y mental en los adultos mayores.	<b>La suplementación con probióticos:</b> Influyó beneficiosamente en la salud intestinal y en las comunidades de microbios intestinales. Mejoró la función cerebral y aumentó los niveles de BDNF periférico. La flexibilidad mental mostró una mejora significativa en la semana 12 en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de placebo (p < 0,05).
<b>Effect of Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</b> Asaoka D. (Japón, 2022)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 130 sujetos (de 65-88 años con sospecha de DCL). Una vez al día probiótico (B. breve MCC1274, 2x10 <sup>10</sup> CFU) o placebo. Probiótico n=55, placebo n=60 <b>Duración:</b> 24 semanas	Investigar el efecto de la cepa probiótica Bifidobacterium breve MCC1274 (A1) en la mejora de la cognición y la prevención de la atrofia cerebral en pacientes mayores con deterioro cognitivo leve (DCL).	<b>La administración del probiótico Bifidobacterium breve:</b> Mejóro de la función cognitiva en algunas puntuaciones de las subescalas probablemente debido a la menor sensibilidad de estas pruebas para los sujetos con DCL. Las escalas mejoraron significativamente en comparación con el grupo placebo, especialmente en el subgrupo del MMSE inicial más bajo (< 25) a las 24 semanas. Suprimió la progresión de la atrofia cerebral, lo que sugiere que ayuda a prevenir el deterioro cognitivo.
<b>Probiotic Bifidobacterium longum BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</b> Shi S. (China, 2022)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 60 sujetos (personas mayores sanas de 60 a 75 años). Una vez al día probiótico (BB68S, 5x10 <sup>10</sup> UFC/sobre) o placebo. Probiótico n=30, placebo n=30 <b>Duración:</b> 8 semanas	Investigar los efectos de BB68S en la mejora de la función cognitiva en adultos mayores sanos. Proporcionar evidencia clínica para validar las propiedades y los efectos de los probióticos en el envejecimiento cognitivo y el envejecimiento saludable.	<b>La administración del probiótico BB68S:</b> Podría mejorar las funciones cognitivas en adultos mayores sanos sin deterioro cognitivo, además de tener efectos reguladores beneficiosos en su microbiota intestinal. Mostró una tendencia ligera a mejorar la diversidad alfa de la microbiota intestinal, pero no tuvo un impacto sustancial en la diversidad beta de la microbiota intestinal. Aumenta la abundancia relativa de Firmicutes y Actinobacteria y abundancia relativa disminuida de Proteobacteria.
<b>Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study.</b> Rudzki L. (Polonia, 2019)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 79 sujetos con TDM. ISRS+probiótico LP299v (n = 40) ISRS +placebo (n = 39). <b>Duración:</b> 8 semanas	Evaluar de los efectos psicobióticos e inmunomoduladores de la bacteria probiótica Lactobacillus Plantarum 299v (LP299v) mediante la medición de funciones afectivas, cognitivas y parámetros bioquímicos en pacientes con TDM en tratamiento con ISRS.	El aumento del tratamiento con ISRS con la bacteria probiótica Lactobacillus Plantarum 299v mejoró el rendimiento cognitivo y disminuyó la concentración de quinurenina (KYN) en pacientes deprimidos en comparación con el placebo. La disminución de la concentración de quinurenina podría contribuir a la mejora de las funciones cognitivas en un grupo de pacientes que recibieron LP299v en comparación con el placebo.
<b>The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults.</b> Tran N. (Estados Unidos, 2019)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 86 estudiantes universitarios sanos (75,6 % mujeres), edad promedio de 18 a 31 años. <b>Duración:</b> 28 días	Examinar los efectos de los probióticos en su conjunto sobre la salud psicológica, en particular, la ansiedad. Investigar el efecto interaccional del recuento de especies y el número de recuento de organismos vivos (UFC) sobre la eficacia de los probióticos.	Se observó que los probióticos mejoran la ansiedad por pánico, la ansiedad neurofisiológica, el afecto negativo, la preocupación y aumentan la regulación del estado de ánimo negativo. Se detectó un efecto techo en el estudio, los participantes con mucha angustia informaron un mayor número de mejoras que aquellos con angustia normativa.
<b>Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial.</b> Tamtaji OR. (Irán, 2019)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 79 sujetos con EA. Selenio + probiótico (n = 27), selenio (n = 26) o placebo (n = 26). <b>Duración:</b> 12 semanas	Determinar los efectos de la suplementación conjunta con probióticos y selenio sobre la función cognitiva y el estado metabólico en pacientes con EA.	Se demostró que la administración conjunta de probióticos y selenio durante 12 semanas a pacientes con EA tuvo efectos favorables en la puntuación MMSE, hs-CRP, TAC, GSH, marcadores de metabolismo de la insulina, triglicéridos, VLDL-, LDL-, total-/HDL-colesterol, pero no afectó a otros biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo, FPG y otros perfiles lipídicos. Además, la co-suplementación mejoró la expresión génica de TNF- $\alpha$ , PPAR-g y LDLR, pero no afectó la expresión génica de IL-8 y TGF-b.
<b>Probiotic Bifidobacterium breve in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</b> Xiao J. (Japón, 2020)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 80 sujetos mayores sanos que padecían DCL. Una vez al día probiótico (B. breve A1, 2x10 <sup>10</sup> CFU) (n=40) o placebo (n=40). <b>Duración:</b> 16 semanas	Probar el efecto de la cepa probiótica, Bifidobacterium breve A1 (MCC1274), para restaurar la cognición en una población con sospechas de DCL físicamente sana.	Los resultados del estudio indican que B. breve A1 mejora las funciones de memoria de los sujetos con sospecha de DCL. La puntuación de las pruebas neuropsicológicas (RBANS y JMCIS) mejoraron significativamente en el grupo de probióticos en comparación con el placebo tras de 16 semanas de consumo, en particular con una mejora significativa en las puntuaciones de los dominios de memoria inmediata, visoespacial/construccional y memoria retrasada.
<b>Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial.</b> Agahi A. (Irán, 2018)	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo. <b>Muestra:</b> 48 sujetos con EA (entre 65-90 años) que residían en Irán. Probiótico (n=25), Placebo (n=23) <b>Duración:</b> 12 semanas	Investigar si la gravedad de la enfermedad de Alzheimer influye en la respuesta al tratamiento destinado a modificar la microbiota intestinal.	Los hallazgos indicaron que el tratamiento de los pacientes con EA en etapa grave con una formulación de bacterias probióticas no influyó de manera efectiva en la función cognitiva ni en los factores bioquímicos.

## 6.4 Riesgo de sesgo

### HERRAMIENTA COCHRANE

Los resultados de la evaluación del sesgo en los estudios incluidos se presentan en las tablas 2 y 3. Es importante destacar que los 8 estudios incluidos en el análisis fueron ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego (ECA). En consecuencia, se determinó que todos los estudios presentaban un bajo riesgo de sesgo en cuanto a la selección de participantes y la ejecución del estudio. Los ensayos clínicos [40-41] presentan un riesgo moderado de deserción, ya que un número significativo de participantes abandonaron el estudio antes de su finalización, lo que podría haber sesgado los resultados si aquellos que abandonaron fueron diferentes de aquellos que completaron el estudio. Igualmente, es poco probable que el equilibrio logrado con la aleatorización se haya alterado por estas razones, ya que según los investigadores, las personas excluidas de los análisis no diferían significativamente de las personas incluidas.

Como menciono anteriormente no se observan sesgos evidentes, no obstante es importante tener en cuenta que varios los estudios se centraron en el uso de un probiótico en particular y se llevaron a cabo en un rango limitado de poblaciones, lo que puede limitar la extrapolación de resultados a otras poblaciones. Con respecto a la medida de los resultados de cada estudio, se evaluaron utilizando una variedad de pruebas, por lo que se puede inferir que se aplicaron medidas estandarizadas, válidas y fiables para medir los resultados pertinentes de cada estudio.

En general, los 8 ensayos clínicos parecen haberse realizado de manera rigurosa y metódica, con criterios precisos de inclusión y exclusión, asignación al azar y cegamiento correcto. Además, los autores señalan las limitaciones de su investigación y hacen recomendaciones para futuras investigaciones. Es fundamental reconocer que, a pesar de la rigurosidad metodológica de los estudios, pueden existir algunas limitaciones o fuentes potenciales de sesgo en otros dominios, como el manejo de datos incompletos, resultados sesgados por estudios de pocos días, poca muestra de sujetos, etc. Estos aspectos deben considerarse al interpretar los hallazgos y generalizar los resultados para aplicarlos en posteriores líneas de investigación.

	1. VALIDEZ INTERNA										2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
	1.1 El estudio aborda una pregunta adecuada y claramente enfocada	1.2 La asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento es aleatoria	1.3 Se utiliza un método de ocultación adecuado	1.4 El diseño mantiene a los sujetos y a los investigadores "ciegos" sobre la asignación	1.5 Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del ensayo	1.6 La única diferencia entre los grupos es el tratamiento que se investiga	1.7 Todos los resultados relevantes se miden de forma estándar, válida y fiable	1.8 Porcentaje de abandono antes de completar el estudio en los grupos placebo (P) y tratamiento (T)	1.9 Todos los sujetos se analizan en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente	1.10 Cuando el estudio se realiza en más de un centro, los resultados son comparables para todos los centros	2.1 ¿En qué medida se hizo el estudio para minimizar el sesgo? Alta calidad (++); Aceptable (+) Baja calidad (-); Inaceptable - rechazar 0	2.2 ¿El efecto global se debe a la intervención del estudio?	2.3 ¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes al que se dirige esta directriz?
Kim C-S et al. (2021)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	15,9 %	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Asaoka D. et al.(2022)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	9% (P) 14% (T)	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Shi S. et al. (2022)	Sí	Sí	No referido	Sí	Sí	Sí	Sí	16,7%(P) 16,7% (T)	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Rudzki L. et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	23%(P) 25% (T)	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Tran N. et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	20,9 %	Sí	No procede	+	NO	Sí
Tamtaji OR. et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	13,3%(P) 11,7% (T)	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Xiao J. et al. (2020)	Sí	Sí	No referido	Sí	Sí	Sí	Sí	2,5% (P) 0% (T)	Sí	No procede	++	Sí	Sí
Agahi A. Et al. (2019)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	23,3% (P) 16,6% (T)	Sí	No procede	+	NO	Sí

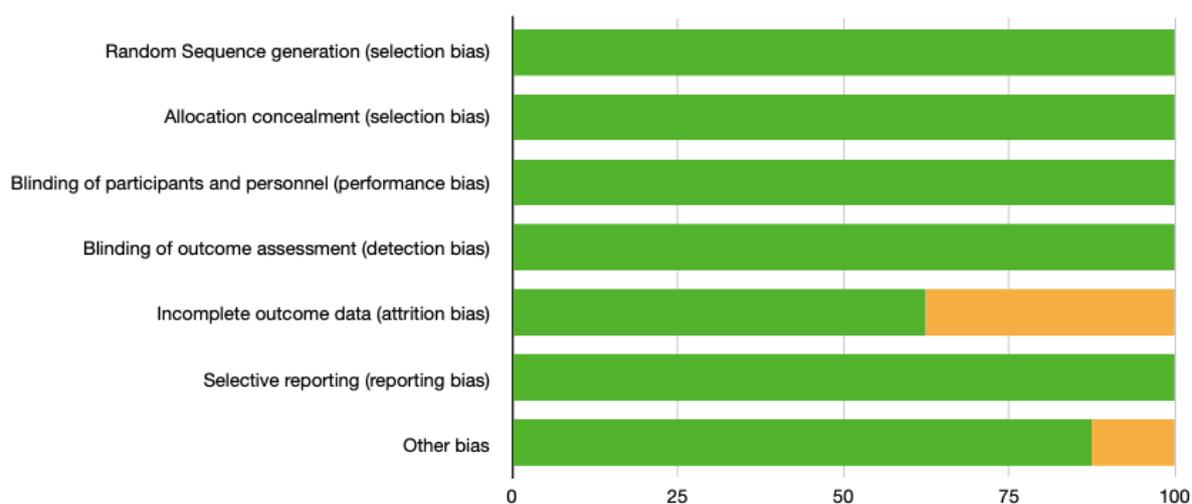
**Tabla 2.** Checklist de metodología SIGN para ensayos clínicos

En general, los parámetros evaluados para la validez interna según la escala SIGN fueron positivos para los estudios incluidos en esta revisión. En todos los estudios fueron adecuadas las preguntas de investigación, aleatorización, cegamiento y asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento. Las pérdidas durante el seguimiento y los datos faltantes o anómalos se contabilizaron adecuadamente en cada estudio y se intentaron justificar los motivos de abandono de los participantes. Es importante comprender que los ensayos controlados aleatorizados pueden carecer de validez externa porque los participantes que compartían ciertas características, como comorbilidades o uso de medicamentos que interactúan con probióticos, fueron excluidos del estudio.

En síntesis, como revisión general, los ECA incluidos en esta revisión sistemática fueron de alta calidad metodológica.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kim C-S et al. (2021)	+	+	+	+	+	+	+
Asaoka D. et al.(2022)	+	+	+	+	+	+	+
Shi S. et al. (2022)	+	+	+	+	+	+	+
Rudzki L. et al. (2019)	+	+	+	+	?	+	+
Tran N. et al. (2019)	+	+	+	+	?	+	+
Tamtaji OR. et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Xiao J. et al. (2020)	+	+	+	+	+	+	+
Agahi A. Et al. (2019)	+	+	+	+	?	+	?

■ Low risk of bias    
 ■ Unclear risk of bias    
 ■ High risk of bias



**Tabla 3.** Evaluación del riesgo de sesgo Cochrane

## 7. DISCUSIÓN

La evidencia recopilada de los ensayos clínicos analizados respalda la idea de que los probióticos podrían desempeñar un papel importante en la mejora de la salud cognitiva y mental en diferentes poblaciones, lo que indica su posible efecto positivo en la salud mental. Los mecanismos por los cuales se explican dichos efectos incluyen la modulación de la microbiota intestinal, la reducción de la inflamación, la disminución del estrés oxidativo y la producción de metabolitos beneficiosos. Destacar la importancia del eje intestino-cerebro y su comunicación bidireccional en la salud cognitiva y mental. Los cambios observados en la composición de la microbiota intestinal sugieren que los probióticos pueden influir en la función cerebral y el comportamiento a través de la mejora de la salud intestinal. Sin embargo, se mencionaron algunas limitaciones en varios de los estudios, como la muestra de sujetos, duración limitada del ensayo, sesgo de recuerdo en las evaluaciones, inclusión de diferentes especies bacterianas, etc.

En esta revisión de 8 artículos relacionados con la microbiota intestinal se plantean 2 preguntas principales. En primer lugar, determinar si existe una evidencia que sustente una relación causal o una correlación entre la enfermedad de Alzheimer y la microbiota intestinal. Esta cuestión es fundamental para comprender el papel de la microbiota en la fisiopatología de la enfermedad. En los estudios revisados se observó una correlación entre el deterioro cognitivo y la microbiota intestinal alterada en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos sugieren que el equilibrio de la microbiota puede desempeñar un papel relevante en el desarrollo y progresión de las enfermedades neuropsiquiátricas.

En segundo lugar, evaluamos si la suplementación con probióticos podría afectar el curso de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados muestran que, hasta el momento, la suplementación con probióticos no ha evidenciado mejoras importantes en el rendimiento cognitivo ni en los biomarcadores evaluados. Aunque sí se observaron pequeñas mejoras en algunos aspectos de la función cognitiva, la mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas en comparación con los controles.

Destacar que la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, la formulación de los probióticos y la dosis, así como el momento de la administración de los mismos, son factores que pueden influir en los resultados. Los ensayos clínicos escogidos sugieren que, a pesar de las limitaciones de los estudios, la respuesta a la suplementación con probióticos puede frenar y mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes sanos o con enfermedad en estadio precoz.

Finalmente, a pesar de la aparente evidencia de un vínculo entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Alzheimer y que los cambios en la microbiota intestinal pueden tener efectos beneficiosos, los resultados de los estudios revisados no respaldan el uso de probióticos como un medio eficaz y fiable para mejorar la cognición, modular biomarcadores oxidativos de inflamación ni para regular el estado de ánimo. En síntesis, se necesitan estudios adicionales de alta calidad y con su seguimiento a largo plazo para comprender mejor los mecanismos involucrados y determinar las condiciones óptimas de tratamiento con probióticos para la población.

## **8. CONCLUSIONES**

1. La composición de la microbiota intestinal difiere significativamente entre pacientes con enfermedad de Alzheimer e individuos sanos. Se han observado alteraciones en la diversidad y abundancia de ciertas especies bacterianas en pacientes con Alzheimer en comparación con controles sanos.
2. La microbiota intestinal desempeña diversas funciones y está involucrada en varias vías biológicas relacionadas con diversas enfermedades. Las bacterias intestinales pueden producir sustancias bioactivas, como ácidos grasos de cadena corta y neurotransmisores, que pueden afectar a la función cerebral y salud mental. La inflamación, el estrés oxidativo y el metabolismo de los lípidos son otros procesos que la microbiota puede regular y que también están relacionados con la enfermedad de Alzheimer..
3. Existe una correlación entre la composición de la microbiota intestinal y el deterioro cognitivo. Esto sugiere que el estado de la microbiota intestinal puede influir en el inicio y la progresión de las enfermedades.
4. Los probióticos han demostrado efectos beneficiosos sobre la función cognitiva, el estado de ánimo y los síntomas relacionados con el estrés en varias poblaciones. Estos resultados respaldan la idea de que la modulación de la microbiota intestinal puede tener efectos positivos en la salud mental y cognitiva.
5. En el contexto específico de la enfermedad de Alzheimer, la suplementación con probióticos no ha mostrado mejoras significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto indica que los probióticos pueden ser más efectivos en etapas tempranas de la enfermedad o como parte de un enfoque terapéutico combinado.
6. Los resultados de los estudios sobre los biomarcadores inflamatorios y oxidativos asociados a la enfermedad de Alzheimer han arrojado resultados mixtos en relación con la suplementación de probióticos. Aunque algunos estudios mostraron una reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, otros no encontraron ningún efecto significativo. Destacar que los efectos de los probióticos en estos biomarcadores pueden depender de factores individuales y ambientales.
7. Actualmente los probióticos se consideran una opción complementaria a otras intervenciones médicas respaldadas por una mayor evidencia científica.

8. Se destaca la relevancia de la salud intestinal en la salud cognitiva y mental en general, y se reconoce un papel importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Mantener un equilibrio saludable de la microbiota intestinal puede ser un factor clave en el desarrollo de estas enfermedades.

## 9. REFERENCIAS

1. Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2022 Mar 14;18(4).
2. Selkoe DJ. Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011 May 16;3(7):a004457–7.
3. Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014;
4. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*. 2016 Aug 19;14(8):e1002533.
5. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Oct 19;7(1).
6. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*. 2011 Feb 8;23(3):187–92.
7. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* [Internet]. 2012 Sep;489(7415):220–30.
8. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2013 Dec 11;505(7484):559–63.
9. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(3):859–904.
10. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep;489(7415):242–9.
11. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):4.
12. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2010;107(26):11971–5.
13. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222–7.

14. Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig HGJ, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, et al. Global and Deep Molecular Analysis of Microbiota Signatures in Fecal Samples From Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1792–801.
15. OToole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science* [Internet]. 2015 Dec 3;350(6265):1214–5.
16. Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010 Jun 22;108(Supplement\_1):4586–91.
17. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020 Aug 21;17(11):687–701.
18. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 Feb 1;71(5):1020–32.
19. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition*. 2010 Aug;104(S2):S1–63.
20. Soriano S, Curry K, Wang Q, Chow E, Treangen TJ, Villapol S. Fecal Microbiota Transplantation Derived from Alzheimer’s Disease Mice Worsens Brain Trauma Outcomes in Wild-Type Controls. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Oct 27];23(9):4476.
21. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018;6(2):133–48.
22. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiology*. 2011.
23. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2011 Jul 13;12(8):453–66.
24. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience. *Journal of Neuroscience* [Internet]. 2014 Nov 12;34(46):15490–6.
25. Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer’s disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*. 2018 Mar;129:329–36.

26. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience* [Internet]. 2015 Jun 1;18(7):965–77.
27. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*. 2015;28(2):203–9.
28. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* [Internet]. 2012 Sep 12;13(10):701–12.
29. Iglesias JA Miguel. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC.
30. Giridharan VV, Barichello De Quevedo CE, Petronilho F. Microbiota-gut-brain axis in the Alzheimer's disease pathology - an overview. *Neuroscience Research*. 2022 May;
31. Escobar YNH, O'Piela D, Wold LE, Mackos AR. Influence of the Microbiota-Gut-Brain Axis on Cognition in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 Mar 2;1–15.
32. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Mar;137:105640.
33. Li J, Zhang F, Zhao L, Dong C. Microbiota-gut-brain axis and related therapeutics in Alzheimer's disease: prospects for multitherapy and inflammation control. *Reviews in the Neurosciences* [Internet]. 2023 Apr 20 [cited 2023 May 30].
34. Nguyen NM, Cho J, Lee C. Gut Microbiota and Alzheimer's Disease: How to Study and Apply Their Relationship. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Feb 17;24(4):4047.
35. Tran TTT, Corsini S, Kellingray L, Hegarty C, Le Gall G, Narbad A, et al. APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *The FASEB Journal*. 2019 Apr 8;33(7):8221–31.
36. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020 Jan 13;2020:1–14.
37. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.

38. Asaoka D, Xiao J, Takeda T, Yanagisawa N, Yamazaki T, Matsubara Y, et al. Effect of Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Function and Preventing Brain Atrophy in Older Patients with Suspected Mild Cognitive Impairment: Results of a 24-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2022 May 7;1–21.
39. Shi S, Zhang Q, Yue S, Ge Shaoyang, Wang Q, Wang R, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* BB68S Improves Cognitive Functions in Healthy Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. 2022 Dec 22 [cited 2023 May 28];15(1):51–1.
40. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:213–22.
41. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Jun;252:271–7.
42. Tamtaji OR, Heidari-soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, et al. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2019 Dec;38(6):2569–75.
43. Xiao J, Katsumata N, Bernier F, Ohno K, Yamauchi Y, Odamaki T, et al. Probiotic *Bifidobacterium breve* in Improving Cognitive Functions of Older Adults with Suspected Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020 Jul 3;1–9.
44. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*. 2018 Aug 15;9.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. Declaración PRISMA 2020. Lista de ítems a incluir en una revisión sistemática.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
<b>DISCUSIÓN</b>			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
<b>OTRA INFORMACIÓN</b>			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
<b>MÉTODOS</b>			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron los datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente ( <i>missing</i> ) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

ANEXO 2. Manual Cochrane 5.1.0. Herramienta de riesgo de sesgo.

<b>GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA</b> <b>Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.</b>	
<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se refieren a una tabla de números aleatorios;</li> <li>▪ Uso de un generador de números aleatorios por ordenador;</li> <li>▪ Lanzamiento de una moneda;</li> <li>▪ Barajar cartas o sobres;</li> <li>▪ Lanzar los dados;</li> <li>▪ Sorteo de tarjetas;</li> <li>▪ Minimización*.</li> </ul> <p>*La minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio.</p>
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Habitualmente la descripción involucra algún enfoque sistemático y no aleatorio, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar;</li> <li>▪ Secuencia generada mediante alguna regla según la fecha (o el día) de ingreso;</li> <li>▪ Secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio.</li> </ul> <p>Otros enfoques no aleatorios se utilizan con mucha menor frecuencia que los enfoques sistemáticos mencionados anteriormente y tienden a ser obvios. Habitualmente incluyen la evaluación o algún método de categorización no aleatoria de los participantes, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asignación según el criterio del médico;</li> <li>▪ Asignación según la preferencia del participante;</li> <li>▪ Asignación según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas;</li> <li>▪ Asignación según la disponibilidad de la intervención.</li> </ul>
<p>Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".</p>
<b>OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN</b> <b>Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones.</b>	
<p>Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación debido a que uno de los métodos siguientes u otro equivalente se utilizaron para ocultar la asignación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asignación central (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia);</li> <li>▪ Envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica;</li> <li>▪ Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.</li> </ul>
<p>Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección, por ejemplo, asignación según:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de</li> </ul>

	<p>números aleatorios);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial);</li> <li>Alternancia o rotación;</li> <li>Fecha de nacimiento;</li> <li>Número de historia clínica;</li> <li>Cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Éste es habitualmente el caso si el método de ocultación no se describe o no se describe con detalle suficiente para permitir una evaluación definitiva, por ejemplo, si se describe el uso de sobres de asignación, pero es incierto si los sobres eran oscuros y estaban numerados de forma secuencial y cerrados.</p>
<p><b>CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL</b>  <b>Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y del personal durante el estudio.</b></p>	
<p>Crterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ningún cegamiento, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento;</li> <li>Se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento;</li> <li>Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".</li> <li>El estudio no abordó este resultado.</li> </ul>
<p><b>CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS</b>  <b>Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.</b></p>	
<p>Crterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento;</li> <li>Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento;</li> <li>Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No hay suficiente información para permitir una evaluación de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo';</li> <li>El estudio no abordó este resultado.</li> </ul>
<p><b>DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS</b>  <b>Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su</b></p>	

<b>naturaleza o su manejo.</b>	
<p>Crterios para una evaluaci3n de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No hay datos de resultado faltantes;</li> <li>▪ Es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo);</li> <li>▪ Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los n3meros entre los grupos de intervenci3n, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos;</li> <li>▪ Para los datos de resultado dicot3micos, la proporci3n de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusi3n cl3nicamente importante sobre la estimaci3n del efecto de la intervenci3n;</li> <li>▪ Para los datos de resultado continuos, el posible tama1o del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusi3n cl3nicamente relevante sobre el tama1o del efecto observado;</li> <li>▪ Los datos faltantes se imputaron mediante m3todos apropiados.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluaci3n de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es probable que las razones que causan los datos faltantes est3n relacionados con el resultado verdadero, con disequilibrio en los n3meros o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervenci3n;</li> <li>▪ Para los datos de resultado dicot3micos, la proporci3n de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo cl3nicamente relevante en la estimaci3n del efecto de la intervenci3n;</li> <li>▪ Para los datos de resultado continuos, el posible tama1o del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo cl3nicamente relevante en el tama1o del efecto observado;</li> <li>▪ El an3lisis "como se trat3" se realiz3 de forma significativamente diferente de la intervenci3n recibida con respecto a la asignada mediante la asignaci3n aleatoria;</li> <li>▪ Aplicaci3n posiblemente inapropiada de la imputaci3n simple.</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluaci3n de 'Riesgo poco claro' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No hay datos suficientes sobre las p3rdidas/exclusiones para permitir una evaluaci3n de 'Bajo riesgo' o 'Alto riesgo' (por ejemplo, no se se1ala el n3mero de participantes asignados al azar, no se proporcionan los motivos de los datos faltantes);</li> <li>▪ El estudio no abord3 este resultado.</li> </ul>
<p><b>NOTIFICACI3N SELECTIVA DE LOS RESULTADOS</b>  <b>Sesgo de notificaci3n a causa de una notificaci3n selectiva incompleta.</b></p>	
<p>Crterios para una evaluaci3n de 'Bajo riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El protocolo del estudio est3 disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de inter3s para la revisi3n se describieron de una manera preespecificada;</li> <li>▪ El protocolo del estudio no est3 disponible pero est3 claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).</li> </ul>
<p>Crterios para una evaluaci3n de 'Alto riesgo' de sesgo</p>	<p>Cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se describieron todos los resultados primarios del estudio preespecificados;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se prespecificaron;</li> <li>• Uno o más resultados primarios no se prespecificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado);</li> <li>• Uno o más resultados prespecificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis;</li> <li>• La publicación del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.</li> </ul>
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo". Es probable que la mayoría de los estudios se incluya en esta categoría.
<b>OTROS SESGOS</b>	
<b>Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.</b>	
Criterios para una evaluación de 'Bajo riesgo' de sesgo	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
Criterios para una evaluación de 'Alto riesgo' de sesgo	Hay al menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o</li> <li>• Tuvo un desequilibrio inicial extremo; o</li> <li>• Se ha señalado la presencia de fraude; o</li> <li>• Tiene algún otro problema.</li> </ul>
Criterios para una evaluación de 'Riesgo poco claro' de sesgo	Puede haber riesgo de sesgo, pero no hay: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o</li> <li>• Justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.</li> </ul>

### ANEXO 3. Estudio de calidad de la evidencia SIGN.

 <b>Methodology Checklist 2: Controlled Trials</b>	
Study identification <i>(Include author, title, year of publication, journal title, pages)</i>	
Guideline topic:	Key Question No: Reviewer:
<p><b>Before</b> completing this checklist, consider:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper a <b>randomised controlled trial</b> or a <b>controlled clinical trial</b>? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist. If it is a <b>controlled clinical trial</b> questions 1.2, 1.3, and 1.4 are not relevant, and the study cannot be rated higher than 1+</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>	
Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):	
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY	
<i>In a well conducted RCT study...</i>	<i>Does this study do it?</i>
1.1 The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.2 The assignment of subjects to treatment groups is randomised.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.3 An adequate concealment method is used.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.4 The design keeps subjects and investigators 'blind' about treatment allocation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.5 The treatment and control groups are similar at the start of the trial.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.6 The only difference between groups is the treatment under investigation.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.7 All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/>
1.8 What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	
1.9 All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis).	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
1.10 Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites.	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't say <input type="checkbox"/> Does not apply <input type="checkbox"/>
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY	
2.1 How well was the study done to minimise bias? <i>Code as follows:</i>	High quality (++) <input type="checkbox"/> Acceptable (+) <input type="checkbox"/> Low quality (-) <input type="checkbox"/> Unacceptable – reject 0 <input type="checkbox"/>
2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
2.4 <b>Notes.</b> Summarise the authors' conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	