



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico (2018-19)

**Trabajo Fin de Grado**

**“La dieta, el microbioma y la Enfermedad  
de Alzheimer”**

Revisión Bibliográfica

Alumno/a: Ángela Ramos Güemes

Tutor/a: Elena Solera Segura

**Mayo, 2019**

## ÍNDICE

1. GLOSARIO .....	2
2. RESUMEN .....	3
Palabras clave .....	3
2.1 ABSTRACT .....	4
Key words .....	4
3. INTRODUCCIÓN .....	5
3.1. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: LA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI .....	5
3.1.1. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO .....	6
3.2.2. LA MODULACIÓN DEL MICROBIOMA .....	9
3.3 LA DIETA .....	10
3.4 EL EJE INTESTINO-CEREBRO. RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. ....	11
3.5 RELACIÓN DE LA EA CON EL MICROBIOMA .....	12
3.6. JUSTIFICACIÓN .....	12
4. OBJETIVOS.....	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
6. RESULTADOS.....	17
7. DISCUSIÓN.....	33
8. CONCLUSIONES .....	35
9. BIBLIOGRAFÍA .....	36
10. ANEXOS.....	41
1. FACTORES DE RIESGO EA .....	41
2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	42
3. TABLAS RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS UTILIZADOS.....	46

## 1. GLOSARIO

**A $\beta$** : Beta-amiloide

**Ach**: Acetilcolina

**AGCC**: Ácidos grasos de cadena corta

**APOE**: Apolipoproteína

**APP**: Proteína precursora amiloide

**BHE**: Barrera hematoencefálica

**BMAA**: Beta-metilamino-L-alanina

**CAA**: Angiopatía amiloide cerebral

**DA**: Dopamina

**DHA**: Ácido docosahexaenoico

**DMV**: Núcleo dorsal motor del vago

**DTM2**: Diabetes Mellitus tipo II

**EA**: Enfermedad de Alzheimer

**EPA**: Ácido eicosapentaenoico

**FMT**: Trasplante de microbiota fecal

**FNDC**: Factor neurotrófico derivado del cerebro

**GABA**: Ácido gamma-aminobutírico

**GI**: Gastrointestinal

**HTA**: Hipertensión arterial.

**5-HT**: Receptores de serotonina

**LPS**: Liposacárido o endotoxina

**MCT**: Triglicéridos de cadena media

**MeDi**: Dieta mediterránea

**MEND**: Mejora metabólica para la neurodegeneración

**7  $\alpha$ - nAChRs**: Receptores nicotínicos alpha 7

**NFTs**: Ovillos neurofibrilares intracelulares

**NMDA**: Ácido N-metil-D-aspártico

**PSEN1 y PSEN2**: Presenilina 1 y Presenilina 2

**SNC**: Sistema Nervioso Central.

**SNE**: Sistema Nervioso Entérico

**TLR**: Receptores tipo Toll

## 2. RESUMEN

**Introducción:** Recientemente se ha vinculado el microbioma con las enfermedades neurodegenerativas. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y su falta de tratamiento ha llevado a investigar las vías de comunicación entre el cerebro y el cuerpo, como la conexión eje intestino-cerebro.

**Objetivo:** Investigar las relaciones entre la dieta, el microbioma y la EA.

**Material y métodos:** Revisión bibliográfica realizada en diferentes bases de datos desde Diciembre de 2018 hasta Abril del 2019. Después de establecer unos criterios de inclusión y exclusión, de una lectura crítica y de utilizar el programa CASPe, se obtienen 14 artículos.

**Resultados:** Existe una interacción bidireccional entre el eje intestino-cerebro a través de sustancias producidas por el microbioma intestinal. Los estudios en ratones han dado esperanza a los pacientes con EA, descubriendo la alteración del microbioma en esta patología y la importancia de los probióticos. La flora bacteriana que recubre nuestras superficies corporales contribuye a la realización de las funciones vitales del organismo, por lo que una modificación de esta podría contribuir al estado de enfermedad. Los probióticos, los alimentos funcionales y algunos tipos de dietas son capaces de restaurar y restablecer el microbioma intestinal.

**Discusión:** Hacen falta estudios en humanos para determinar la evidencia científica. Si la dieta es capaz de modular el microbioma y este se encuentra alterado en la EA, se podrían establecer intervenciones más específicas para regular el estado de disbiosis. Los probióticos administrados en la dieta deberían ser otro objeto de estudio en un futuro.

**Palabras clave:**

Enfermedad de Alzheimer (EA), dieta, enfermedades neurodegenerativas, microbioma, microbiota intestinal.

## 2.1 ABSTRACT

**Introduction:** Microbiome has recently been associated with neurodegenerative diseases. Alzheimer’s disease (AD) is the most common form of dementia and the lack of treatment has led to study the existing channels of communication between the brain and the body, such as the gut-brain axis stands out.

**Objective:** To investigate the relationship between diet, microbiome and AD.

**Material and Methods:** It is a bibliographic review made in different databases from December 2018 to April 2019. After establishing inclusion and exclusion criteria, a critical reading, and using the CASPe program, we obtained 14 articles to analyze.

**Results:** The outcome shows bidirectional interactions within the brain-gut axis through substances produced by the gut microbiome. Studies in mice have given hope to patients with AD, discovering the alteration of the microbiome in this pathology and the importance of probiotics. Gut flora covering our corporal surfaces contribute to the performance of the vital functions of the human body, so a variation in this could modify the status of the disease. Probiotics, functional food and some types of diet are able to restore and re-establish the gut microbiome.

**Discussion:** Further studies in human beings are needed to ascertain the scientific evidence. If diet is able to modulate the microbiome and microbiome is found to be altered in AE, more specific interventions could be established to regulate the status of dysbiosis. That is the reason why the probiotics administered through diet should be another subject of study in the future.

**Key words:**

Alzheimer’s disease (AD), diet, neurodegenerative diseases, microbiome, gut microbiota.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: LA EPIDEMIA DEL SIGLO XXI

En la actualidad, España es un país que cuenta con una de las esperanzas de vida más altas del mundo, lo que se traduce en un envejecimiento de la población, siendo esta razón una de las principales causas de aparición y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como: el Parkinson, el Alzheimer, la Esclerosis Múltiple<sup>1</sup>...

Según los datos de la OMS (Organización Mundial de la salud) del 2017 la Enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia representando entre un 60%-70% de los casos de esta. La demencia afecta a nivel mundial a unos 50 millones de personas. Se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general mayor de 60 años sufrirá demencia a lo largo de su vida. Se prevé que el número de personas con demencia alcanzará los 152 millones en 2050 puesto que en los países con ingresos bajos y medios está aumentando este trastorno <sup>2</sup>.

En 1907, Alois Alzheimer, psiquiatra y neuroanatomista, describió una nueva alteración patológica o clínica, definida por una forma atípica de demencia presenil, en una paciente con síntomas psicóticos, trastornos del comportamiento, afasia, depresión y deterioro cognitivo. Este proceso le identificó en un primer momento como “Enfermedad de Alzheimer por Keapren”. Neuropatológicamente, la paciente presentaba placas seniles y ovillos neurofibrilares con una atrofia de la corteza cerebral. Los cambios en la estructura interna de las neuronas fueron posteriores, que son las lesiones que definen la enfermedad en el S.XXI <sup>3,4</sup>. Según un metanálisis de Niu H *et al.* (2016) entre los años 1995 y 2015, en Europa, la prevalencia de la EA fue de un 5%. Además la diferencia depende del género, siendo mayor en las mujeres (7%) que en los hombres (3%) <sup>5</sup>.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa clasificada en el orden de demencia de origen desconocido que progresa con gran lentitud. Suele debutar con pérdida de memoria y posteriormente aparecen alteraciones cognitivas: apraxia, afasia, desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonar, lo que conlleva un deterioro del individuo en todos los sentidos<sup>6</sup>.

### 3.1.1. ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo por los investigadores en las últimas décadas, todavía se desconoce su etiología. Se han conseguido muchos avances desde su descubrimiento:

-Existen evidencias clínicas como son la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares intracelulares (NFTs) en la corteza cerebral, que son los principales hallazgos del EA. La proteína precursora amiloide (APP) sintetiza el péptido  $\beta$ -amiloide que se acumula de forma patológica formando estas placas tanto en el cerebro, como la parénquima y en los vasos sanguíneos, donde se conoce con el nombre de angiopatía congofílica o angiopatía amiloide cerebral (CAA). Este hecho desencadena la hiperfosforilación de la proteína tau, formándose los ovillos (NFTs) que posteriormente provoca un proceso de muerte celular programada llamada “cascada de la apoptosis”, la cual comienza en las neuronas de tipo colinérgico, sobre todo en las colinérgicas del núcleo basal de Meynert <sup>4,6</sup>.

-Descubrimiento de la existencia de genes relacionados:

- **Determinantes:** los genes codificantes de las Presenilinas 1 (PSEN1, cromosoma 14) y 2 (PSEN 2, cromosoma 1). Corresponde únicamente al 1-2% de los casos puesto que en la mayoría de los pacientes la patología surge de manera espontánea. Son responsables de la enfermedad hereditaria que se transmite en las familias, de inicio precoz (entre 35 y 55 años) <sup>4,7</sup>.
- **Predisponentes:** el gen codificante de la apolipoproteína E4 (APOE4) localizado en el cromosoma 19 (principal factor genético de riesgo de desarrollo de AE) En España se identificó el alelo E4 en el 44% de los pacientes con la EA. <sup>4,7</sup>.

-Se ha descubierto la relación de la EA con mecanismos inmunológicos en el cerebro. Las proteínas mal plegadas y agregadas se unen a los receptores de reconocimiento de patrones en microglía y astrogliá, y desencadenan una respuesta inmune innata en la que se liberan mediadores inflamatorios, que contribuyen a la progresión de la enfermedad y a aumento de la gravedad. El análisis del genoma descifra que este proceso está regulado por distintos genes. Además, es probable que los

factores externos, como la inflamación sistémica y la obesidad, interfieran con los procesos inmunológicos y promuevan su progresión<sup>8</sup>.

Entre los posibles factores de riesgo se encuentran: el sexo, el tabaco, la edad, la genética, el alcohol, el traumatismo craneoencefálico, la educación y la dieta (suplementos vitamínicos antioxidantes- Vitaminas E y C, ácidos grasos poliinsaturados y la restricción calórica), el peso corporal bajo o alto, la dislipemia, el síndrome metabólico, la hipertensión, la enfermedad cerebro vascular, la actividad física e incluso la diabetes tipo II (DTM2)<sup>7, 9</sup> (Anexos: Tabla 4. Factores de Riesgo de EA).

### 3.1.2. TRATAMIENTO

A día de hoy solo se dispone de fármacos encaminados al tratamiento de los síntomas y hacer más lento el progreso de la enfermedad. Se destacan:

- **Anticolinesterásicos (inhibidores de la acetilcolinesterasa).**

Se utilizan fármacos potenciadores de la función colinérgica debido a que existe una correlación directa entre el déficit colinérgico y el deterioro cognitivo. Los IECAS (inhibidores de la acetilcolinesterasa) con un nivel de evidencia de clase I como son: donepezilo, rivastigmina y galantamina que aumentan la disponibilidad de la acetilcolina en el cerebro para que se comuniquen mejor las neuronas<sup>10, 11</sup>.

- **Moduladores de la transmisión glutamatérgica**

Existe un antagonista del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo conocido como memantina. Actúa en la vía del glutamato que está implicada en los procesos de memoria y aprendizaje y en la neurodegeneración, ya que una actividad glutamatérgica excesiva tiene efectos neurotóxicos<sup>11</sup>.

- **Otros tratamientos**

Una posible actuación que necesita investigación sería a través de los antiinflamatorios no esteroideos, los estrógenos, la vitamina C y la vitamina E que podrían ser útiles en estos casos debido a sus efectos neuroprotectores<sup>4</sup>.

En la actualidad también se está estudiando la estimulación del nervio vago para el tratamiento de la EA puesto que se ha probado con éxito en el tratamiento de la epilepsia y la depresión<sup>12</sup>.



## 3.2 EL MICROBIOMA

Existe gran relación entre las palabras “microbioma” y “microbiota” por lo que, a continuación, se definen ambos términos.

Dentro del mundo animal, los mamíferos están habitados por colonias de organismos microscópicos que interactúan con el huésped siendo esenciales para poder desarrollar sus funciones vitales y para mantener el estado fisiológico del cuerpo<sup>13</sup>. La microbiota es el conjunto de microorganismos que mantienen una relación de simbiosis con el huésped y habitan en él<sup>14</sup>.

Por otro lado, se define el microbioma como el genoma colectivo del conjunto o agrupación de bacterias, arqueas, hongos, protozoos, virus que residen dentro de un hábitat, en este caso el cuerpo del huésped. Se puede dividir el microbioma por regiones debido a las grandes diferencias entre ellos: como la piel, el intestino, el estómago<sup>13</sup>...Participa en la homeostasis, metabolismo, salud intestinal, actividad inmunológica, síntesis de vitaminas y en el neurodesarrollo. Es dinámico y varía durante la vida del huésped<sup>15,13</sup>.

Existen hipótesis respaldadas por estudios de investigación que sugieren que los mamíferos son estériles hasta que se produce su colonización por microbios antes del momento del nacimiento. Los recién nacidos por parto vaginal presentan comunidades microbianas entre las que destacan *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp*, semejantes a los microbios que residen en la vagina de la madre. Por el contrario, los nacidos por cesárea son colonizados por microbios que residen en la piel como *Staphylococcus*. Por lo tanto, los microbios intestinales dependerán de la madre y de los factores ambientales<sup>13</sup>

### 3.2.1. EL MICROBIOMA INTESTINAL

El microbioma intestinal está compuesto por más de  $10^{14}$  organismos microscópicos, es el mayor reservorio de microbios en los humanos y es el que controla el eje intestino-cerebro (unión del tracto gastrointestinal al cerebro). La salud del huésped depende de su diversidad. Está compuesto por<sup>12</sup>:

- Filo Firmicutes (51%): *Clostridium coccooides* y *Clostridium leptum* y los géneros de *Lactobacillus*.
- Filo Bacteroidetes (48%): *Bacteroides* y *Prevotella*.
- Filo de bacterias menos populosas (1%): *Proteobacteria*, *Actinobacteria* (incluyendo el género de *Bifidobacteria*), *Fusobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia* y *Lentisphaerae*.<sup>15, 13</sup>.

La disbiosis intestinal se refiere a cualquier cambio en el microbioma intestinal que afecta negativamente a la salud del organismo. Conlleva amplios cambios en los microbios de la comunidad, reducción de la diversidad de especies y variaciones en la proporción de organismos particulares<sup>13</sup>.

La ausencia de comensales importantes puede ser definida como disbiosis ya que es considerada como perjudicial aunque no existan patógenos<sup>13</sup>. Muchos estudios recientes sugieren que la disbiosis microbiana contribuye a la patología de múltiples enfermedades neurológicas, incluida la depresión, ansiedad y neurodegeneración<sup>15</sup>.

### 3.2.2. LA MODULACIÓN DEL MICROBIOMA

Existen diferentes formas de modular el microbioma.

- Probióticos: son un conjunto de microorganismos vivos que ingeridos en ciertas cantidades pueden provocar beneficios al huésped. *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* son los dos géneros principales de probióticos usados para investigar el impacto en la salud de los humanos. El ácido aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor que causa un efecto inhibitor en el Sistema Nervioso Central (CNS) producido por *Lactobacillus brevis* y *Bifidobacterium dentium* a través del metabolismo del glutamato<sup>12</sup>.
- Prebióticos: conjunto de alimentos no digeribles que son utilizados por la microbiota intestinal para generar productos finales como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que proporcionan nutrientes esenciales para el epitelio entérico. Ayudan a mantener un medio antiinflamatorio y un pH ácido que evita que patógenos específicos se afiancen<sup>13</sup>.

- Antibióticos: Una de las formas más comunes de provocar disbiosis es a través de los antibióticos, algo comprobado en estudios experimentales con animales<sup>12</sup>.
- Trasplante de heces fecales (FMT): Es una intervención que consiste en un trasplante de microbiota de un donante sano a un sujeto enfermo para reponerla o restablecerla. No está claro si los beneficios de la FMT se derivan de la transferencia de comensales viables; por el intercambio de virus, proteínas, ácidos biliares, vitaminas, AGCC; por sustancias todavía no identificadas en las heces o por combinaciones específicas<sup>12,13</sup>.

### 3.3 LA DIETA

Estudios recientes han encontrado que una dieta alta en grasas puede alterar la composición de la microbiota intestinal con una reducción dramática en varios grupos bacterianos como *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium rectal*, *Clostridium coccoi-des* y bacterias relacionadas con *Bacteroides*. También se ha observado que la dieta alta en grasas aumenta crónicamente niveles de LPS en plasma, lo que se denomina "endotoxemia metabólica", y puede conducir a un grado bajo de inflamación crónica, resistencia a la insulina y DMT2<sup>12</sup>.

La ingesta dietética parece ser un importante regulador a corto y largo plazo de la estructura y función de la microbiota intestinal. Una alimentación basada en un consumo mayor de vegetales y compuestos derivados de plantas específicas pueden reducir el riesgo de DMT2, síndrome metabólico e incluso EA<sup>12</sup>.

Se requieren estudios de microbiota en humanos para determinar los mecanismos de la disbiosis intestinal. Estos cambios podrían ser inducidos por la dieta o por la patogenia de la EA<sup>12</sup>. Se presentan pruebas de que la suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) aumenta la producción AGCC, creando una microbiota intestinal eubiótica. Por lo tanto, los ácidos grasos Omega-3 pueden considerarse prebióticos. Estos nutrientes, sin embargo, se adsorben en el intestino delgado y normalmente no alcanzan el colon. Para ejercer una actividad prebiótica completa, deberían llegar directamente al colon<sup>16</sup>.

### **3.4 EL EJE INTESTINO-CEREBRO. RELACIÓN DE LA MICROBIOTA CON LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.**

Cualquier desequilibrio en la microbiota intestinal comensal, también llamado disbiosis, conduce a señales endocrinas, inmunológicas y neuronales anormales que acaban provocando un defectuoso desarrollo neuronal y empeoran los síntomas de las enfermedades degenerativas<sup>15</sup>.

La forma de comunicación a través de este eje se hace a través de tres vías bioquímicas: los factores neuronales, las vías endocrinas y las señales inmunológicas.

Las bacterias de la luz intestinal son capaces de producir distintos neurotransmisores como: la dopamina (DA) y acetilcolina (ACh)<sup>15</sup>. A través de la circulación sanguínea estas sustancias cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) influyendo en la señalización del Sistema Nervioso Central (SNC). También existen especies de microbiota individuales responsables de estimular el Sistema Nervioso Entérico (SNE) propagando así las señales a través del nervio vago para activar su núcleo dorsal (DMV)<sup>15</sup>.

La microbiota intestinal genera además una gran cantidad de moléculas de señalización endocrina. Los AGCC, incluidos el propionato, el butirato y el acetato, son las principales moléculas de señalización producidas por la microbiota. Se incluyen entre sus funciones la estimulación de la síntesis de neurotransmisores en la periferia y en el centro <sup>15</sup>. Un mecanismo puesto en práctica por la microbiota es la estimulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y la consecuente liberación de cortisol. El cortisol suprime la respuesta inflamatoria e influye en los procesos neurológicos. También, la microbiota produce ácido ferúlico e influye en la producción de mucina: gel químico inhibidor que bloquea la penetración de patógenos a través del intestino. Además, algunos componentes de la microbiota también suprimen directamente las citoquinas proinflamatorias <sup>15</sup>.

El microbioma interviene en muchas de las vías que regulan el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. La modulación a través de la microbiota puede tener efectos terapéuticos y ser clave para su prevención y tratamiento <sup>15</sup>.

### 3.5 RELACIÓN DE LA EA CON EL MICROBIOMA

Puesto que la dieta es un factor de riesgo para la EA, y el microbioma y su funcionamiento también dependen de esta, se buscan relaciones entre estos tres términos. Además, numerosos estudios relacionan el microbioma con la cognición y patogénesis del EA<sup>12</sup>. La disbiosis microbiana puede conducir a un aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, que se asocian con factores de riesgo para la EA, como el envejecimiento, la DMT2 y la obesidad <sup>12</sup>.

La estimulación del nervio vago podría activar la vía antiinflamatoria colinérgica liberadora de Ach que se une a los receptores nicotínico alfa-7 ( $\alpha$ -7 nAChRs) de macrófagos para inhibir la liberación de citoquinas proinflamatorias. Además, la estimulación del  $\alpha$ -7 nAChRs expresada en células de microglía puede promover la fagocitosis del Beta-amiloide ( $A\beta$ ) reduciendo la neurotoxicidad inflamatoria <sup>12</sup>.

### 3.6. JUSTIFICACIÓN

Como se ha indicado en la introducción, una de las líneas novedosas de la investigación sobre la etiología de la EA radica en el estudio del microbioma. Partiendo de la base de que el microbioma ayuda a los seres humanos a realizar gran variedad de funciones no es de extrañar que pudiera contribuir a la patogenia de esta enfermedad.

Ya Hipócrates en el siglo III a. C. expresó: "Toda enfermedad comienza en el intestino"<sup>13</sup>. Esta famosa frase y estudios e investigaciones posteriores han llevado a relacionar el cerebro con el tracto gastrointestinal a través del ya conocido “eje-intestino-cerebro” con el que mantiene una relación bidireccional. Además, este órgano está recubierto de microbios que forman parte del microbioma.

El desconocimiento de la EA ha llevado a investigar posibles factores de riesgo desencadenantes y nuevas estrategias terapéuticas. En numerosos estudios se pueden apreciar cambios en el microbioma realizados mediante la dieta. Por lo tanto, en este trabajo se pretende relacionar estos tres términos que parecen tener grandes conexiones entre sí.

## **4. OBJETIVOS**

Los objetivos que se plantean para este trabajo son:

### **GENERAL:**

- Obtener conocimientos actuales sobre la EA y su posible relación con el microbioma y la dieta.

### **ESPECÍFICOS:**

- Comprender la importancia del estudio del microbioma.
- Conocer el papel de los probióticos como moduladores del microbioma.
- Responder a cuestiones relacionadas con el papel de la dieta en la EA.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo consiste en una Revisión Bibliográfica. Se pretende indagar sobre un tema de actualidad como es la posible relación entre la dieta, el microbioma y la EA. Se comienza estableciendo una pregunta de investigación que posteriormente se traduce al lenguaje documental a través de la metodología PICO (Ver Tabla 1).

¿Existe relación entre la dieta y el microbioma en pacientes con riesgo de desarrollo o con Enfermedad del Alzheimer establecida?

**Tabla 1.** Formulación pregunta PICO de Sackett. Fuente: Elaboración propia.

<b>Pregunta PICO</b>		
<b>P</b>	<b>Pacient / Pacientes</b>	- Población con factores de riesgo para la EA (Anexos.Tabla 4. Factores de riesgo de EA). - Población con EA.
<b>I</b>	<b>Intervention / Intervención</b>	Dieta, microbiota y microbioma.
<b>C</b>	<b>Comparison /Comparación</b>	No procede.
<b>O</b>	<b>Outcomes / Resultados</b>	Relación entre dieta, microbioma y la EA.

A partir de este punto, se desarrolla una estrategia de búsqueda que implica la inserción de las palabras clave del tema en los tesauros DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings) obteniendo los resultados recogidos en la Tabla 2 con la ayuda de las palabras naturales y los términos en inglés.

Posteriormente, con la unión de estos términos y algunos sinónimos, se establecen varias estrategias de búsqueda utilizando el operador booleano AND (Anexos: Tabla 5. Estrategia de búsqueda). Se emplean diferentes recursos electrónicos para realizarlo. El acceso a varios de ellos se hace a través de la Biblioteca de la UVA.

- Bases de datos y bibliotecas virtuales: Pubmed, Science Databage, Dialnet, Elsevier, Scopus, Wiley Online Library, Catalogo Cisne Buc (Biblioteca Computense), Portal Regional de la BVS.

Para realizar una mayor investigación se siguió la misma estrategia de búsqueda en: Cochcrane, Lilacs, Medline Plus y Scielo pero sin la obtención de resultados.

El proceso comenzó en el mes de Diciembre de 2018 y dura hasta finales del mes de Abril del 2019. Los criterios de inclusión generales para todos los buscadores fueron:

- Idioma: español o inglés.
- 2014-2019
- Texto completo gratuito.
- Relación del microbioma o la microbiota con la EA.

Criterios exclusión:

- Artículos duplicados.
- Artículos de pago e incompletos.

Tabla 2. Descriptores Desc Y Mesh. Fuente: Elaboración propia.

<b>PALABRAS NATURALES</b>	<b>DESC (DESCRIPTOR)</b>	<b>TÉRMINO EN INGLÉS</b>	<b>MESH (DESCRIPTOR)</b>
<b>Microbioma</b>	Microbiota/genética (metagenoma) <b>Sinónimos:</b> -Microbioma -Microbioma humano	<b>Microbiome</b>	"Microbiota/genetics"[Mesh] <b>Entry Term(s):</b> -Microbiome
<b>Alzheimer</b>	Enfermedad de Alzheimer	<b>Alzheimer</b>	Alzheimer disease
<b>Dieta</b>	Dieta	<b>Diet</b>	Diet
<b>Eje intestino- cerebro</b>		<b>Gut-brain-axis</b>	

Tras una preselección de artículos se obtienen 66. Se realiza una eliminación de duplicados dentro de cada base de datos excluyendo 25 (Anexos: Tabla 7. Estrategia de búsqueda).



En la primera fase, se continúa con el proceso de investigación aplicando los criterios de inclusión. Tras una lectura de título y resumen: se descartan 2 y se obtienen 39 resultados (Anexos: Tabla 6. Selección de artículos).

En la segunda fase, se procede a una lectura completa de los artículos. Se consiguen de esta forma 18 potencialmente útiles, eliminando 20 al analizar la duplicidad general y 1 tras lectura. Se verifica el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión (Anexos: Tabla 7. Estrategia de búsqueda).

Para comprobar la validez, se decide utilizar un instrumento de lectura crítica: CAS-Pe. Es aquí donde se eliminan 6 artículos por no pasar el 60% de este cuestionario. En total seleccionamos 12 escritos útiles para realizar este estudio (Anexos: Tabla 6. Selección de artículos).

La revisión comienza con los artículos seleccionados. En el siguiente punto se plantea un análisis de los resultados obtenidos. En los Anexos se puede observar con claridad un resumen del contenido de los artículos (Anexos: 3.Tablas resumen de los artículos utilizados).

## 6. RESULTADOS

Numerosos estudios evidencian la relación bidireccional entre el cerebro y el intestino reflejada fundamentalmente en el tema del envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas <sup>6</sup>.

- 3 ensayos preclínicos: 1 con células gástricas y 2 en ratones.
- 9 revisiones bibliográficas.

### ENSAYOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS

#### I. **The hypothesis that *Helicobacter pylori* predisposes to Alzheimer’s disease is biologically plausible** <sup>17</sup>. CASPe: 8 <sup>18</sup>

Se incuban las células gástricas humanas MNK-28 con *H. pylori*. péptido Hp (2-20) y se exponen a tres condiciones diferentes. Posteriormente se estudia la intervención genética. En este estudio se muestran 2066 genes expresión alterada en presencia del péptido Hp2-20. Se descubren 131 vías de señalización. Las más relacionadas con esta enfermedad (EA-secretasa amiloide y EA-presenilina) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 3). Estas vías incluyen 77 genes, entre los cuales destacan los que suelen definir la patología de la EA: PSEN-1, PSEN-2, APOE.

Se distinguen dos tipos de genes: los únicos (activados solo ante unas condiciones dadas) y los totales (en cualquiera de las dos condiciones propuestas) activados con Hp (2-20), son la categoría más importante de genes.

Los genes únicos aparecen en la ruta de procesamiento de amiloide entre los cinco primeros. Este hallazgo confirma que el péptido actúa preferentemente sobre los genes de la EA. Esto apoya la hipótesis de una conexión entre la infección por *H. pylori* y esta enfermedad. Las limitaciones de este estudio podrían ser comprendidas en un futuro al averiguar cómo la inflamación y el estrés oxidativo influyen en pacientes con EA.

Se observan desreguladas vías que participan en la EA y en la enfermedad de Leasch-Nyhan. La relación entre estas enfermedades sugiere nuevos enfoques para los procesos neurodegenerativos.

**Tabla 3.** Genes de EA - amiloide secretasa y EA - vías de presenilina catalogadas en la base de datos Panther y expresadas de manera diferente tras la activación con Hp (2-20). Adaptación: Contaldi F. *et al* (2017) <sup>17</sup>.

Nombre de las vías	ID de gen	Nombre gen	FDR	log2FC
Vía de la enfermedad de Alzheimer-secretasa amiloide	<i>PRKCI</i>	Tipo de proteína quinasa C iota	3.11E-02	-0.11
	<i>MAPK8</i>	Proteína quinasa activada por mitógenos 8	4.24E-02	-0.15
	<i>MAPK13</i>	Proteína quinasa activada por mitógeno 13	3.51E-02	0.10
	<i>ADAM9</i>	Desintegrina y proteína que contiene el dominio metaloproteína 9	2.51E-02	-0.08
	<i>MAPK3</i>	Proteína quinasa 3 activada por mitógenos	1.52E-02	0.23
	<i>ADAM17</i>	Desintegrina y proteína que contiene el dominio metaloproteína 17	2.55E-02	-0.26
	<i>PRKQC</i>	Tipo de proteína quinasa C theta	3.03E-02	-0.22
	<i>PKN2</i>	Serina / treonina-proteína quinasa N2	1.73E-02	-0.26
	<i>APP</i>	Proteína Precursora Beta Amiloide	2.94E-02	0.04
	<i>PSEN1</i>	Presenilina 1	2.77E-02	0.35
	<i>PSEN2</i>	Presenilina 2	1.83E-02	0.49
	<i>PRKACA</i>	Subunidad catalítica activada por CAMP de proteína quinasa alfa	3.50E-02	0.14
	<i>RBPJ</i>	Recombinante supresor de proteínas de unión de sin pelo	2.48E-02	-0.21
	<i>ACTL8</i>	Proteína similar a la actina 8	3.14E-02	-0.48
	<i>APBB2</i>	Miembro de la familia B de unión a la proteína precursora de beta A4 amiloide	2.99E-02	-0.18
	<i>FZD5</i>	Frizzled-5	4.99E-02	0.10
	<i>WNT10B</i>	Proteína Wnt-10b	2.72E-02	0.30
	<i>LRP6</i>	Proteína 6 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad	2.48E-02	-0.22
	<i>ADAM17</i>	Desintegrina y proteína que contiene el dominio metaloproteína 17	2.55E-02	-0.26
	Vía de la enfermedad de Alzheimer-presenilina	<i>NECTIN1</i>	Nectina-1	3.86E-02
<i>PSEN1</i>		Presenilina 1	2.77E-02	0.35
<i>PSEN2</i>		Presenilina 2	1.83E-02	0.49
<i>NOTCH1</i>		Muesca 1	1.21E-02	0.36
<i>CTNNA1</i>		Catenina beta 1	8.98E-03	-0.18
<i>CTNNA1</i>		Catenina alfa 1	1.87E-02	0.30
<i>APP</i>		Proteína Precursora Beta Amiloide	2.94E-02	0.04
<i>TCF7L2</i>		Factor de transcripción 7-como 2	3.14E-02	-0.18

## II. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota<sup>19</sup>. CASPe: 9 <sup>18</sup>

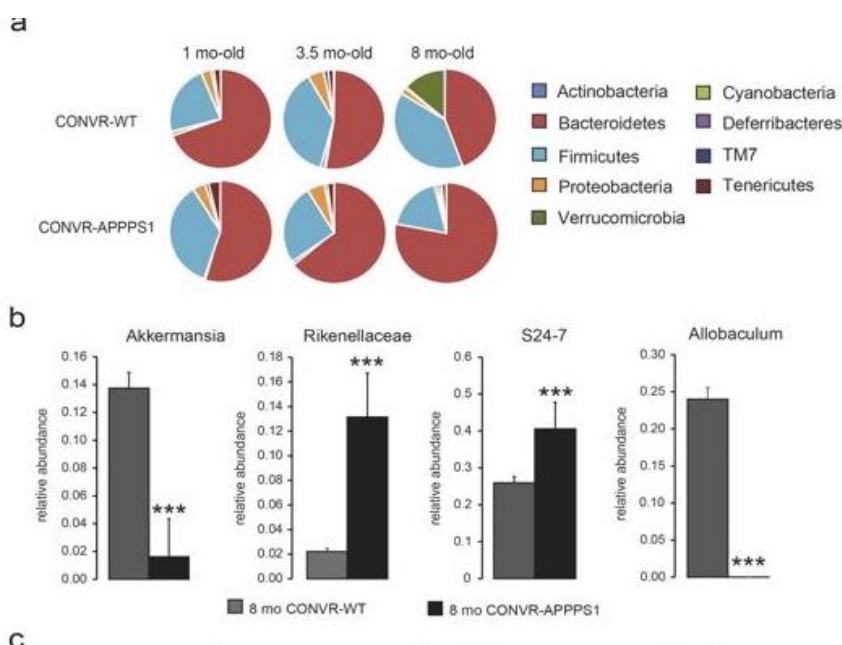
Ensayo preclínico. En una primera fase se comparan dos tipos de ratones:

- Ratones APPS1 transgénicos criados convencionalmente (CONVR-APPS1): poseen una mutación en los precursores amiloides. Son ratones mutantes.
- Ratones no transgénicos de tipo salvaje (CONVR-WT).

Al comparar sus microbiotas se obtienen los siguientes resultados:

En las primeras gráficas por sectores (Figura 1a) destaca que a los 8 meses de edad los ratones no mutantes poseen niveles de *Verrucomicrobia* bastante relevantes en comparación con los mutantes (presentan alterados los precursores amiloides). También, se puede observar que a esta edad hay una gran diferencia en el número de *Firmicutes* entre los dos tipos de ratones siendo mayor su cantidad en los CONVR-WT. En los CONVR-APPS1 aumentan progresivamente con la edad los

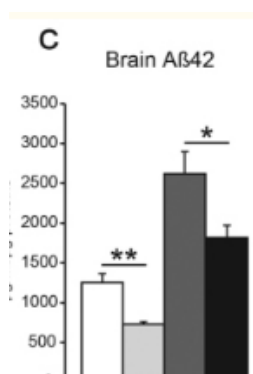
*Bacteroidetes*, siendo esta la especie dominante (Figura 1a). En los CONVR- WT ocurre a la inversa, se reduce significativamente el número de *Bacteroidetes* con la edad.



**Figura 1.** Comparación de microbios intestinales en los ratones CONVR-WT y CNVR-APPS1. Fuente: Harach T *et al.* (2017)<sup>19</sup>

Los resultados demuestran que *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia* y *Tenericutes* fueron significativamente diferentes entre los ratones APPPS1 y WT de 8 meses de edad ( $p < 0,001$ ), así como *Proteobacteria* ( $p < 0,01$ ) y *Actinobacteria* ( $p < 0,01$ ). En los ratones de 1 y 3 meses de edad no se encontraron diferencias significativas (Figura 1a).

En las gráficas de barras (Figura 1b) se compara la abundancia de  $A\beta$  a los 8 meses de edad. Se puede apreciar que *Akkermansia* y *Allobaculum* son más abundantes en los ratones CONVR-WT. Mientras que *Rikellaceae* y *S24-7* (familia de bacterias dentro del Orden Bacteroidales) son más abundantes en ratones CONVR-APPS1. Estos cuatro géneros tienen una abundancia relativa  $> 5\%$  y fueron significativamente diferentes entre los ratones CONVR-APPS1 y CONVR-WT de 8 meses de edad ( $*** p < 0,001$ ), mientras que en los ratones más jóvenes no se aprecian diferencias significativas.



**Figura 2.** Comparación del Aβ cerebral en ratones. Fuente: Harach T *et al.* (2017)<sup>19</sup>

Posteriormente, en la segunda fase, se comparan dos tipos de ratones que presentan alteradas las proteínas Aβ a distintas edades.

1º 3.5 meses de edad: CONVR-APPPS1.

2º 3.5 meses de edad: GF-APPPS1 (libres de gérmenes, sin microbiota intestinal. No presentan patógenos).

3º 8 meses de edad: CONVR-APPPS1.

4º 8 meses de edad: GF-APPPS1.

Se comparan los CONVR-APPPS1 y los GF-APPPS1. Los segundos muestran menos aglomeración de proteína Aβ en cualquier rango de los comparados. El Aβ 42 fue en el que más diferencias significativas se encontraron y se muestran a través de los \*. A mayor número de \* mayor significación (Figura 2).

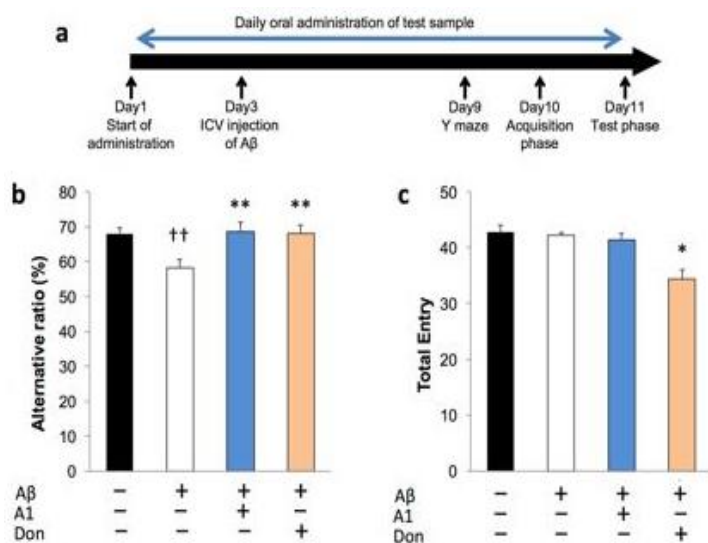
Los resultados de este estudio muestran variaciones en el microbioma entre los ratones CONVR-APPPS1 y CONVR-WT. Y en los CONVR-APPPS1 y GF-APPPS1 se aprecian diferentes cantidades de acúmulo de proteína Aβ, lo que también sugiere que cambios en el microbioma conducen a la aglomeración de esta proteína. Por lo tanto, la microbiota puede contribuir al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Además, la ausencia de microbiota retrasa sustancialmente la progresión de la patología tipo EA.

La asociación de géneros bacterianos con el desarrollo de la patología cerebral Aβ observada en ratones CONVR-APPPS1, indica que ciertos microbios específicos pueden estar involucrados en la progresión de la amiloidosis cerebral.

### III. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease <sup>20</sup>.CASPe: 9 <sup>18</sup>

Ensayo preclínico experimental en ratones. Se induce en un ratón la EA mediante inyección intracerebroventricular (ICV) en la secuencia Aβ25–35 o Aβ1–42. Los probióticos se administraron por vía oral todos los días a partir de 2 días antes de la in-

yección de ICV. Después de 6 días de la ICV, se evaluó la función cognitiva mediante la prueba del laberinto. A partir de entonces, los ratones recibieron la prueba de evitación pasiva (Figura 3a). Se compara:



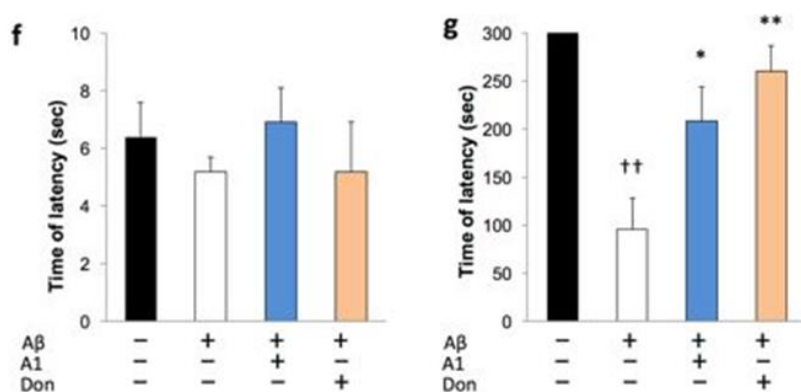
**Figura 3.** Efecto del tratamiento con la cepa A1 de *Bifidobacterium breve* sobre la función cognitiva en ratones modelo EA evaluados mediante la prueba del laberinto y la prueba de evitación pasiva. (a) diseño del estudio (b) evaluación de la alternancia en la prueba del laberinto Y. (c) Tiempo total de entrada en la prueba del laberinto. Fuente: Kobayashi Y et al (2017)<sup>20</sup>.

1. Ratón control sano (WT)
2. Ratón con EA sin tratar
3. Ratón con EA que se le administra probióticos
4. Ratón con EA al que se administra medicación: donepezilo.

Los ratones a los que se había administrado intracerebroventricularmente Aβ<sub>25-35</sub> mostraron una reducción significativa del comportamiento de alternancia en la prueba del laberinto Y en comparación con los ratones de control, lo que indica que los ratones con Aβ<sub>25-35</sub> mostraron memoria de trabajo dañada (Figura 3b). Sin embargo, la administración diaria de *B. breve* A1 o el tratamiento con donepezilo (inhibidor de la colinesterasa de acción central) atenuó notablemente este deterioro del comportamiento de la alternancia al mismo nivel que se observó en los ratones de control. No hubo una diferencia significativa en el número total de entradas en los tres brazos entre los grupos, excepto el grupo donepezilo (Figura 3c), lo que sugiere que *B. breve* A1 no afectó la actividad locomotora.

En la prueba de evitación pasiva, no hubo diferencias significativas en el tiempo de latencia entre los grupos (fase de adquisición, Figura 4f). Durante el ensayo, los ratones inyectados con Aβ<sub>25-35</sub> tuvieron un tiempo de latencia significativamente menor que los ratones de control, pero esto se invirtió después de la admi-

nistración diaria de *B. breve* A1 o donepezilo (Figura 4g), lo que indica que *B. breve* A1 podría mejorar disfunción de la memoria en ratones a los que se les administró A $\beta$ .



Por lo tanto se demuestra que el probiótico tiene tanto efecto como el fármaco en la restauración cognitiva.

**Figura 4.** (f) El tiempo de latencia de la prueba de adquisición. (g) El tiempo de latencia de la sesión de prueba. Fuente: : Kobayashi Y et al (2017)<sup>20</sup>.

El presente estudio demuestra que la administración oral de *B. breve* A1 a ratones con EA mejora la disfunción cognitiva y suprimió la expresión de la inflamación y los genes inmunorreactivos inducidos por A $\beta$ . Estos resultados sugieren el potencial terapéutico de *B. breve* A1 para prevenir el deterioro cognitivo en la EA.

## REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

### IV. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease <sup>21</sup>

CASPe: 7 <sup>22</sup>.

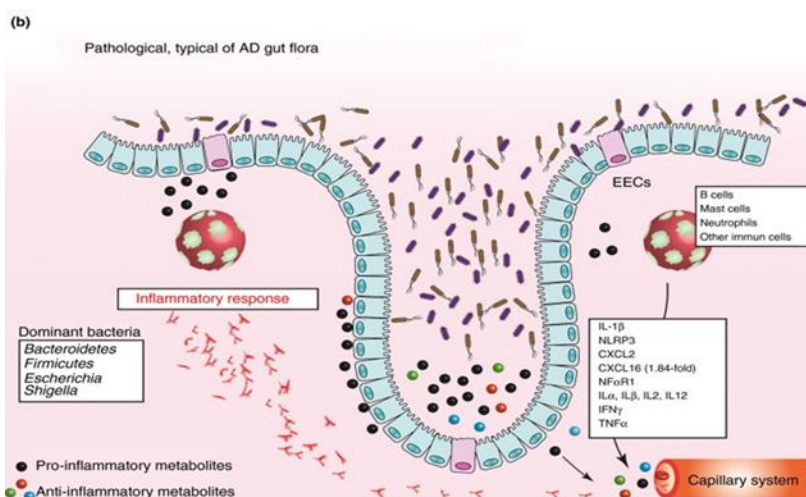
Este artículo presenta una hipótesis sobre la influencia del microbioma en el EA. Las alteraciones que se pueden observar en la microbiota de pacientes con EA son la disminución de especies proinflamatorias y el aumento de las antiinflamatorias como *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (Figura 5). Es entonces cuando la diversidad microbiana disminuida puede desencadenar varios procesos en cerebro como: la inflamación, la degeneración cerebrovascular, la agregación de A $\beta$  y la patología tau. Esto muestra una clara relación con la patogénesis de esta enfermedad.

Los AGCC producidos por el microbioma en el intestino delgado y grueso tienen la capacidad de pasar la BHE llegando a la circulación sanguínea en el proceso de fermentación de los alimentos fibrosos.



Se plantea la hipótesis de que los amiloides bacterianos estuvieran implicados en el inicio y el desarrollo de la neurodegeneración y de la demencia. Estos productos generados por la microbiota son capaces de controlar la inflamación a nivel del SNC y la cantidad de A $\beta$ , regulando los cambios que se producen en la glía y estimulando la producción de citoquinas proinflamatorias. Las variaciones de la flora bacteriana conllevan aumentos o disminuciones de los amiloides y metabolitos bacterianos en sangre. Además, el microbioma podría generar neurotransmisores que regularan la función cerebral, pero todavía se necesita investigación. Los amiloides bacterianos también aumentan el nivel de las expresiones de receptores tipo Toll 4-2 (TLR4-2) en las células mononucleares periféricas. TLR4 -2 puede reconocer metabolitos bacterianos y desencadenar células mononucleares para secretar citoquinas inflamatorias.

Se explica que puede existir una relación biológica entre el envejecimiento y la EA puesto que en esta etapa se produce un aumento de la inflamación intestinal. Las bacterias proinflamatorias se encontrarían en mayor número que las antiinflamatorias y sus productos (metabolitos bacterianos y los amiloides) generarían una inflamación a nivel sistémico afectando al SNC y activando la neurodegeneración.



**Figura 5.** Eje intestino-cerebro 1. En la EA se encuentra un mayor número de bacterias proinflamatorias lo que hace que pasen a la sangre sus productos, metabolitos proinflamatorios pasan a la sangre y se aumenta de esta manera la inflamación sistémica. Fuente: Bostancikioğlu M. (2019)<sup>21</sup>



Todavía no se conocen todos los metabolitos bacterianos. Es necesario estudiar la naturaleza de las bacterias comensales y su contribución a la neuroprotección. Además, existe una falta de modelos animales adecuados y gran dificultad para estudiar los efectos de la microbiota intestinal en los SNE de organismos vivos. El desarrollo de herramientas moleculares y de imagen ayudaría a obtener más conocimientos.

## **V. Exploring the Association between Alzheimer's Disease, Oral Health, Microbial Endocrinology and Nutrition<sup>23</sup>. CASPe:7<sup>22</sup>**

La nutrición y salud bucal deberían ser cuidados prioritarios sobretodo en el envejecimiento ya que son factores relacionados con la agravación de enfermedades como la DMT 2, que a la vez podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EA. Los patógenos orales pueden provocar cambios en las respuestas inmunes y activar la vía inflamatoria.

El mantenimiento del microbioma oral y gastrointestinal otorga beneficios al huésped. Se cree que el biofilm disbiótico oral coopera con otros factores que promueven la patogenia de la enfermedad tanto local como distalmente (fuera del tracto gastrointestinal). Los patógenos orales y del tracto GI promueven cambios en las respuestas inmunes y activan la vía inflamatoria.

La conexión bidireccional entre el microbioma GI y el cerebro involucra a las proteínas de la vía endocrina, al GABA, a la serotonina o las hormonas del estrés entre otras. Esto se debe a que las bacterias microbioma del tracto GI generan neuroquímicos y participan en el mantenimiento local a través de las vías de señalización del nervio vago sensorial que conecta con el cerebro. La modificación del microbioma podría explicar la pérdida de neurotransmisores y por lo tanto, la incapacidad para controlar la inflamación local con la colaboración del cerebro.

Actuar sobre los factores nutricionales puede ser la mejor manera de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad periodontal y de la EA. Los suplementos de aceite de coco virgen y triglicéridos de cadena media (MCT) aportan cuerpos cetónicos que pueden beneficiar al cerebro y mejorar la microbiota oral. Es de gran im-

portancia la nutrición durante el envejecimiento por los déficits nutricionales que se suelen producir.

También, el artículo analiza los múltiples factores de riesgo que comparten la periodontitis y la EA como son: el tabaco, el alcohol o la dieta. Se menciona un factor protector de esta enfermedad neurodegenerativa: vitaminas B y D. La salud bucal afecta a la elección nutricional. Se observó que la pérdida dentaria afectaba a la elección de alimentos. Esto produce efectos sobre la salud: oral, gastrointestinal, metabólica y neurológica.

Se menciona la importancia del programa MEND (Mejora metabólica para la neurodegeneración) creado por Bredesen *et al.* (2016) en cuyo estudio se defiende una intervención multidisciplinar al conseguir que varios pacientes recuperaran la memoria al evitar los factores de riesgo que podrían regularla. Se propone una intervención multifactorial: dieta baja en carbohidratos, suplementada con aceite de coco virgen o MCT, pescado o alimentos que contengan ácidos grasos Omega-3, nutrientes específicos o fitoquímicos. Y además, incluir otras actuaciones: higiene de la cavidad oral y establecimiento de patrones del sueño adecuados. No obstante, se necesita más investigación para evaluar la efectividad de las intervenciones dietéticas y la salud bucal en la patogénesis y la progresión de la EA.

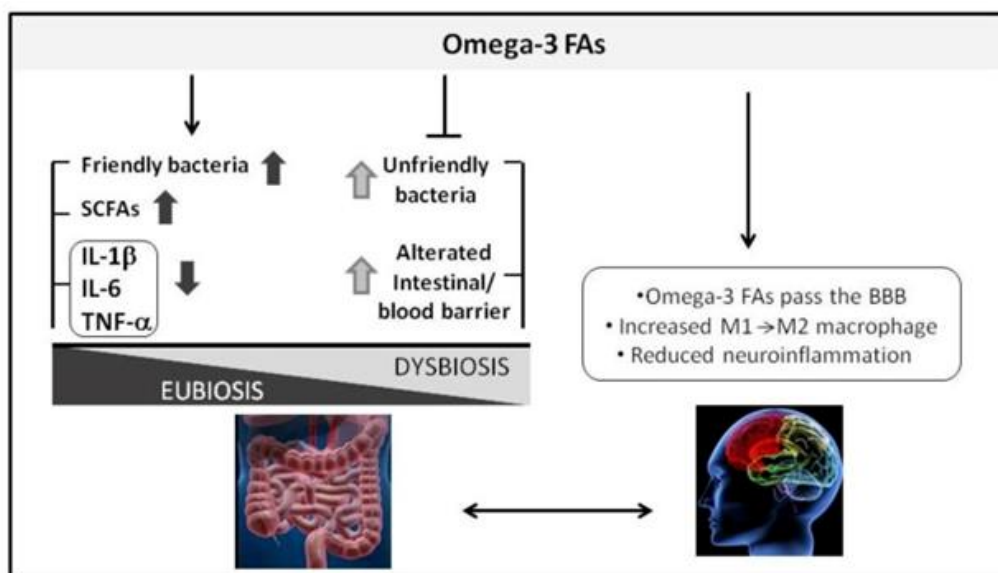
## **VI. The Gut-Brain Axis in Alzheimer’s Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials<sup>24</sup>. CASPe: 8<sup>22</sup>**

Revisión de los hallazgos recientes en ensayos clínicos sobre el factor de riesgo del eje cerebro-intestino en la EA y sobre el efecto de la suplementación con Omega-3, en el cambio del equilibrio de la microbiota intestinal hacia un estado de eubiosis.

La microbiota intestinal de los seres humanos protege la integridad estructural de la mucosa a través de la producción de AGCC como: butirato, propionato y acetato. La disbiosis produce endotoxinas inmunogénicas como el LPS y aumenta la permeabilidad intestinal (intestino permeable). Se produce entonces una respuesta inflamatoria que activa la microglía. Los monocitos periféricos cruzan la BHE y se generan citoquinas inflamatorias y moléculas neurotóxicas que desencadenan la neuroinflamación, hecho documentado en la EA.

El autor defiende que varios estudios evidencian cómo la suplementación con ácidos grasos Omega-3 modulan la composición de la microbiota aumentando las bacterias productoras de butirato. Se trata de una estrategia prebiótica para una microbiota intestinal saludable. A pesar de este efecto prometedor, hay poca evidencia sobre el efecto beneficioso de la suplementación con Omega-3 en el deterioro cognitivo de la EA. Después de una revisión sistemática de la literatura, se analizaron 6 ensayos de control aleatorios en pacientes con EA leve y moderada en los que la duración del suplemento de Omega-3 fue de entre 4 y 18 meses. Esos ensayos aleatorios a corto plazo (con un tamaño de muestra pequeño) no manifiestan ningún efecto beneficioso en la cognición y, por lo tanto, se necesitan más estudios a largo plazo en la etapa temprana de la EA. Algunas publicaciones informan de que solo el deterioro cognitivo leve podría mejorar con Omega-3.

Es necesario perfeccionar la calidad y la estandarización de los suplementos de ácidos grasos Omega-3 disponibles para estudiar sus efectos según la dosis y el tiempo de exposición. Varios estudios han descrito la acción inmunomoduladora de algunas bacterias probióticas: capaces de reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y de aumentar la actividad de los macrófagos (Figura 6). La estrategia probiótica podría tener efectos terapéuticos sobre las enfermedades neurodegenerativas.



**Figura 6.** Actuación de los ácidos Omega-3 sobre la microbiota y su actuación en el cerebro. Fuente: La Rosa F *et al.* (2018)

## **VII. Blood Ammonia as a Possible Etiological Agent for Alzheimer’s Disease<sup>25</sup>. CASPe: 7<sup>22</sup>**

Partiendo de la base de que las personas que siguen una dieta mediterránea (MeDi) tienen menor incidencia de la EA, se analizan varios estudios epidemiológicos sobre la propuesta de MeDi. En este patrón dietético se consumen grandes cantidades de productos lácteos (yogures, quesos, leche) además de verduras, legumbres, cereales, pescados y carne.

El yogurt contiene cepas de *Lactobacillus*, que reducen el amoníaco sanguíneo. Como consecuencia, se establece un vínculo entre MeDi y EA. Se resalta papel de la microbiota al poseer componentes bacterianos que pueden tener efectos similares en su reducción. La investigación de estas bacterias podrá proporcionar una base sólida que ayude a desarrollar fármacos para la hiperamonemia y para las enfermedades neurodegenerativas.

El autor propone que grandes cantidades de yogurt introducidas mediante la dieta pueden mantener un nivel bajo de amoníaco sanguíneo. Al ser la neurotoxina natural más tóxica es realista que sea perjudicial para la salud cerebral. El estudio de la microbiota intestinal puede facilitar una base para fármacos que reduzcan la hiperamonemia, dando esperanza a las enfermedades neurodegenerativas.

## **VIII. Alzheimer’s disease and gut microbiota<sup>26</sup> CASPe: 6<sup>22</sup>**

La microbiota intestinal regula las funciones y el comportamiento del cerebro del huésped a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Existen factores como: los antibióticos, los probióticos, las infecciones por patógenos o la dieta que pueden afectar tanto a la composición de la microbiota intestinal como a la función cognitiva del huésped aumentando el riesgo de la EA.

Se relaciona el aumento progresivo de la EA en los últimos años con los hábitos dietéticos adoptados en la vida moderna en los que existen una gran cantidad de productos químicos como aditivos y conservantes. El consumo excesivo de alimentos

Lleva a un a sobrealimentación que trae como consecuencia un colapso de la microbiota intestinal.

Una alteración en la microbiota puede provocar un aumento de la permeabilidad intestinal y de la BHE causando inflamación sistémica y del SNC, lo que se traduce en desórdenes neurológicos. Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal influyen en los cambios neuroquímicos del huésped aumentando o disminuyendo la probabilidad de EA. Entre ellos intervienen: el GABA o la Beta-metilamino-L-alanina (BMAA), los receptores de serotonina (5-HT), la biosíntesis de vitaminas, la expresión de receptor de NMDA o el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC).

La Infección de microorganismos patógenos como *C. neumonía*, *H. pylori*, *HSV* (Virus herpes simple), *HIV* (Virus de inmunodeficiencia humana), *HCMV* (citomegalovirus humano) aumentará el riesgo de EA. Al mismo tiempo, el inicio de AE también apoya la "hipótesis de la higiene". Esta hipótesis señala que mantenimiento de la salud está asociado a menor exposición de microorganismos con la disminución de la probabilidad de desarrollar enfermedades alérgicas (Strachan, 1989).

Estos resultados demuestran que la patología de la EA puede estar asociada con alteración de la microbiota intestinal. Con el tiempo se podrá analizar las diferencias estructurales en la microbiota intestinal entre pacientes con EA y adultos sanos para averiguar si existen microbios específicos de esta enfermedad. Posteriormente se trasplantarían estos microbios la microbiota fecal de estos pacientes a animales GF o animales de laboratorio para observar si pueden inducir el fenotipo de enfermedad y averiguar si existe una relación patológica. También se pueden estudiar los mecanismos que utiliza esta microbiota para participar en la patología de la EA.

Los factores ambientales externos y los genes del huésped producen alteración de la microbiota intestinal determinando la susceptibilidad a la enfermedad, incluyendo el riesgo de EA. Los genes del huésped son heredados de los progenitores y es difícil su modificación pero la microbiota puede ser cambiada con intervenciones dietéticas o probióticos.

Un estudio en su laboratorio demuestra que la suplementación con probióticos puede mejorar la capacidad cognitiva de los pacientes con EA, aunque estos resultados tienen que ser verificados. Un nuevo enfoque para el tratamiento de los trastornos cerebrales será la dieta personalizada.

### **IX. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease<sup>27</sup>.CASPe: 7<sup>22</sup>**

Conocer el desarrollo de la neurodegeneración en la patogénesis del EA podría ayudar a desarrollar estrategias preventivas eficaces para el deterioro cognitivo.

Los estudios en animales han demostrado que los nutrientes y los componentes dietéticos bioactivos influyen en los procesos neuroinflamatorios que conducen a la neurodegeneración. Su acción conjunta ejerce mayores efectos biológicos. Las dietas ricas en componentes antiinflamatorios podrían atenuar la neuroinflamación a través de varias vías inmunitarias dentro del cerebro e incluso a través del microbioma intestinal o de la circulación sistémica.

La falta de estudios en humanos y el desconocimiento de estas vías hacen que la relación entre la dieta y la función cognitiva no este claramente definida. Es evidente que los patrones dietéticos antiinflamatorios tienen un efecto neuroprotector, actuando sobre el deterioro cognitivo en la vejez. Los estudios de neuroimagen han mostrado asociaciones beneficiosas directas de la dieta mediterránea en los cambios preclínicos asociados con la EA. Los biomarcadores cerebrales se deben considerar puntos clave en futuros estudios para averiguar el cambio neurológico asociado con la dieta desde las etapas más tempranas hasta las últimas del deterioro cognitivo. Además, la incorporación de PET (tomografía por emisión de positrones) podría permitir la comprensión actual de los mecanismos de la modificación de la dieta sobre la neuroinflamación en el cerebro envejecido.

La revisión de la dieta mediterránea y DASH (enfoques dietéticos para detener la hipertensión) lleva al autor a creer que todavía queda mucho por aprender sobre la combinación de alimentos y nutrientes que ayuden a fortalecer la cognición durante el proceso del envejecimiento. Aparece un nuevo enfoque dietético MIND (Dieta me-

diterránea-DASH para el retraso de la neurodegeneración) que podría ser una futura estrategia para investigar sobre la EA. Los estudios llevados a cabo en EEUU sobre el efecto de la dieta mediterránea en el deterioro cognitivo podrán generar datos valiosos para determinar si una dieta adecuada es una estrategia eficaz para mejorar la salud cerebral.

## X. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review

<sup>28</sup>CASPe: 7 <sup>22</sup>

Las hipótesis que explican la patogenia de la EA como: hipótesis amiloide, hipótesis tau y la hipótesis colinérgica no son claras y por lo tanto su tratamiento no es efectivo. La disbiosis microbiana puede inducir a la patología cerebral. La BHE y la barrera intestinal podrían jugar un papel clave en el desarrollo de la EA puesto que entre sus funciones está la de proteger al cuerpo frente a las infecciones. El aumento de la permeabilidad de estas barreras en los ancianos puede intensificar las reacciones inflamatorias e inducir el acúmulo de amiloide. La disbiosis del microbioma intestinal facilita la entrada de LPS y patógenos en el sistema circulatorio y el SNC, creando un círculo vicioso de destrucción neuronal. Existe una conexión entre el intestino y el cerebro (eje intestino-cerebro). Los biomarcadores asociados con los microbios intestinales y con la inflamación pueden ser útiles para el diagnóstico y la prevención de la EA. De esta forma, se podría actuar desde la prevención e incluso tratar la neuroinflamación, mejorar la barrera intestinal y regular el microbioma (Figura 7).

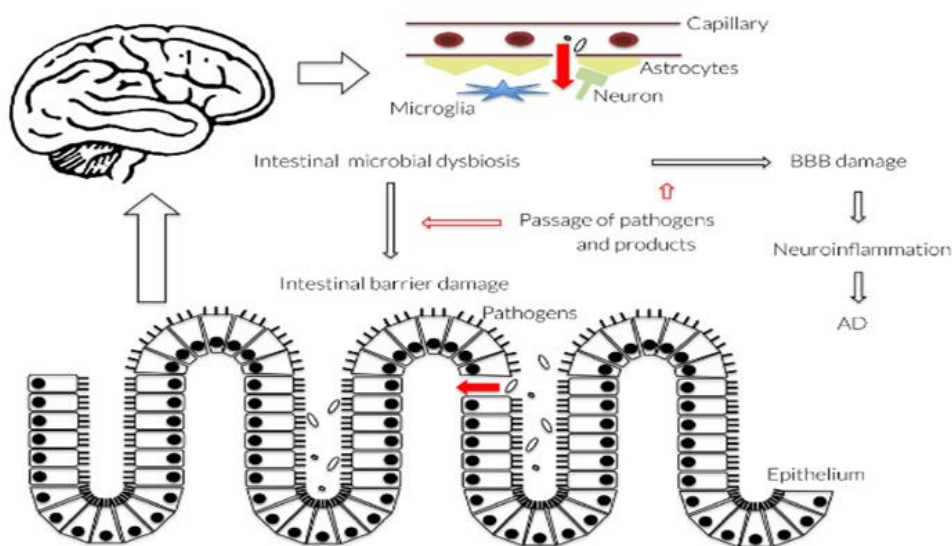


Figura 7. Eje intestino-cerebro. Fuente: Li Z et al. (2018)<sup>28</sup>.

## **XI. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer’s Disease<sup>29</sup> CASPe: 6<sup>22</sup>**

Revisión bibliográfica que analiza los estudios en animales y las observaciones clínicas sobre el papel de la microbiota en la patogénesis del EA.

La microbiota intestinal puede contribuir a la patogénesis del EA. Los productos amiloideos, LPS y otras toxinas producidas por la microbiota pueden cooperar en la inflamación sistémica y en la interrupción de las barreras fisiológicas invadiendo desde el tracto gastrointestinal y la cavidad nasal el SNC especialmente en la vejez.

Estos amiloides podrían actuar en el plegamiento incorrecto de la proteína priónica y colaborar en la agregación de amiloide nativo. Estos productos intestinales también activarían la microglía de forma patológica aumentando la respuesta inflamatoria del SNC. Se provocaría neurotoxicidad y un aclaramiento deficiente de esta proteína.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el papel de A $\beta$  como péptido antimicrobiano, los factores inflamatorios o infecciosos pueden mejorar la formación de A $\beta$  a través de los TLR.

Un enfoque interdisciplinario para ese campo complejo de interacciones huésped-microbiota debería ser fundamental para establecer un tratamiento y una prevención del EA.

## **XII. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease-a Critical Review<sup>30</sup>. CASPe:6<sup>22</sup>**

Uno de los problemas de la fisiopatología de la EA es que no se ha considerado una enfermedad únicamente del SNC sin estudiarse otras conexiones fuera de este. El microbioma es capaz de controlar la inmunidad y regular el estado de salud y enfermedad. La disbiosis se puede vincular con trastornos del sistema inmunitario, endocrino y nervioso, incluidos cambios de humor, depresión, mayor susceptibilidad a los factores estresantes y conductas autistas. Existen anomalías en la composición del microbioma intestinal en muchas enfermedades neurodegenerativas, incluida en la EA.



El estado de disbiosis (con organismos parásitos) genera productos de secreción y metabolitos microbianos sobre la mucosa intestinal, lo que aumenta la función inmune innata provocando el aumento de citoquinas y mediadores inflamatorios. Se produce entonces permeabilidad de la BHE y de la mucosa intestinal, intensifican las reacciones inflamatorias y provocando la acumulación de amiloide en el cerebro.

En la vejez se produce un estrechez de la mucosa intestinal y un aumento de la permeabilidad de las barreras hematoencefálicas y alteración de la microbiota intestinal lo que facilita la entrada de una gran cantidad de amiloide bacteriano y de LPS en el sistema circulatorio y el SNC, donde son activados de forma innata receptores inmunitarios como los TLR y RAGE.

La posibilidad de una irrupción del sistema inmune a través de infecciones, agentes infecciosos y sus productos tóxicos puede ser la explicación de los procesos neurodegenerativos asociados a una síntesis y acumulación excesivas de A $\beta$ , una hiperfosforilación de la proteína tau, e inducción de la inflamación crónica en el cerebro. Las infecciones periféricas crónicas y la disbiosis intestinal producen efectos en diferentes tejidos y además, lejos de la fuente de infección. Con la edad se debilita la regeneración y la capacidad para defender el cuerpo contra las infecciones lo que lleva a que aparezcan procesos neurodegenerativos y demencias.

El intestino es el medio de comunicación físico más grande entre el exterior y el medio interno. El enlace se realiza a través del microbioma. Esta relación bidireccional eje intestino-cerebro pone de manifiesto que el desarrollo y la función cerebral pueden estar afectados por los contenidos gastrointestinales. El microbioma es un componente importante que debe tomar mayor atención en el envejecimiento cuando se puede producir una neuroinflamación autoinmune y generalizada que conduce a la EA. Según el autor se podrán crear dietas funcionales y establecer el papel de las bacterias probióticas para controlar las funciones cognitivas a través del microbioma. Estos conocimientos serían complementarios para establecer un tratamiento farmacológico. Hay que intentar conseguir una microbiota eubiótica en pacientes con EA. De esta forma, se protege de la neurodegeneración al disminuir las reacciones inflamatorias y la amiloidogénesis.

## 7. DISCUSIÓN

En este apartado se analizan agrupados los artículos utilizados.

La adopción de una dieta adecuada que incluya proteínas, grasas, unas calorías apropiadas y una limitación de los carbohidratos podría prevenir o retrasar la progresión de la EA, además de regular sus factores de riesgo.<sup>23</sup> Los suplementos de aceite de coco virgen y MCT aportan cuerpos cetónicos que pueden beneficiar al cerebro y mejorar la microbiota oral. La dieta mediterránea, en la que se consumen grandes cantidades de yogurt, producto que contiene *Lactobacillus* podría regular el amoniaco sanguíneo y la microbiota podría tener efectos parecidos al estar plagada de bacterias<sup>25</sup>. El Omega-3, con efecto antiinflamatorio, podría actuar como prebiótico ayudando al mantenimiento de la microbiota y a la mejora de la cognición en etapas tempranas de la EA<sup>24</sup>. Siguiendo este camino, en el artículo de Mc.Grattan AM et al. (2019), se evidencia que los patrones dietéticos antiinflamatorios tienen un efecto neuroprotector, actuando sobre el deterioro cognitivo, principalmente en la vejez, etapa en la que el sistema inmunológico está más deteriorado<sup>27</sup>. Además, el programa MEND que incluye gran cantidad de intervenciones multidisciplinarias, señala la importancia del consumo de alimentos adecuados para mejorar el estado cognitivo<sup>23</sup>.

En contraposición a los beneficios de la alimentación, y como consecuencia de los aditivos, los conservantes y la sobrealimentación de la vida moderna se produce un colapso de la microbiota intestinal<sup>26</sup>. La adaptación del cuerpo a ciertos hábitos alimenticios podría influir en el fenotipo y desencadenar en el futuro alteraciones genéticas. El aumento de la prevalencia de las enfermedades neurológicas podría estar relacionada con el envejecimiento y con cambio de los hábitos de vida.

Existe cierta controversia en estos estudios puesto que el momento o el tiempo que deberían durar no está definido. Actuar sobre los factores de riesgo de la EA podría ser fundamental, ya que la reducción de estos disminuiría su probabilidad o progreso. Con estos resultados y con la opinión de Sochocka M. et al. (2019) se podrían establecer dietas funcionales en las que los probióticos ayudarían al restablecimiento del microbioma en el EA<sup>30</sup>.

Varios artículos defienden la relación del eje intestino-cerebro <sup>32,33,34</sup>. Existen diferencias en el microbioma entre los ratones que presentan EA y los de control <sup>19</sup>. Con la ayuda de la ciencia y el trabajo de los investigadores en un futuro se podrían extrapolar estos resultados a humanos. La administración oral de *B. breve* A1 a ratones demuestra el gran potencial terapéutico de los probióticos para prevenir el deterioro cognitivo en la EA <sup>20</sup>. La obtención de probióticos a través de alimentos podría tener un efecto similar en el cuerpo humano al poseer la capacidad de modificar la microbiota, hecho que da relevancia a la eficacia de la dieta. El intestino es un órgano que comunica el medio externo con el medio interno a través del microbioma. Existe una relación bidireccional con el cerebro que explica que su función, el estado de ánimo y la cognición, pueden estar afectados por los contenidos gastrointestinales <sup>30</sup>. Este hecho se puede consolidar con el estudio de Contaldi F *et al.* (2017) en el que se afirma la plausibilidad biológica a la hipótesis de una conexión entre la infección por *H. pylori* y la EA <sup>17</sup>. Esta bacteria puede encontrarse en el estómago como parte del microbioma y activarse de forma patológica.

Los factores ambientales externos pueden provocar la alteración de la microbiota intestinal y entonces, los genes del huésped, con la colaboración del microbioma pueden interactuar juntos para determinar la susceptibilidad al estado de enfermedad, como el riesgo de EA <sup>26</sup>.

En la vejez se produce un aumento de la permeabilidad de las BHE e intestinal. La disbiosis de este microbioma facilita la entrada de LPS y patógenos en el sistema circulatorio y en el SNC, lo que a su vez puede conducir a un círculo vicioso de destrucción neuronal <sup>28, 30</sup>. En el momento en que las bacterias proinflamatorias se encuentran en mayor número que las bacterias antiinflamatorias, sus productos nocivos desencadenan una inflamación a nivel sistémico lo que activa la neurodegeneración <sup>21</sup>. Los microbios orales podrían también participar en la patogénesis de esta enfermedad <sup>23</sup>. Si los seres humanos estamos colonizados por miles de microorganismos es fácil que cualquier descompensación de estos conduzca a desequilibrios en la salud.

Esto concluye con que el microbioma y sus productos tienen relación con el cerebro y por lo tanto podrían ser un factor de riesgo o protección para esta enfermedad.

## 8. CONCLUSIONES

- Al ser un tema muy innovador todavía no existe como término DeSC ni MeSH el “eje intestino cerebro” que consiste en un término que conecta la microbiota del intestino con el cerebro de una forma bidireccional. Se espera que un futuro sea incluido en estas bases ya que son tres palabras que aluden a un mismo concepto y que pueden tener relevancia para futuras investigaciones.
- Por otra parte, existen estudios que consideran solo la microbiota bacteriana a la hora de aludir a este término por ser el componente de mayor porcentaje excluyendo virus, protozoos y otros componentes importantes. Esto supone una limitación a la hora de entender el microbioma y la microbiota. Es en este estudio donde se plantea esta cuestión.
- Siendo la dieta un modulador del microbioma, se podrían establecer en un futuro dietas terapéuticas que ayudaran a restablecer las especies microbianas inexistentes durante la EA. Y también, establecer dietas preventivas capaces de regular el microbioma y con ello los genes que modulan esta enfermedad.
- Existen intervenciones nutricionales como es el uso de probióticos y prebióticos que son capaces de regular la disbiosis intestinal y controlar el proceso de inflamación retrasando de una manera positiva el deterioro cognitivo relacionado con el EA. Por lo que un mantenimiento de la salud intestinal podría traducirse en salud cerebral.
- Hasta que no se averigüe el verdadero desencadenante de la EA y cómo influye la actividad inflamatoria podrían ser útiles las dietas coadyuvantes al tratamiento que potencien efectos beneficiosos sobre los humanos. Además, los alimentos funcionales, que tienen efectos antiinflamatorios podrían contribuir a mejorar la cognición puesto que muchos de los principios activos de los medicamentos proceden de la naturaleza.
- La gran cantidad de conservantes, plásticos y envoltorios que llevan los productos en los países desarrollados podrían alterar los efectos positivos de los alimentos funcionales y estos a su vez alterar el microbioma intestinal, desencadenando factores que desarrollen la neurodegeneración.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Neuroalianza [Internet] 2016 [Acceso 12 de Enero 2019]. Disponible en: <http://neuroalianza.org/wp-content/uploads/Informe-NeuroAlianza-Completo-v-5-optimizado.pdf>
2. Demencia. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. 2019 [Acceso 12 de Enero 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Möller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. [Internet]. 1998 [Acceso 12 de Enero 2019]; 248(3):111–122. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s004060050027>
4. Kumar A, Singh A, Ekavali. A review on Alzheimer’s disease pathophysiology and its management: An update. Pharmacol Reports [Internet]. 2015; [Acceso 12 de Enero 2019]; 67(2):195-203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
5. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología [Internet]. 2017 [Acceso 12 de Enero 2019]; 32(8) 523-532. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
6. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.[Internet] 2006 [Acceso 12 de Enero 2019]. 42(8):471-7 Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2005227>
7. Allam MF. Risk factors for Alzheimer’s disease. Revista de neurología. [Internet] 2005 [Acceso 12 de Enero 2019]; 40(10):613-8 Disponible en:[https://www.researchgate.net/publication/7816159\\_Risk\\_factors\\_for\\_Alzheimer's\\_disease](https://www.researchgate.net/publication/7816159_Risk_factors_for_Alzheimer's_disease)

8. Heneka MD, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *Lancet Neurol.* 2015 [Acceso 12 de Enero 2019]; 14(4): 388–405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909703/pdf/nihms672931.pdf>
9. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease : Epidemiology , diagnostic criteria , risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014 [Acceso 12 de Enero 2019]; 88(4): 640-651. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
10. Alberca R. Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad del Alzheimer y en otros procesos neurológicos. [Internet]. 1st ed. Madrid: Médica Panamericana: 2001. [Acceso 12 de Enero 2019]. Disponible en: [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=MvrvHyqHCmsC&oi=fnd&pg=PA7&dq=tratamiento+alzheimer&ots=pRKCMKUvI8&sig=nqJKCCqfr3nwUvL0K\\_rzD8DHorU#v=onepage&q=tratamiento+alzheimer&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=MvrvHyqHCmsC&oi=fnd&pg=PA7&dq=tratamiento+alzheimer&ots=pRKCMKUvI8&sig=nqJKCCqfr3nwUvL0K_rzD8DHorU#v=onepage&q=tratamiento+alzheimer&f=false)
11. López O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Arch Med Interna.* [Internet]. 2015 [Acceso 12 de Enero 2019]. 37(1):61-67 Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v37n2/v37n2a03.pdf>
12. Chunmei J, Guangning L, Pengru H, Zhou L, Bin Z . The Gut Microbiota and Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis.* [Internet]. 2017 [Acceso 12 de Enero 2019]; 58(1):1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28372330>
13. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* [Internet]. 2018 [Acceso 12 de Enero 2019]; 32 (1): 9-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29171095>
14. Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet].

- 2019 [Acceso 12 de Enero 2019]; 68(3): 111-117. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223>
15. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci.*[Internet]. 2017 [Acceso 1 de Marzo 2019];74(20): 3769–3787. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643167>
  16. Mohajeri MH. Aging B. Brain Aging and Gut–Brain Axis. *Nutrients.* [Internet]. 2019 [Acceso 1 de Marzo 2019] 11(2): 424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30781628>
  17. Contaldi F, Capuano F, Fulgione A, Aiese Cigliano R, Walter Sanserverino W, Lannelli D. *et al.* The hypothesis that helicobacter pylori predisposes to Alzheimer’s disease is biologically plausible. *Sci Rep* [Internet] 2017 [Acceso 1 de Marzo 2019] ;7(1):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07532-x>
  18. Cabello JB. Programa de lectura crítica CASPe. Leyendo críticamente la evidencia clínica. 11 preguntas para entender un ensayo clínico. Elsevier. [Internet] 2015 [Acceso 12 de Abril 2019] Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla\\_ensayo\\_clinico\\_v1\\_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=](http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=)
  19. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, *et al.* Erratum: Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep.* [Internet]. 2017 [Acceso 10 de Abril 2019] 7: 41802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176819>
  20. Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, *et al.* Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *Sci Rep.* [Internet]. 2017 [Acceso 10 de Abril 2019] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2>

21. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer’s disease. *J Appl Microbiol.* [Internet]. 2019 [Acceso 12 de Abril 2019] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jam.14264>
22. Cabello JB. Programa de lectura crítica CASPEe. Leyendo críticamente la evidencia clínica. 10 preguntas para ayudarte a entender una revisión. [Internet]. 2015 [Acceso 12 de Abril 2019] Disponible en: [http://www.redcaspe.org/system/tfd/materiales/plantilla\\_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=](http://www.redcaspe.org/system/tfd/materiales/plantilla_revision.pdf?file=1&type=node&id=154&force=)
23. Harding A, Gonder U, Robinson SJ, Crean SJ, Singhrao SK. Exploring the association between Alzheimer’s disease, oral health, microbial endocrinology and nutrition. *Front Aging Neurosci.* [Internet]. 2017 [Acceso 10 de Abril 2019]; 9: 398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29249963>
24. La Rosa F, Clerici M, Ratto D, Occhinegro A, Licito A, Romeo M, et al. The gut-brain axis in Alzheimer’s disease and omega-3. A critical overview of clinical trials. *Nutrients.* [Internet] 2018. [Acceso 12 de Abril 2019]; 10 (9): 1267. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164598/>
25. Jin YY, Singh P, Chung HJ, Hong ST. Blood ammonia as a possible etiological agent for Alzheimer’s disease. *Nutrients.* [Internet] 2018.[Acceso 10 de Abril 2019]; 10 (5), 564. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/564>
26. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer’s disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci.* [Internet] 2016 .[Acceso 10 de Abril 2019]; 59(20):1006-1023. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11427-016-5083-9>
27. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside J V., et al. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease. *Curr Nutr Rep.* [Internet] 2016 .[Acceso 10 de Abril 2019];8 (2):53-65. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13668-019-0271-4>
28. Li Z, Zhu H, Zhang L, Qin C. The intestinal microbiome and Alzheimer’s dis-



- ease: A review. *Anim Model Exp Med*. [Internet] 2018 .[Acceso 10 de Abril 2019];1(3):180-188. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ame2.12033>
29. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer’s disease. *J Neurogastroenterol Motil*. [Internet]. 2019 .[Acceso 10 de Abril 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326209/>
30. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer’s Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol*. [Internet]. 2019 [Acceso 10 de Abril 2019] 56 (3): 1841-1851. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394610/>

## 10. ANEXOS

### 1.FACTORES DE RIESGO EA

Tabla 4. Factores de riesgo de EA.

<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>
La prevalencia aumenta con la edad <sup>7</sup> .	Mayor prevalencia en mujeres <sup>7</sup> .
<b>Alcohol</b>	<b>Tabaco</b>
El resveratrol tiene un efecto cardioprotector y quimioprotector, podría evitar la acción del $\beta$ -amiloide sobre las células cerebrales <sup>7</sup> .	Se asocia el haber fumado con un riesgo aumentado de padecer EA en el futuro <sup>7</sup> . Otros estudios sugieren que fumar reduce el riesgo de EA. Y otros estudios explican que no hay relación <sup>9</sup> .
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>	<b>Educación</b>
Las personas con el gen APOE4 presentan una menor respuesta después de un TCE, y un mayor riesgo de demencia tras los traumatismos crónicos <sup>7</sup> .	La educación es una medida de la inteligencia, relacionada inversamente con el riesgo de padecer EA <sup>7</sup> . Las actividades cognitivas podría ser un factor protector en el desarrollo de demencia <sup>9</sup> .
<b>Dieta</b>	<b>Peso</b>
El consumo de antioxidantes, parece ser neuroprotector y puede mitigar el declive cognitivo relacionado con la edad <sup>7</sup> . La dieta mediterránea se ha asociado con una incidencia reducida de EA independientemente de los niveles de actividad física y comorbilidad vascular <sup>9</sup> .	Se relaciona el peso corporal bajo y alto con un mayor riesgo de EA, y sugieren que esta relación también depende de la edad. Además, hay evidencia de una causa inversa en los años anteriores al inicio de la demencia causada por la pérdida de peso corporal debido a la desnutrición durante la fase prodrómica de la demencia <sup>9</sup> .
<b>Síndrome metabólico</b>	<b>DTM2</b>
Existe relación entre el síndrome metabólico en su conjunto y el riesgo de EA o deterioro cognitivo <sup>9</sup> .	En estudios observacionales, se ha descubierto que la DTM2 casi duplica el riesgo de EA <sup>9</sup> .
<b>Hipertensión arterial (HTA)</b>	<b>AINES ( antiinflamatorios no esteroideos)</b>
Aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en la vida posterior, demencia y EA. La HTA actúa en la BHE, lo que da como resultado la extravasación de proteínas en el tejido cerebral <sup>9</sup> .	En el EA intervienen mecanismos inflamatorios e inmunitarios, por lo que los antiinflamatorios, en general, y con esto los AINES, pueden ayudar a disminuir su sintomatología, e incluso evitarla <sup>7</sup> .
<b>Actividad física</b>	<b>Enfermedad cerebro vascular</b>
Los estudios con roedores sugieren que la actividad física disminuye la formación de placas amiloides <sup>9</sup> .	Los cambios cerebrovasculares aumentan el riesgo de demencia <sup>9</sup> .
<b>Genética: PSEN1, PSEN2, APOE4.</b>	

## 2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 5. Estrategia de búsqueda.

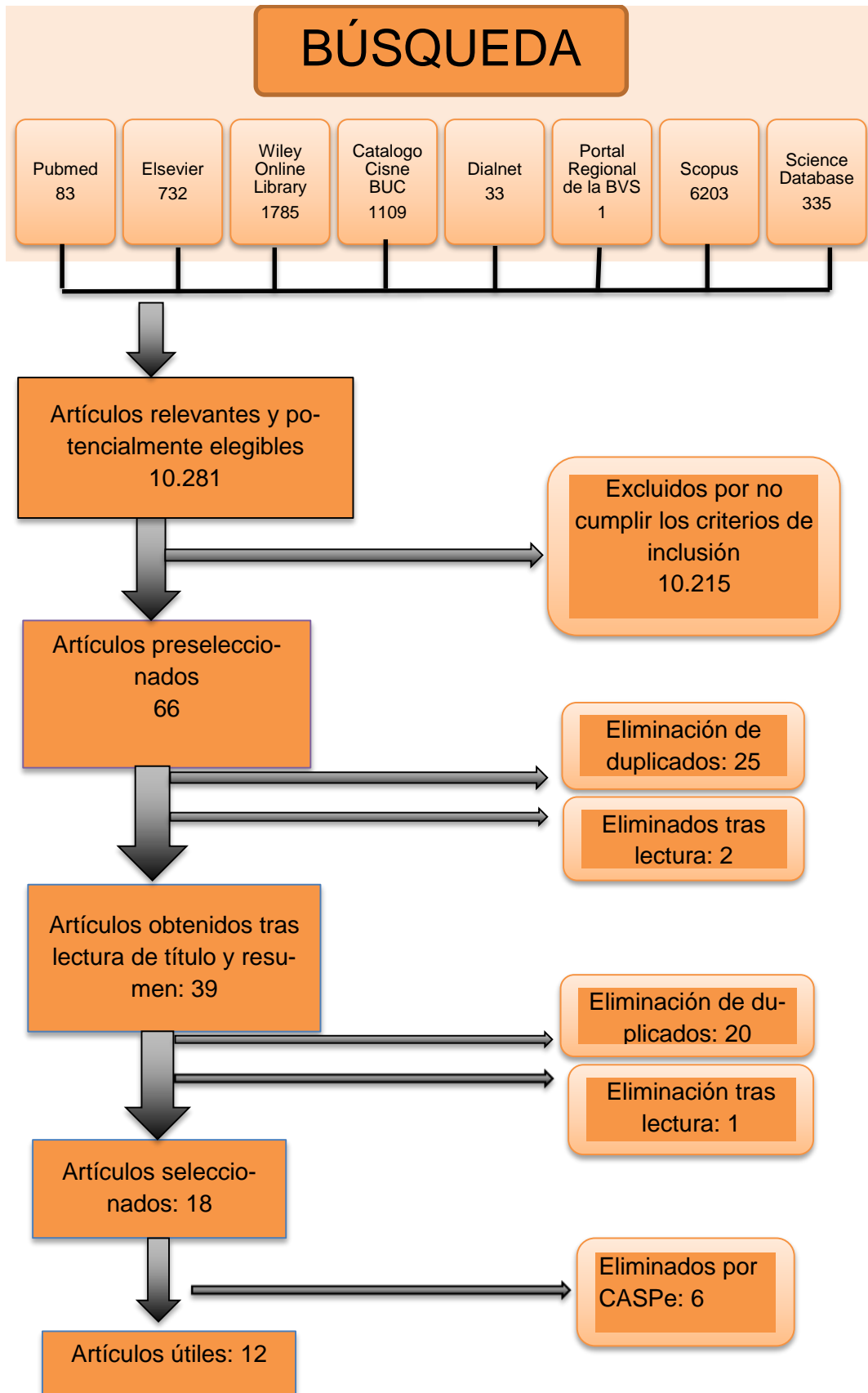
BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	RESULTADOS	SELECCION
<b>PUBMED</b>	diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	11	3
	diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	33	7
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	0	0
	diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	39	9
<b>ELSEVIER</b>	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	2	0
	diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	48	0
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	666	0
	diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	16	0
<b>WILEY ONLINE LIBRARY</b>	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	283	8
	Diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	622	8
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	488	9
	diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	392	4
<b>CATALOGO CISNE BUC (BIBLIOTECA COMPUTENSE)</b>	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	178	3
	diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	467	2
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	142	0
	diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	322	2

<b>DIALNET</b>	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	2	0
	diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	21	0
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	2	0
	diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	8	0
<b>Portal Regional de la BVS</b>	Diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	1	1
	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	0	0
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	0	0
	Diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	0	0
<b>SCOPUS</b>	Diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	2693	7
	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	587	4
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	1316	2
	Diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	1607	8
<b>SCIENCE DATABASE</b>	Diet AND microbiota AND Alzheimer's disease	165	7
	Diet AND microbiota AND gut-brain axis AND Alzheimer's disease	41	5
	diet AND microbiota/genetics AND Alzheimer's disease	0	0
	Diet AND microbiome AND Alzheimer's disease	129	6

Tabla 6. Selección de artículos.

BASE DE DATOS	RESULTADOS	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS	LECTURA TÍTULO Y RESUMEN	SELECCIONADOS	ARTÍCULOS UTILIZADOS
Pubmed	83	19	8	18	12
Elsevier	732	-	-		
Wiley Online Library	1.785	3	11		
Catalogo Cisne Buc (Biblioteca Computense)	1.109	3	3		
Dialnet	33	-	-		
Portal Regional de la BVS	1	1	1		
Scopus	6.203	14	7		
Science Database	335	26	9		
<b>TOTALES</b>	<b>10.281</b>	<b>66</b>	<b>39</b>		

Tabla 7. Proceso de selección de artículos.



### 3. TABLAS RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS UTILIZADOS

#### I. The hypothesis that *Helicobacter pylori* predisposes to Alzheimer’s disease is biologically plausible. Contaldi F *et al.* (2017)<sup>17</sup>

Tipo de estudio	Ensayo preclínico.
Año	2017
Revisión crítica	CASPE: 8
Sujetos y origen	Células gástricas humanas MNK-28 con <i>H. pylori</i> péptido Hp (2-20). Se monitorizan los genes activados por la expresión génica global.
Método	Se incuban solas (condición A), el caldo de crecimiento de <i>H. pylori</i> solo (condición B), o tanto con el péptido como con el caldo de crecimiento (condición C). Luego monitoreamos los genes activados en estas condiciones a través del ARN y la PCR.
Intervención	<i>H. pylori</i> y las vías genéticas que regula en la EA.
Resultados	Se identifican 77 genes, 65 de los cuales se enumeran en la base de datos de AlzBase. Se consigue información sobre las vías que resultan desreguladas en EA y las enfermedades de Leasch-Nyhan. Los datos anteriores prestan una plausibilidad biológica a la hipótesis de una conexión entre la infección por <i>H. pylori</i> y el EA.
Conclusiones	En un futuro comprender cuándo la inflamación y el estrés son perjudiciales para los pacientes con EA.

#### II. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. Harach, N. *et al.* (2017)<sup>19</sup>

Tipo de estudio	Ensayo preclínico
Año	2017
Revisión crítica	CASPE: 9
Sujetos y origen	-Ratones transgénicos creados convencionalmente (CONVR-APPPS1 ) -Ratones no transgénicos de tipo salvaje (CONVR-WT) -Ratones transgénicos APP sin patógenos (GF-APPPS1).
Método	Secuenciación del ARNr 16S bacteriano de muestras fecales del modelo de ratón transgénico de la proteína precursora Aβ (APP). Posteriormente se generan ratones GF-APPPS1.
Intervención	A través del microbioma de los ratones en la reducción del Aβ
Resultados	Participación microbiana en el desarrollo de la patología Aβ. En los GF-APPPS1 y aparece una reducción drástica de la patología cerebral amiloide Aβ en comparación con los ratones control con microbiota intestinal.
Conclusiones	La microbiota puede contribuir en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

### III. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for pre-venting cognitive impairment in Alzheimer's disease Kobayashi Y.*et al.* (2017) <sup>20</sup>

Tipo de estudio	Ensayo preclínico
Año	2017
Revisión crítica	CASPE:9
Sujetos y origen	Ratones modelo con enfermedad de Alzheimer (EA).
Método	Administración oral de <i>Bifidobacterium breve</i> cepa A1 ( <i>B. breve</i> A1) sobre el comportamiento y los procesos fisiológicos en ratones modelo con enfermedad de Alzheimer (EA).
Intervención	<i>Bifidobacterium</i> en la cognición.
comparación	Ratones control
Resultados	El consumo de <i>B. breve</i> A1 suprimió las expresiones de hipocampo de la inflamación y los genes inmunorreactivos que son inducidos por amiloide- $\beta$ .
Conclusiones	<i>B. breve</i> A1 tiene potencial terapéutico para prevenir el deterioro cognitivo en la EA.

### IV. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease

M. Bostanciklioğlu (2019) <sup>21</sup>

Tipo de estudio	Artículo de revisión
Año	2019
Revisión crítica	CASPE:7
Sujetos y origen	Patogenia de la EA.
Método	Análisis de varios artículos (en ratones y teorías en humanos) para averiguar los efectos de la inflamación inducida por microbiota en la patogénesis de la EA: metabolitos intestinales y la depuración de A $\beta$ , la regulación de la proteólisis neuronal, la modificación de las fibras aferentes vagales y los amiloides bacterianos.
Intervención	Abordar el papel de los metabolitos bacterianos y los neurotransmisores en el cerebro en diversas condiciones, que van desde un estado saludable hasta el envejecimiento y la enfermedad.
Resultados	Los estudios han demostrado que los metabolitos liberados por las bacterias del tracto intestinal sano mantienen la función cognitiva, mientras que los metabolitos liberados por especies bacterianas proinflamatorias (abundantes en la enfermedad de Alzheimer) aumentan la inflamación del SNC.
Conclusiones	Se necesitan estudios para averiguar los efectos de la microbiota intestinal en los SNE <i>in vivo</i> . Pero, el desarrollo de herramientas moleculares y de imagen debería ayudar a probar los postulados clave de esta hipótesis.



**V. Exploring the Association between Alzheimer's Disease, Oral Health, Microbial Endocrinology and Nutrition. Harding A. *et al.* (2017)<sup>23</sup>**

Tipo de estudio	Artículo de revisión.
Año	2017
Revisión crítica	CASPE: 7
Sujetos y origen	Patogénesis de la Enfermedad del Alzheimer.
Método	Revisión de artículos en los que se definan factores de riesgo para EA.
Intervención	Relación entre el EA y la salud bucal. Se buscan factores de riesgo que afecten a ambas patologías.
Resultados	El artículo actual analiza los factores nutricionales, incluidos los beneficios de adoptar una dieta adecuada en calorías, baja en carbohidratos, con proteínas y grasas, que parece ser la mejor manera de prevenir y / o retrasar la progresión, tanto de la enfermedad periodontal como de la enfermedad de la EA.
Conclusiones	Se necesita más investigación para evaluar la efectividad de las intervenciones basadas en la dieta para apoyar la salud bucal y para evaluar el impacto potencial de la nutrición en el inicio y la progresión de la EA.

**VI. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. La Rosa F. *et al* (2018)<sup>24</sup>**

Tipo de estudio	Artículo de revisión.
Año	2018
Revisión crítica	CASPE:8
Sujetos y origen	Eje intestino-cerebro en la EA y el efecto de la suplementación con Omega-3.
Método	Se informa sobre los hallazgos recientes de ensayos clínicos sobre el factor de riesgo del eje intestino-cerebro en la EA y sobre el efecto de la suplementación con Omega-3.
Intervención	Omega-3
Resultados	El efecto de los ácidos grasos Omega-3 en la cognición de la EA fue de baja intensidad en estudios a corto plazo. Sin embargo, varios estudios evidencian cómo la suplementación con ácidos grasos Omega-3 modulan la composición de la microbiota aumentando las bacterias productoras de butirato.
Conclusiones	Es necesario mejorar los suplementos de ácidos grasos omega-3 disponibles en el mercado para estudiar sus efectos. También habrá que cuantificar las concentraciones séricas de ácidos grasos Omega-3 antes y después de la suplementación en pacientes con EA.

**VII. Blood Ammonia as a Possible Etiological Agent for Alzheimer’s Disease. Jin Y. et al.(2018)<sup>25</sup>**

Tipo de estudio	Artículo de Revisión
Año	2018
Revisión crítica	CASPE:7
Sujetos y origen	Prevención y posible tratamiento de la EA.
Método	Análisis de artículos en los que el consumo de una gran cantidad de <i>Lactobacillus</i> en el MeDi disminuya la incidencia de EA.
Intervención	<i>Lactobacillus</i> y microbiota.
Resultados	Los <i>Lactobacillus</i> pueden regular el amoniaco sanguíneo y la microbiota puede tener efectos similares. La dieta MeDi en la que se consumen grandes cantidades de yogurt ( <i>Lactobacillus</i> ) podría contribuir al estado neurológico y a su relación con enfermedades neurológicas como la EA.
Conclusiones	Se propone. El estudio de la microbiota intestinal puede facilitar una base para fármacos que reduzcan la hiperamonemia e incluso como una opción para las enfermedades neurodegenerativas.

**VIII. Alzheimer’s disease and gut microbiota. Hu X. et al. (2016)<sup>26</sup>**

Tipo de estudio	Artículo de revisión
Año	2016
Revisión crítica	CASPE:6
Sujetos y origen	Patogenia de la EA
Método	Análisis de artículos para evidenciar la relación entre la EA y la microbiota.
Intervención	Dieta
Resultados	La EA puede comenzar en el intestino y está estrechamente relacionada con el desequilibrio de la microbiota intestinal.
Conclusiones	La modulación de la microbiota intestinal a través de una dieta personalizada o una intervención microbiana beneficiosa probablemente se convertirá en un nuevo tratamiento para la EA.

### IX. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease

McGrattan AM *et al.* (2019)<sup>27</sup>

Tipo de estudio	Artículo de revisión
Año	2019
Revisión crítica	CASPE:7
Sujetos y origen	Influencia de la dieta en el envejecimiento cerebral a través de las vías inflamatorias.
Método	Se analizan una serie de estudios observacionales y epidemiológicos para evaluar el papel de la dieta mediterránea en la cognición. Se analizan también estudios de patrones dietéticos proinflamatorios y patrones dietéticos antiinflamatorios.
Intervención	Dieta
Resultados	La evidencia convincente muestra que los nutrientes y otros compuestos dietéticos bioactivos influyen en los procesos neuroinflamatorios que conducen a la neurodegeneración en animales y que los nutrientes pueden actuar de forma sinérgica para ejercer mayores efectos biológicos.
Conclusiones	Faltan datos de estudios en humanos y los mecanismos inflamatorios exactos que vinculan la dieta con la función cognitiva siguen siendo esquivos. Todavía hay mucho que aprender sobre la combinación ideal de alimentos y nutrientes para lograr una salud cognitiva óptima durante el envejecimiento.

### X. The intestinal microbiome and Alzheimer's disease: A review. Li Z. *et al.* (2018)<sup>28</sup>

Tipo de estudio	Artículo de revisión
Año	2018
Revisión crítica	CASPE:7
Sujetos y origen	Patogénesis EA
Método	Revisión de la información existente acerca del microbioma intestinal y la EA.
Intervención	Probióticos
Resultados	La disbiosis del microbioma intestinal facilita la barrera intestinal y el daño por BHE y la entrada de patógenos y sus productos en el sistema circulatorio. Los patógenos y sus productos pasan al cerebro a través de la BHE dañada, y pueden intensificar las reacciones inflamatorias e inducir la agregación de amiloide y la aparición de EA.
Conclusiones	En el futuro, se podrían estudiar biomarcadores asociados con los microbios intestinales y la inflamación que sean útiles para la EA.

<b>XI. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer’s Disease. Kowalski K. <i>et al.</i> (2019)<sup>29</sup></b>	
Tipo de estudio	Artículo de revisión.
Año	2019
Revisión crítica	CASPE:6
Sujetos y origen	Patogénesis EA.
Método	Análisis de diferentes estudios para estudiar el papel del microbiota en el desarrollo del EA: estudio de los liposacáridos, la barrera intestinal, la barrera hematoencefálica o la difusión del amiloide. Se incluyen estudios en ratones.
Intervención	La microbiota como regulador en el Alzheimer y como objetivo terapéutico.
Resultados	Teniendo en cuenta el papel de A $\beta$ como el péptido antimicrobiano, los factores inflamatorios infecciosos o estériles pueden mejorar la formación de A $\beta$ a través de los TLR.
Conclusiones	La modulación de la composición de la microbiota intestinal se puede utilizar como una diana terapéutica potencial en la EA.

<b>XII. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer’s Disease- a Critical Review. Schoka M <i>et al.</i>(2018)<sup>30</sup></b>	
Tipo de estudio	Artículo de revisión.
Año	2018
Revisión crítica	CASPE:6
Sujetos y origen	Patogénesis de la EA.La hipótesis inflamatoria-infecciosa de la EA.
Método	Análisis de las vías de comunicación del microbioma intestinal con la EA.
Intervención	Microbioma intestinal.
Resultados	Las bacterias del microbioma pueden inducir trastornos de neuroinflamación autoinmunes y generalizados con el envejecimiento como la EA.
Conclusiones	Los biomarcadores podrían predecir el progreso de la enfermedad para poder establecer estrategias terapéuticas.