



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN NUTRICIÓN GERIÁTRICA

2022-2023

TRABAJO DE FÍN DE MÁSTER

“El papel de la microbiota en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer”

Autora: Andrea Sacristán Blas

Tutora: Laura Senovilla González



**FACULTAD
DE MEDICINA**

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Antecedentes: La enfermedad de Alzheimer (EA) se define como un trastorno neurodegenerativo progresivo que produce una disminución de la capacidad de realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. El intestino y el cerebro presentan una comunicación bidireccional mediante el eje metabólico cerebro-intestino, destacando una correlación positiva entre la alteración de la microbiota y la EA, por lo que la presente revisión pretende clarificar el papel de la microbiota en la patogenia de la EA.

Métodos: En la búsqueda de documentos se ha hecho uso del sistema PICO y se han realizado una serie de búsquedas con palabras clave utilizando el operante "AND". Como método de selección se ha seguido un proceso de tres pasos.: 1) cribaje, 2) dos evaluaciones, una preliminar donde se ha tenido en cuenta la relevancia del título y resumen con el tema a tratar, y 3) una evaluación de los factores intrínsecos del texto completo donde se ha comprobado que cumplían los criterios de inclusión establecidos. El tipo de documentos que se han incluido son revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos y tesis doctorales.

Resultados: Primero se utilizó la base de datos Pubmed, donde se realizaron 4 búsquedas y se seleccionaron 9 documentos. Posteriormente se realizó una búsqueda en la base de datos ProQuest donde 1 documento fue seleccionado, y finalmente para la búsqueda de tesis doctorales se empleó la base de datos Dart Europe donde se escogió 1 tesis doctoral. En total se seleccionaron 11 documentos para la presente revisión.

Conclusiones: La alteración de la composición de la microbiota produce biomarcadores proinflamatorios relacionados con algunos trastornos neurológicos como es el caso de la EA. Por otra parte, la microbiota libera metabolitos bioactivos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés), del metabolismo del triptófano y del metabolismo de los ácidos biliares que podrían presentar un papel neuroprotector que, aunque se ha demostrado su presencia en el cerebro, aun se necesita más investigación. Desde el punto de vista genético, 6 géneros microbianos se han identificado como protectores contra la EA, mientras que otros 4 géneros se identificaron como factores de riesgo. Finalmente, la dieta mediterránea y los probióticos/simbióticos se postulan como potenciales vías de investigación para el tratamiento y prevención de la EA.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, microbiota, disbiosis, probióticos.

SUMMARY AND KEYWORDS

Background: Alzheimer's disease (AD) is defined as a progressive neurodegenerative disorder that results in decreased ability to perform basic and instrumental activities of daily living. The gut and brain present a bidirectional communication through the brain-gut metabolic axis, highlighting a positive correlation between microbiota alteration and AD, so the present review aims to clarify the role of the microbiota in the pathogenesis of AD.

Methods: In the search for documents, the PICO system has been used and a series of keywords searches have been carried out using the "AND" operant. As a selection method, a three-step process has been followed: 1) screening, 2) two evaluations, a preliminary one where the relevance of the title and abstract to the topic to be treated has been considered, and 3) an evaluation of the intrinsic factors of the full text where it has been verified that they met the established inclusion criteria. The type of documents included are systematic reviews, meta-analyses, clinical trials and doctoral theses.

Results: First, the Pubmed database has been used, where 4 searches have been performed and 9 documents have been selected. Subsequently, a search has been carried out in the ProQuest database, where 1 document has been selected. Finally, for the search for doctoral theses, the Dart Europe database has been used, where 1 doctoral thesis has been chosen. A total of 11 documents have been included for the present review.

Conclusions: The alteration of the microbiota composition produces proinflammatory biomarkers related to some neurological disorders such as AD. On the other hand, the microbiota releases bioactive metabolites such as short-chain fatty acids (SCFA), from tryptophan metabolism and bile acid metabolism that could have a neuroprotective role that, although their presence in the brain has been demonstrated, more research is still needed. From a genetic point of view, 6 microbial genera have been identified as protective against AD, while other 4 genera were identified as risk factors. Finally, the Mediterranean diet and probiotics/symbiotics are postulated as potential avenues of research for the treatment and prevention of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, microbiota, dysbiosis, probiotics.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| VISTO BUENO | 2 |
| RESUMEN Y PALABRAS CLAVE | 3 |
| SUMMARY AND KEYWORDS | 4 |
| GLOSARIO DE SIGLAS | 6 |
| INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| Enfermedad de Alzheimer | 7 |
| Alzheimer y factores de riesgo | 8 |
| Neuroinflamación y enfermedad de Alzheimer | 9 |
| Microbiota | 10 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 12 |
| OBJETIVOS | 12 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| RESULTADOS | 15 |
| DISCUSIÓN..... | 24 |
| Papel de la microbiota en la patogenia de la EA | 24 |
| Influencia de los metabolitos derivados de la microbiota en el eje microbiota- intestino-cerebro | 25 |
| Ácidos grasos de cadena corta (SCFA) | 25 |
| Metabolitos de la vía del triptófano..... | 27 |
| Metabolismo de los ácidos biliares..... | 27 |
| Géneros microbianos beneficiosos y perjudiciales en la EA | 28 |
| Intervenciones dietéticas en la modulación de la microbiota intestinal en la EA | 31 |
| Dieta mediterránea | 31 |
| Dieta occidental | 32 |
| Dieta cetogénica..... | 32 |
| Probióticos..... | 32 |
| Simbióticos | 34 |
| CONCLUSIONES | 35 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 37 |
| ANEXO..... | 40 |

GLOSARIO DE SIGLAS

- APOE: apolipoproteína E
- APP: proteína precursora de amiloide
- BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro
- DCL: deterioro cognitivo leve
- EA: enfermedad de Alzheimer
- EA: enfermedad de Parkinson
- GABA: ácido γ -aminobutírico
- GLP-1: péptido similar al glucagón -1
- IL: interleuquina
- LPS: lipopolisacáridos
- LPS-TLR4: vía del receptor 4 lipopolisacárido-Toll
- MMSE: mini examen del estado mental
- OMS: Organización Mundial de la salud
- PRR: receptores de reconocimiento de patrones
- PRS: puntuación de riesgo poligénico
- PYY: péptido YY
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- SCFA: ácidos grasos de cadena corta
- SNC: sistema nervioso central
- TNF- α : factor de necrosis tumoral α

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia, representando el 80% de todos los diagnósticos de demencia. La demencia es un síndrome que se caracteriza por la reducción de dos o más dominios cognitivos de forma progresiva, que incluye la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva visual-espacial, comportamiento y personalidad, produciendo una disminución de la capacidad para realizar actividades instrumentales y básicas de la vida diaria. A medida que avanza la edad aumenta la incidencia de demencia, siendo entre 5-8% en personas mayores de 65 años y aumentando hasta 25-50% cuando se superan los 80 años. La prevalencia de demencia en los hombres es inferior a las mujeres en un 19-29% (1) (2).

La EA se caracteriza por la muerte neuronal relacionada con la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles. La formación de ovillos neurofibrilares proviene de la hiperfosforilación de la proteína tau, la cual es una proteína asociada a los microtúbulos. Por su parte, las placas seniles están compuestas principalmente por el péptido β -amiloide. El β -amiloide es resultado del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP). El β -amiloide soluble no produce neurotoxicidad, pero sí lo hace cuando se agrega formando fibrillas, ya que dichas fibrillas se van haciendo complejas formando placas seniles (3).

Para diagnosticar la EA en la actualidad, el neurólogo o el geriatra realiza una evaluación de memoria y otras habilidades como pruebas de estado mental (memoria y capacidad cognitiva). En casos atípicos y de rápida evolución, se pueden analizar biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (niveles de tau y β -amiloide). Además, en ocasiones se realizan pruebas de imagen para descartar otras enfermedades. Estas pruebas incluyen resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de protones (2) (1).

Para evaluar el estado mental se utiliza el mini examen del estado mental (MMSE, de sus siglas en inglés). Consiste en una prueba escrita con una puntuación máxima de 30, en la que las puntuaciones inferiores indican problemas cognitivos más graves. Permite evaluar la orientación espacio temporal; la capacidad de atención, concentración y memoria; la capacidad de abstracción (cálculo); la capacidad de lenguaje y percepción viso-espacial; y, la capacidad para seguir instrucciones básicas. Se dispone de dos tratamientos farmacológicos: los inhibidores de colinesterasa y la memantina. Los pacientes en etapa moderada-grave con resultados de <15 puntos en el MMSE (dificultad con la atención y el estado de alerta) son tratados con memantina.

Mientras que los inhibidores de colinesterasa están destinados a pacientes que se encuentran en cualquier etapa de la EA (2) (1) (4).

Alzheimer y factores de riesgo

Los factores de riesgo que se relacionan con la progresión de la enfermedad se clasifican en factores de riesgo no modificables (factores de riesgo genético y la edad de la persona), y los factores modificables (comorbilidades y estilo de vida) (5) (6).

Factores de riesgo no modificables

La edad supone el factor de riesgo más importante, ya que aumenta de forma importante el riesgo de depósito del péptido β -amiloide en personas cognitivamente normales. La hipótesis amiloide de la EA propone que la EA está causada por la acumulación de proteína β -amiloide en el cerebro, lo que produce toxicidad neuronal en el sistema nervioso central (SNC). Por tanto, la edad juega un papel importante en la progresión de la enfermedad e influye de forma indirecta en las comorbilidades asociadas. Además, las mujeres presentan más probabilidades de desarrollar Alzheimer que los hombres, sobre todo después de superar los 80 años. Esto se debe a que en ellas la acumulación de tau es más alta, pese a tener una acumulación β -amiloide similar. Podemos encontrar la proteína tau en los ovillos de degeneración neurofibrilar, los cuales suponen una de las características histológicas más relevantes de la EA. Están localizadas en el citoplasma neuronal y su número está relacionado de forma directa con la severidad de la demencia. Aunque numerosos estudios han demostrado mayor acumulación de tau en mujeres, todavía existe la necesidad de estudios futuros que expliquen las razones de este suceso (7) (5) (6).

Atendiendo a los factores de riesgo genéticos, en la actualidad el alelo APOE- ϵ 4, gen que codifica a apolipoproteína E (APOE) supone el factor genético más fuerte y mejor establecido en la EA. El APOE consiste en una proteína que ayuda a transportar los lípidos (triglicéridos y colesterol) en la sangre y forma parte de uno de los cinco tipos principales de lipoproteínas sanguíneas. El gen que lo codifica presenta tres alelos: APOE2, APOE3 y APOE4. Estos alelos codifican respectivamente para las diferentes formas de APOE: APOE- ϵ 2, APOE- ϵ 3 y APOE- ϵ 4. Se ha observado que las personas que presentan una o dos copias del alelo APOE- ϵ 4 presentan un mayor riesgo de desarrollar EA de inicio tardío (>65 años) en comparación con los sujetos no portadores. Dicho alelo también produce una reducción de la edad media de inicio de la enfermedad (8) (5) (6).

Factores de riesgo modificables

Cada vez se relaciona con más fuerza la EA con una patología multifactorial compleja, debido a la interconexión del factor genético con otros factores como comorbilidades y estilo de vida.

Entre los factores se incluyen la depresión, hipertensión y obesidad en la mediana edad, diabetes, tabaquismo, inactividad física y bajo nivel educativo. Se ha estimado que aproximadamente un tercio de los diagnósticos de EA podrían atribuirse a los factores ya mencionados (5) (6).

Neuroinflamación y enfermedad de Alzheimer

La inflamación es la respuesta del sistema inmune innato que tiene como objetivo la defensa y protección del organismo. Pese a esto, una respuesta inflamatoria excesiva es capaz de fomentar la patología de la enfermedad y el daño tisular. Este fenómeno ocurre comúnmente en ancianos debido a que se produce una sobreestimulación del sistema inmune que da lugar a un estado de inflamación crónica de bajo grado. En la inflamación las células activadas se dirigen al sitio inicial del estímulo y, también, a sitios periféricos que respondan al estímulo inflamatorio. Esta inflamación periférica produce una respuesta neuroinflamatoria, que implica a las neuronas, la glía y la barrera hematoencefálica. El término "neuroinflammaging" se utiliza para describir la inflamación estéril y de bajo grado en el cerebro, que ocurre durante el envejecimiento y tiene un importante papel en las enfermedades neurodegenerativas (9) (10).

La neuroinflamación sucede muchos años antes de que aparezcan las placas y se relaciona con la formación de β -amiloide y las respuestas antimicrobianas. La evidencia actual indica que las vías inflamatorias y el estrés oxidativo pueden presentar un papel importante en los mecanismos subyacentes de la EA y otros déficits cognitivos. La inflamación del cerebro es ocasionada por la β -amiloide y las sustancias que liberan las neuronas moribundas, produciendo la activación de la microglía. La microglía es un tipo de célula glial que se encuentra en el SNC, se clasifica como macrófagos y presenta funciones de defensa y protección de los tejidos al participar en mecanismos de inmunidad innata y adaptativa (11). Los principales sensores de la respuesta inmune innata son las quimioquinas, las cuales son una familia de citoquinas que dirigen la migración leucocitaria, y los receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Las quimioquinas y los PRR producen la activación de astrocitos y de la microglía, liberando citoquinas proinflamatorias, sobre todo interleuquina (IL)-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α , de sus siglas en inglés). La respuesta inflamatoria aguda producida por la activación de las células gliales da lugar a la reparación de las partes dañadas del cerebro. Sin embargo, en este caso contamos con una inflamación crónica de bajo grado

que se produce de manera persistente, provocando la degeneración del tejido. Además, en el envejecimiento la inflamación crónica también afecta a la capacidad de eliminar proteínas anormales, dando lugar al acúmulo de proteína precursora β -amiloide, deterioro cognitivo y síntesis de filamentos de doble hélice (11).

La inflamación crónica también puede estar asociada con un estado inflamatorio persistente de la microbiota del intestino debido a la diversidad y estabilidad reducidas de la misma (11).

Microbiota

La microbiota intestinal humana supone un ecosistema dinámico, complejo y heterogéneo compuesto por una variedad de microorganismos, como bacterias, hongos, arqueas y virus, que interactúan entre sí y con el huésped. El conjunto de los genes de los microorganismos intestinales supone un repertorio genético mucho mayor que el del propio genoma humano. La microbiota intestinal es simbiótica del huésped y colabora para que los procesos fisiológicos se mantengan en un estado de equilibrio dinámico. Este complejo ecosistema ofrece una capacidad enzimática notable. Presenta la función de descomponer los alimentos que no son digeridos directamente por el propio huésped, extrae la energía y nutrientes, y produce metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA, de sus siglas en inglés). Los SCFA presentan importantes funciones en la modulación endocrina e inmunológica, como la consolidación de la mucosa protectora del intestino, efecto antiinflamatorio y efectos en la colonización bacteriana, entre otros. Dentro de la microbiota encontramos principalmente cuatro filos en su composición, que incluyen Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacterias y Proteobacterias. Un parámetro importante que refleja una alteración de la microbiota intestinal es la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Un desequilibrio en la microbiota, conocido como disbiosis, tendrá consecuencias para la salud del huésped desde el punto de vista clínico, como estreñimiento, diarrea, flatulencias, distensión y dolor abdominal (12) (13).

La composición de la microbiota cambia de forma continua a medida que avanza la edad. La estructura microbiana es diferente incluso entre poblaciones de ancianos de diferentes países en consecuencia a la dieta, estilo de vida, edad, enfermedades metabólicas y factores ambientales. Según envejecemos aumenta la población de anaerobios facultativos patobiontes, los cuales son microorganismos endógenos benignos que cuando se produce alteración en la microbiota dan lugar a patologías. Su aumento junto con la reducción de bacterias comensales beneficiosas, produce una alteración de la relación Firmicutes/Bacteroidetes. Algunos de los factores que están

involucrados en la disbiosis, además del envejecimiento, son la genética del huésped, la dieta y los medicamentos como antibióticos.

Los antibióticos presentan efectos profundos y en ocasiones persistentes sobre la microbiota intestinal, donde destaca una reducción de la abundancia de comensales beneficiosos y un aumento de la abundancia de microorganismos potencialmente perjudiciales. La disbiosis intestinal relacionada con la edad se asocia con un envejecimiento no saludable y con una disminución de la longevidad. En las personas mayores, la disbiosis, junto con los cambios fisiopatológicos relacionados con la edad, conduce a una reducción de la respuesta inmune intestinal, una menor funcionalidad de la barrera epitelial intestinal y a un estado inflamatorio intestinal crónico. Esta inflamación crónica de bajo grado producida por la disbiosis se asocia con muchas patologías degenerativas y con el envejecimiento no saludable. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) muchas enfermedades degenerativas como enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares, cáncer, osteoporosis o diabetes están influidas por nuestros hábitos alimenticios y estilo de vida a largo plazo. La dieta es uno de los factores que más afectan a la diversidad, composición y función de la microbiota intestinal y, debido a esto, las alteraciones dietéticas relacionadas con la edad pueden afectar de forma negativa a la microbiota y a la longevidad saludable del anciano. Dado que la dieta y los suplementos probióticos/simbióticos pueden modular la microbiota intestinal, podrían ser una posible solución para contrarrestar estos aspectos negativos (14) (15) (16) (13) (17).

JUSTIFICACIÓN

El intestino y el cerebro presentan una comunicación bidireccional mediante el eje metabólico cerebro-intestino, y la evidencia actual enfatiza la correlación positiva entre la EA y la alteración microbiana intestinal. Por tanto, la presente revisión pretende clarificar el papel de la microbiota sobre la enfermedad de Alzheimer.

OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar una revisión sistemática sobre el papel de la microbiota en la patogenia de la EA.

Objetivos específicos

- Identificar los metabolitos de la microbiota intestinal que pueden influir en la patogenia de la EA.
- Determinar los géneros microbianos que han demostrado ser beneficiosos y cuáles perjudiciales en la patogenia de la EA.
- Identificar si existe alguna intervención dietética que haya demostrado ser efectiva para la modulación de la microbiota intestinal en la EA.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la presente revisión se han utilizado una serie de criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos científicos:

Criterios de inclusión

- Artículos científicos en inglés y español.
- Artículos científicos con fecha de publicación no superior a 10 años.
- Artículos científicos con una adecuada metodología y diseño.
- Artículos basados en ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y tesis doctorales.
- Los ensayos clínicos deben presentar una muestra de un mínimo de 10 participantes, mientras que para las revisiones sistemáticas no se establece un mínimo de artículos.

Criterios de exclusión

- Artículos científicos cuyos autores presenten conflicto de intereses.

- Artículos científicos que no cumplan los criterios de inclusión presentados anteriormente.

Posteriormente se ha utilizado el sistema **PICO** para la búsqueda de artículos científicos:

- **Pacientes (P):** personas mayores (>65 años) diagnosticadas con EA.
- **Intervención (I):** modulación de la microbiota para la prevención, o parte del tratamiento, de la EA.
- **Comparación (C):** microbiota de pacientes ancianos con EA frente a pacientes ancianos sanos.
- **Resultado (O):** observar si existe diferencia en la microbiota y/o su modulación en ambos grupos, y si esto influye en la patogenia de la enfermedad.

En cuanto a las bases de datos utilizadas en la búsqueda, se ha recurrido a:

- o **PubMed:** consiste en una base de datos con acceso libre y especializada en ciencias de la salud con un total de más de 19 millones de referencias bibliográficas. Permite realizar búsquedas sencillas y otras más complejas mediante las funciones de búsqueda por campos (utilizando encabezamientos de temas médicos (*MeSH*, de sus siglas en inglés). Tras realizar las búsquedas, los resultados pueden ser guardados mediante diferentes herramientas y mostrarse según diferentes formatos (.xls o .txt, entre otros). Se encuentra disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- o **ProQuest:** se trata de un conglomerado de compañías que se dedica a proporcionar recursos para gestionar información y prestar servicios a investigadores y bibliotecas. Presenta una colección con 90.000 fuentes autorizadas, miles de millones de páginas digitales, y la mayor colección de tesis doctorales. Además, desarrolla tecnología utilizada para que todo este material sea gestionado por bibliotecarios, investigadores y académicos de todo el mundo. Se encuentra disponible en: <https://www.proquest.com/>
- o **Dart Europe:** es el principal portal europeo que permite el acceso libre a más de un millón de tesis doctorales de 572 universidades de 29 países europeos. En la actualidad, está regulado por los servicios bibliotecarios de la University College London (UCL), y apoyado por LIBER (Ligue des Bibliothèques Européennes de Recherche) y el Grupo Europeo de Trabajo de la Networked Digital Library of

Theses and Dissertations (NDLTD). Se encuentra disponible en:
<https://www.dart-europe.org/basic-search.php>

Con ayuda de la búsqueda avanzada se han utilizado una serie de combinaciones de palabras clave con el operante boleano "AND" para realizar una búsqueda más exhaustiva:

- Alzheimer "AND" microbiota
- Alzheimer "AND" neuroinflammation
- Alzheimer "AND" probiotics
- Alzheimer "AND" Mediterranean diet

Después en cada artículo científico se ha revisado de forma intrínseca que se cumplan los siguientes requisitos:

- El diseño y metodología deben estar correctamente seleccionados y realizados.
- Su tamaño de muestra debe ser superior a 10 personas en caso de que el estudio sea un ensayo clínico.
- Debe informar sobre los sujetos que se han perdido en el estudio, además de indicar el tipo de seguimiento que se ha ejecutado.
- Debe indicar las características de las personas excluidas en el estudio y, así como los criterios de inclusión y exclusión.
- Deberá aparecer la descripción correcta de las variables y el análisis estadístico efectuado.
- Debe indicar qué programa estadístico se ha utilizado y que el valor de significación sea $p < 0,05$.
- Todos los sujetos que han participado deben haber recibido toda la información sobre el estudio y dar su consentimiento por escrito.
- El estudio tiene que haber sido aprobado por un comité ético.

En la presente revisión se han clasificado los artículos seleccionados según el nivel de evidencia (**Tabla 1**).

| | |
|---|---|
| CALIDAD DE EVIDENCIA A Artículos científicos con un alto nivel de evidencia científica | <ul style="list-style-type: none"> - Metaanálisis - Ensayos clínicos aleatorizados |
| CALIDAD DE EVIDENCIA B Artículos científicos con un nivel medio de evidencia científica | <ul style="list-style-type: none"> - Tesis doctorales - Ensayos clínicos no controlados |

| | |
|---|---------------------------|
| CALIDAD DE EVIDENCIA C Artículos científicos con un bajo nivel de evidencia | - Revisiones sistemáticas |
|---|---------------------------|

Tabla 1 Clasificación del tipo de artículos científicos según el nivel de evidencia. Disponible en: elaboración propia.

RESULTADOS

Para una mejor comprensión, se han diseñado una serie de figuras que representan la metodología de la búsqueda de los artículos científicos.

En la **ilustración 1** se muestra la escala de pasos que se han seguido en las diferentes búsquedas realizadas en la base de datos Pubmed, comenzando con un cribaje con los filtros, seguido de dos evaluaciones, una preliminar donde se han seleccionado los documentos en base a la relevancia del título y el resumen con el tema a tratar, así como una evaluación del texto completo, donde se ha observado que el estudio cumpliera con los criterios de inclusión y que presentara unos factores intrínsecos adecuados (correcta metodología o diseño, entre otros).



Ilustración 1 Esquema de la estrategia de búsqueda de documentos en Pubmed. Disponible en: elaboración propia

En la **ilustración 2** se muestran las cuatro búsquedas realizadas en Pubmed y los documentos escogidos en cada paso, donde, finalmente, fueron seleccionados para la presente revisión.

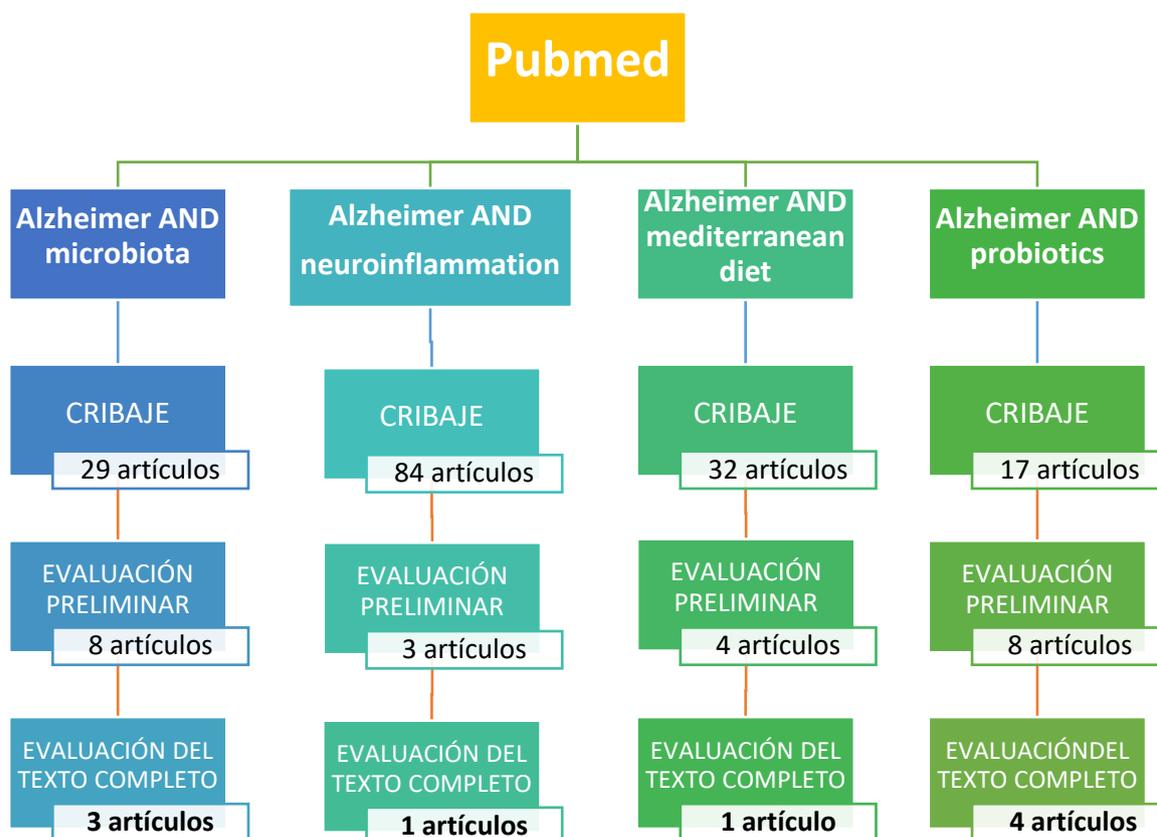


Ilustración 2 Esquema de los artículos seleccionados de las 4 búsquedas realizadas en Pubmed. Disponible en: elaboración propia

Posteriormente, se realizó una búsqueda en la base de datos ProQuest con las palabras clave "Alzheimer AND microbiota" y donde se siguió la misma estrategia de búsqueda que en la búsqueda de Pubmed (**Ilustración 3**). Finalmente, se seleccionó un documento de ProQuest para la presente revisión.

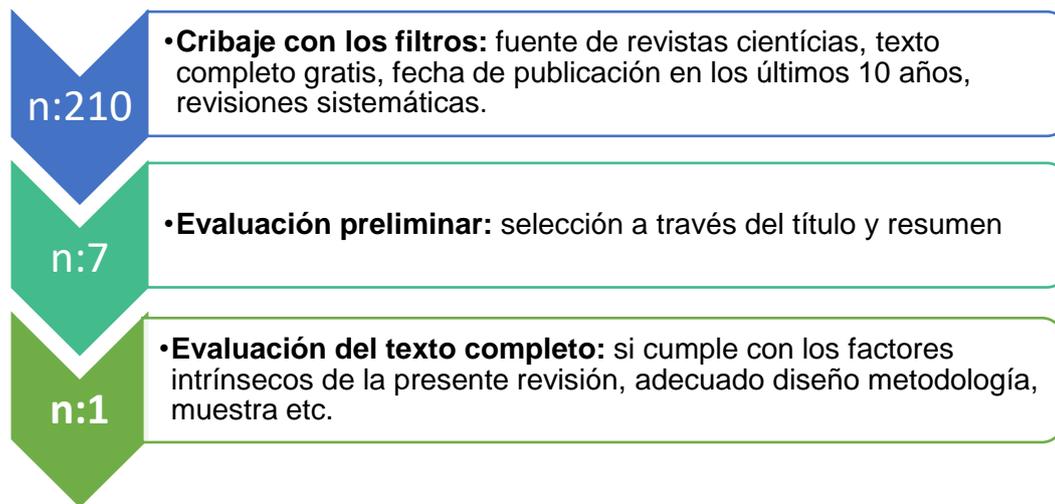


Ilustración 3 Esquema de estrategia de búsqueda y documentos seleccionados en ProQuest. Disponible en: elaboración propia.

Para la búsqueda de tesis doctorales se utilizó la base de datos Dart Europe utilizando las palabras clave "Alzheimer AND microbiota" y donde se realizó el mismo sistema de búsqueda que en las otras bases de datos (**Ilustración 4**). Finalmente, se seleccionó una tesis doctoral para la presente revisión.

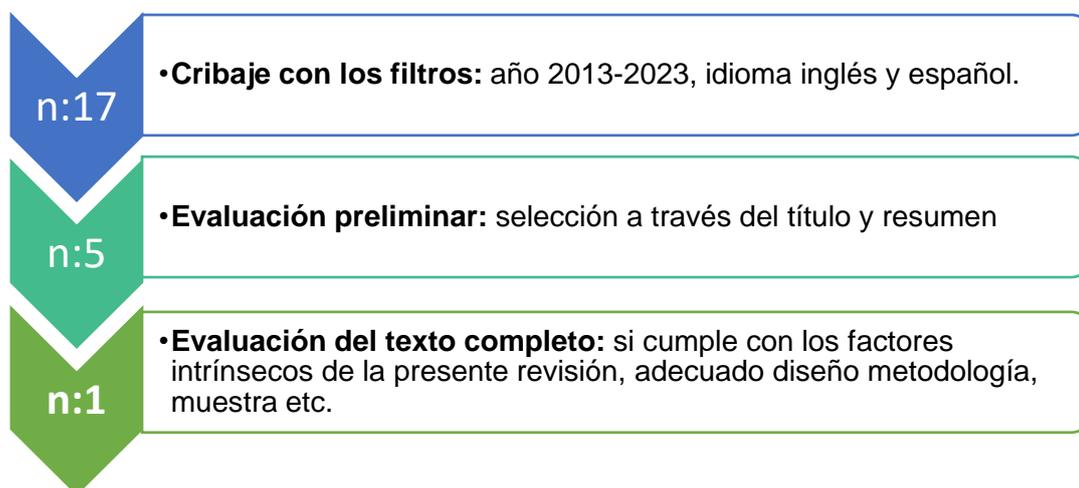


Ilustración 4 Esquema de estrategia de búsqueda y tesis doctorales seleccionadas en Dart Europe. Disponible en: elaboración propia.

En la **Ilustración 5** se muestran el número total de documentos que se han seleccionado en cada paso de las 3 bases de datos consultadas, siendo 11 artículos los que se han seleccionado para la presente revisión.



Ilustración 5 Esquema del total de documentos seleccionados de las 3 bases de datos utilizadas en los diferentes pasos de la estrategia de búsqueda. Disponible en: elaboración propia.

Se empleó la misma estrategia de búsqueda con las palabras clave "Alzheimer AND microbiota" en otras bases de datos como Dialnet tesis y Scielo, pero no se encontraron tesis doctorales ni artículos científicos relacionados con el tema a tratar.

En la **Tabla 2** se muestran los datos de todos los documentos incluidos en la presente revisión.

TABLA DE RESULTADOS

| Título | Año | Autor | Objetivo | Sujetos | Diseño del estudio | Hallazgo de interés | Base de datos consultada |
|--|------|---|--|---------------|----------------------|--|--------------------------|
| Correlaciones genéticas entre la EA y los géneros de microbiomas intestinales | 2023 | Davis Cammann, Yimei Lu , Melika J. Cummings , Mark L. Zhang , Joan Manuel Cue , Jenifer Do , Jeffrey Ebersole , Xiangning Chen , Edwin C. Oh Jeffrey L. Cummings , y Jingchun Chen | Determinar la correlación genética entre la abundancia de géneros microbianos intestinales y el diagnóstico de EA. | 2568 personas | Metanálisis | Un total de 10 géneros fueron significativos en el metanálisis, seis géneros (<i>Adlercreutzia</i> , <i>Eubacterium nodatum</i> , <i>Eisenbergiella</i> , <i>Eubacterium fissicatena</i> , <i>Gordonibacter</i> y <i>Prevotella_9</i>) se identificaron como factor protector, y cuatro géneros (<i>Collinsella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lachnospira</i> y <i>Veillonella</i>) se identificaron como factor de riesgo para la EA. | Pubmed PMID: 37002253 |
| La influencia de la nutrición en la EA: neuroinflamación y microbioma frente a priones transmisibles | 2021 | Laura Bello-Corral, Leticia Sánchez Valdeón, Inés Casado Verdejo, Jesús Ángel Seco-Calvo, Jesús Antonio Fernández-Fernández, María Nélida Fernández-Martínez | Aclarar los mecanismos por los cuales la nutrición interactúa con la EA | 31 artículos | Revisión sistemática | Las dietas con un bajo consumo en ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y antioxidantes producen menor resistencia a la neurotoxicidad. Además, el elevado consumo de azúcares y grasas saturadas | Pubmed PMID: 34489620 |

| | | | | | | | |
|--|------|--|--|---------------|----------------------|---|--------------------------|
| | | | | | | causan una inflamación sistemática que afecta al SNC, debido a los cambios producidos en la microbiota. | |
| Adherencia a la dieta mediterránea, microbiota intestinal y riesgo de EA o Parkinson: una revisión sistemática | 2022 | Rebeca j solch, Julia O Aigbogun, Andrew G. Voyiadjis, Subvención M Talkington, Revonda M Darensbourg, Samantha O'Connell , Keith M Pickett, Sara Pérez, Demetrio M Maraganore | Evaluar los efectos de la adherencia a la dieta Mediterránea en la microbiota intestinal en relación con el riesgo de EA y Parkinson. | 64 artículos | Revisión sistemática | La adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de EA, ayudando a mantener la eubiosis intestinal. Además, ocho géneros y dos especies de bacterias tuvieron una relación inversa con dieta mediterránea y EA | Pubmed PMID: 35144237 |
| Regulación del microbioma intestinal por dieta cetogénica en enfermedades neurodegenerativas: una diafonía molecular | 2022 | Shobana Kaviyarasan, Edmund Lee Chung Sia, Thaarvena Retinasamy, Alina Arulsamy, Mohd Farooq Shaikh | Evaluar críticamente la literatura actual disponible que investiga la interacción entre tres conceptos distintos: dieta cetogénica, neurodegeneración y microbiota intestinal. | 12 artículos | Revisión sistemática | Aunque la dieta cetogénica presentó algunos beneficios en la microbiota en relación a las enfermedades neurodegenerativas, en modelos animales, los resultados son contradictorios y se necesitan más estudios para clarificar el papel de la dieta cetogénica en esta patología. | Pubmed PMID: 36313018 |
| Patogenia microbiana y | 2021 | Temitope Cyrus Ekundayo, Tosin | Sintetizar y evaluar la evidencia global | 258 artículos | Revisión sistemática | Se ha observado que las bacterias | Pubmed PMID: 33994926 |

| | | | | | | | |
|--|------|--|---|---------------|----------------------|--|-------------|
| fisiopatología de la EA: una evaluación sistemática de las implicaciones de los microorganismos en la enfermedad neurodegenerativa | | Abiola Olasehinde, Kunle Okaiyeto Antonio I Okoh | de la patogénesis microbiana y la fisiopatología en la EA y las condiciones neurodegenerativas asociadas utilizando mapas científicos integrados y análisis de contenido. | | | gastrointestinales pueden contribuir al desarrollo de la EA, posiblemente mediante la liberación de sustancias neurotóxicas | |
| El microbioma intestinal, la salud mental y los trastornos cognitivos y del neurodesarrollo | 2022 | Shari L. Harding, Obispo Jordano | Analizar los hallazgos de una revisión de alcance de la literatura sobre el microbioma intestinal y la salud mental con implicaciones clínicas. | 37 artículos | Revisión sistemática | Los resultados demuestran la relación bidireccional y compleja del eje intestino-cerebro y el papel potencial de otros procesos biológicos, como la inflamación, en la salud mental. | ProQuest |
| Descifrar el papel de los metabolitos derivados de microbios en el eje microbiota-intestino-cerebro | 2021 | Spichak Simon | Utilizar dos enfoques para aumentar nuestro conocimiento de los metabolitos microbianos, particularmente SCFA en la salud y la enfermedad del cerebro | 278 artículos | Tesis doctoral | Los metabolitos de la microbiota presentan diferentes propiedades antimicrobianas y tienen un papel como mediadores de la salud. Estos pueden comunicarse a través de las vías bidireccionales dinámicas dentro del eje microbiota-intestino-cerebro. Las más estudiadas hasta el momento son los SCFA, triptófano o | Dart Europe |

| | | | | | | | |
|--|------|--|--|------------------|-----------------------------|--|--------------------------|
| | | | | | | metabolismo de ácidos biliares. | |
| La suplementación con probióticos mejora la función cognitiva y el estado de ánimo con cambios en la microbiota intestinal en adultos mayores que viven en la comunidad: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con placebo | 2021 | Chong Su Kim , lina cha, minju sim, Sung Woong Jung, Woo Young Chun, Hyun Wook Baik, Dong Mi Shin | Probar la hipótesis de que el consumo de probióticos tiene efectos beneficiosos sobre la salud intestinal y contribuye a mejorar el deterioro cognitivo y mental en los adultos mayores. | 63 participantes | Ensayo clínico aleatorizado | En el grupo que había sido suplementado con probióticos se observó una reducción de la abundancia de bacterias que causan inflamación. | Pubmed PMID: 32300799 |
| Probióticos para la EA: una revisión sistemática | 2021 | Rut Noemí, Hashim Embong, Fezá Othman, Hasanain Faisal Ghazi , Nithiyah Maruthey , hasnah bahari | Resumir la evidencia actual, diversidad de cepas bacterianas, defectos del eje intestino-cerebro en la EA, bacterias dañinas para la EA, y el mecanismo de acción de los probióticos en la prevención de la EA | 22 artículos | Revisión sistemática | La evidencia reciente postula que los probióticos restauran la homeostasis de la microbiota intestinal y disminuyen la progresión de la EA, es especial la reacción inflamatoria y el estrés oxidativo, retrasando el deterioro cognitivo. | Pubmed PMID: 35010895 |
| Eficacia y seguridad de los probióticos para el tratamiento de la EA, el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Parkinson: revisión | 2022 | Shuai Xiang, Jin-Long Ji , Sha Li , Xi-Peng Cao, Wei Xu , Lan Tan y Chen-Chen Tan | Evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia con probióticos en la función cognitiva, el estrés oxidativo y la función gastrointestinal en | 11 artículos | Metanálisis | Los probióticos son capaces de mejorar los síntomas cognitivos y gastrointestinales en pacientes con EA, DCL y EP, debido a la disminución de la | Pubmed PMID: 35185522 |

| | | | | | | | |
|---|------|---|---|------------|------------------------------|---|--------------------------|
| sistemática y metanálisis | | | pacientes con EA, deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Parkinson (EP). | | | respuesta inflamatoria y mejora del metabolismo de los lípidos. Pese a esto, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados con un diseño de estudio riguroso. | |
| Estrés oxidativo y demencia en pacientes con EA: efectos de la suplementación con simbióticos | 2020 | Alyne Mendonça Marques Ton, Blanca Prandi Campagnaro, Gisela Aleixo Alves, Rafaela Aires, Larissa Zambom Coco, Clarisse Máximo Arpini, Tricia Guerra y Oliveira, Manuel Campos-Toimil, Silvana Santos Meyrelles, Thiago Melo Costa Pereira, Elisardo Corral Vásquez | Abordar la hipótesis de que la suplementación con kéfir proporcionaría un beneficio cognitivo al atenuar la inflamación sistémica y el estrés oxidativo en pacientes con EA | 13 sujetos | Ensayo clínico no controlado | La suplementación con kéfir durante 90 días logró un efecto protector en las mitocondrias y también una acción citoprotectora y antiapoptótica, con el fin de mitigar la progresión de la neurodegeneración en la EA. | Pubmed PMID: 32411323 |

Tabla 2 Datos de los documentos seleccionados de la presente revisión. Disponible en: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Papel de la microbiota en la patogenia de la EA

La comunidad microbiana mantiene un ecosistema equilibrado y saludable en condiciones fisiológicas normales denominado "eubiosis", el cual participa en la síntesis de químicos biológicos del intestino y en la regulación del metabolismo de neurotransmisores. Pese a esto, la rotura de este ecosistema puede desencadenar procesos patológicos donde interviene la "disbiosis". La disbiosis produce una serie de biomarcadores proinflamatorios que se han asociado con algunos trastornos neurológicos.

La evidencia reciente ha demostrado una asociación entre la microbiota intestinal y el cerebro como consecuencia de la relación entre el intestino/sistema nervioso entérico y el SNC, produciéndose un intercambio de sustancias biológicas a través de la circulación sanguínea entre estos dos sistemas. Dichos componentes químicos se transportan por la circulación sanguínea y atraviesan la mucosa intestinal y las barreras hematoencefálicas. Se ha demostrado que la neuroinflamación se ha relacionado con la microbiota intestinal. La microbiota del intestino es capaz de producir sustancias neurotóxicas, como el amoníaco o el ácido D-láctico, que causan daño neuronal. Además, la microbiota intestinal, directa o indirectamente a través de sus componentes, como los metabolitos, participa activamente en la respuesta inflamatoria del huésped mediante interacciones de modulación citoquina-microbiota o microbiota-citoquina, tanto en el intestino como sistémicamente. Por tanto, la alteración de los procesos metabólicos asociados con la microbiota del intestino se han declarado como factor causal de deterioro cognitivo, ansiedad, depresión y problemas de conducta y aprendizaje, los cuales se observan en patologías como la EA (18) (19).

Existen indicios de que la infección bacteriana puede producir procesos patológicos relacionados con la EA. Algunas de las bacterias implicadas son *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *E. Shighella*, *E. rectale*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, o *Bacteriodes fragilis*. Uno de los mecanismos por los cuales estas bacterias podrían desencadenar la aparición de patologías sería la liberación de sustancias neurotóxicas. Por ejemplo, algunas especies del filo Actinobacterias son capaces de metabolizar el glutamato y liberar ácido γ -aminobutírico (GABA). Asimismo, elevados niveles de GABA en el intestino provocan también un aumento de GABA en el sistema nervioso central, causando depresión, deterioro de la memoria e interrupción en la formación de la sinapsis. Por otro lado, *Bacteriodes fragilis* puede liberar activadores inflamatorios, favorecer los depósitos β -amiloides y son capaces de producir endotoxinas como lipopolisacáridos (LPS). Los LPS están localizado en la membrana externa de las

bacterias Gram negativas, las cuales predominan en el intestino, saliva, piel, pulmones, placa dental, vías respiratorias y vías urinarias. Cuando ocurre una infección bacteriana o se alteran las funciones metabólicas de la microbiota causada por la inflamación, la cantidad de LPS aumenta, activando una respuesta inmune innata por la vía del receptor de tipo Toll 4 (TLR4) y desencadena la neurodegeneración. La exposición de las células cerebrales primarias a LPS supone un potente inductor del factor de transcripción proinflamatorio NF- κ B. Dicho factor desencadena la expresión de vías patogénicas relacionadas con la inflamación neurodegenerativa. En estudios previos con ratones, la administración de LPS desencadenó problemas de memoria, daño neuronal y activación mitocondrial. También existe una correlación positiva entre la concentración de LPS en sangre y la formación de placas β -amiloides (18).

Influencia de los metabolitos derivados de la microbiota en el eje microbiota-intestino-cerebro

Una de las funciones de la microbiota es liberar metabolitos bioactivos derivados de la dieta que pueden afectar a la salud del huésped. Los metabolitos de la microbiota son conocidos por sus diferentes propiedades antimicrobianas y por su papel como mediadores de la salud. Dichos metabolitos pueden comunicarse a través de las vías bidireccionales dinámicas dentro del eje microbiota-intestino-cerebro con el fin de influir en la inmunidad y la fisiología del cerebro (**ilustración 6**, disponible en el anexo). Las tres vías metabólicas de la microbiota intestinal más estudiadas son los SCFA, el metabolismo del triptófano y el metabolismo de los ácidos biliares (**ilustración 7**, disponible en el anexo) (20). El efecto de los metabolitos se produce tras ser transportados directamente a través de la barrera hematoencefálica o de manera indirecta mediante mecanismos inmunes, neuroendocrinos o vagales.

Ácidos grasos de cadena corta (SCFA)

Los SCFA son moléculas que presentan una cadena de 1-6 carbonos con un grupo ácido carboxílico y son resultado de la fermentación bacteriana colónica de fibras no digeribles ni absorbibles de la dieta (salvado de trigo, celulosa o inulina entre otros). Los géneros bacterianos que son capaces de producir SCFA como subproducto en el intestino son: *Lactobacillus*, *Lactocaseibacillus*, *Ligilactobacillus*, *Ruminococcus*, *Ruminoclostridium*, *Blautia*, *Bacteroides*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusicatenibacter*, *Coprococcus* y *Clostridium*.

Los SCFA que se encuentran en mayor concentración en humanos son butirato, acetato y propionato (20). Los SCFA podrían tener influencia en la función cerebral a través de 3 vías: la modulación de la función inmunitaria, la vía endocrina y los factores neuronales.

Modulación de la vía inmunitaria

Los SCFA son capaces de mejorar la integridad de la barrera intestinal y promover la producción de moco. Además, influyen en la neuroinflamación, afectando a la morfología y función de la microglía, evitando, de esta manera, la muerte de las células neuronales.

Los SCFA también afectan a la inmunomodulación mediante la regulación de la secreción de citoquinas, lo que impacta en la proliferación y diferenciación de células inmunitarias. Dicha relación produce una respuesta antiinflamatoria, y reduce, a su vez, las citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Asimismo, se ha observado que los SCFA son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica mediante transportadores monocarboxilato e influyen en su integridad debido a que favorecen la expresión de proteínas de unión estrecha. Pero, pese a esto, aún se necesita más investigación para determinar si alcanzan verdaderamente una concentración fisiológica en el cerebro (21).

Vía endocrina

Los SCFA funcionan como moléculas de señalización endocrina al ser capaces de regular la secreción de hormonas intestinales. Se ha observado que el acetato y el propionato promueven la secreción del péptido similar al glucagón – 1 (GLP-1) y del péptido YY (PYY) mediante el receptor acoplado a proteína G. La GLP-1 funciona como un agente neurotransmisor que evita que se produzca la apoptosis y muerte neuronal. Sin embargo, en modelos animales se ha observado que PYY ejerce efectos neuroprotectores, disminuyendo el estrés oxidativo debido a la inhibición de los lípidos activados por la peroxidación β -amiloide y la modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el cual es una proteína con función en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas (21).

Factores neuronales

Los SCFA son capaces de modular el nivel de neurotransmisores y factores neurotróficos. Recientemente se ha demostrado que la microbiota del intestino es capaz de sintetizar precursores de neurotransmisores, o catalizar su producción y liberación a partir del metabolismo dietético. Dichos precursores inducen la síntesis de neurotransmisores como serotonina y GABA mediante células secretoras enterocromafines. Algunos metabolitos neuroactivos y precursores de

neurotransmisores son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar en la producción de neurotransmisores y señalización del SNC (21).

Metabolitos de la vía del triptófano

La microbiota puede producir o modificar neurotransmisores y sus precursores, como es el caso del triptófano y de la serotonina.

El neurotransmisor serotonina procede del aminoácido esencial triptófano. El triptófano es degradado dando lugar a indoles a través de la enzima bacteriana "triptofanasa". Otros catabolitos del triptófano son el ácido quinurénico y ácido quinolínico, pero estos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que otros catabolitos como los indoles sí se han detectado en el cerebro. Los géneros de bacterias que pueden producir triptofanasa son: *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Eubacterium*, *Haemophilus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Megamonas*, *Anaerostipes* y *Parabacteroides*.

Los metabolitos producidos por esta enzima, como el indol, emiten señales en las células epiteliales del intestino humano logrando aumentar la resistencia de las uniones estrechas y la producción de mucina. Por otra parte, también regulan la señalización neuronal entérica y la motilidad en el plexo mientérico mediante el receptor de hidrocarburo de arilo. Los indoles actúan sobre dicho receptor en los astrocitos del SNC para regular la inmunidad y la inflamación, y permitiendo la interacción entre las células del sistema inmune y la microbiota. Estos estímulos activan las funciones de la barrera, como la captura de antígenos, y también activan la síntesis de otros mediadores como moléculas coestimuladoras y citoquinas, las cuales regulan la respuesta de células inmunitarias localizadas en el tejido linfoide relacionado con el intestino (20).

Metabolismo de los ácidos biliares

Los ácidos biliares consisten en moléculas producidas en el hígado a partir de colesterol con el objetivo de facilitar la digestión y absorción de los lípidos y de las vitaminas liposolubles de la dieta. Los ácidos biliares se conjugan con los aminoácidos taurina o glicina para formar sales biliares. Las enzimas hidrolasas, producidas por la microbiota intestinal, son capaces de desconjugar las sales biliares. Los géneros que producen esta enzima son *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium Cluster VIA*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium*. Los ácidos biliares conjugados y no conjugados son posibles ligandos neuroactivos en humanos. Por ejemplo, se piensa que la taurina es neuroprotectora por su función agonista de los receptores de GABA (GABA_AR y GABA_BR) en el cerebro, aunque se desconoce si la cantidad de taurina que se transporta al cerebro es suficiente para producir la señalización (20).

Géneros microbianos beneficiosos y perjudiciales en la EA

En uno de los metaanálisis evaluados se trabajó con la puntuación de riesgo poligénico (PRS, de sus siglas en inglés) el cual estima, de forma general, la predisposición genética de un individuo de desarrollar una enfermedad, en este caso la EA. Mediante esta técnica, se ha investigado la relación genética entre 119 géneros microbianos y el diagnóstico de la EA. De los 119 géneros microbianos estudiados, se encontró una fuerte asociación genética en 10 géneros de la microbiota intestinal y la EA, siendo 6 géneros correlacionados negativamente y 4 correlacionados positivamente con la EA (22).

La correlación negativa se atribuyó a los géneros que se encontraban en menor abundancia en personas con EA en comparación con el control sano, lo que significaba que esos géneros se consideraban como un factor protector contra la patología. Dichos géneros fueron del filo Firmicutes (especie *Eubacterium nodatum*, género *Eisenbergiella* y especie *Eubacterium fissicatena*), Bacteroidetes (*Prevotella* genus) y Actinobacteria (géneros *Adlercreutzia* y *Gordonibacter*). Mientras que, la correlación positiva (de riesgo) se atribuyó a los géneros que se presentaban en mayor abundancia en pacientes con EA en comparación con el control sano. Esto indica que sus PRS suponen un factor de riesgo para el desarrollo de la EA. Los géneros que se establecieron como un factor de riesgo pertenecen a los filios Firmicutes (géneros *Lachnospira* y *Veillonella*), Bacteroidetes (género *Bacteroides*) y Actinobacteria (género *Collinsella*) (22).

Se demostró que la correlación genética era independiente de la edad, sexo y genotipos APOE, ya que la correlación de los 10 géneros seguía siendo estadísticamente significativa tras ajustarse por sexo, edad y un polimorfismo de un solo nucleótido de APOE, el rs429358. Además, se observó que 4 de los 10 géneros presentaban una fuerte correlación con el polimorfismo APOE rs429358. Dichos géneros justamente eran los que presentaban una asociación positiva (de riesgo) con la EA. Mientras que los géneros que presentaban una correlación negativa (protectora) con la EA, no se asociaban con este polimorfismo (22).

A continuación, en la **Tabla 3**, se muestra un resumen de los hallazgos de interés de las diferentes especies microbianas estudiadas en la investigación (22):

| | |
|---------------------|--|
| Filo Actinobacteria | <ul style="list-style-type: none">• Se identifica como un factor de riesgo para la EA y presenta asociación con el polimorfismo de riesgo APOE rs429358. |
|---------------------|--|

| | |
|---|---|
| <p><i>Género Collinsella</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • A nivel molecular esta correlación posiblemente sea causa de los efectos proinflamatorios del género <i>Collinsella</i>, ya que se ha demostrado que dicho género es capaz de aumentar la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-17A) y quimioquinas (CXCL1, CXCL5). • Además, produce un aumento de la permeabilidad intestinal al disminuir la expresión de proteínas de unión estrecha en el intestino. |
| <p>Filo Actinobacteria</p> <p><i>Géneros:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Gordonibacter</i> - <i>Adlercreutzia</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ambos géneros se consideran un factor protector en la EA, ya que ambos producen metabolitos considerados beneficiosos para la función mitocondrial como la Urolitina A. La Urolitina A consiste en un compuesto antiinflamatorio capaz de mejorar la mitofagia (proceso que elimina las mitocondrias disfuncionales en las células para mantener la homeostasis celular). • Parte de la patogenia de la EA es la alteración de la mitofagia. Por esta razón, los géneros <i>Adlercreutzia</i> y <i>Gordonibacter</i> podrían convertirse en posibles dianas terapéuticas para la EA y el envejecimiento. |
| <p>Filo Firmicutes</p> <p><i>Género:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eisenbergiella</i> <p><i>Especies:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Eubacterium nodatum</i> - <i>Eubacterium fissicatena</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Los tres tipos de bacterias presentan una asociación negativa (protectora) con la EA. • Metabolizan el butirato, el cual es un importante metabolito bacteriano con propiedades antiinflamatorias y es esencial para el mantenimiento de las uniones estrechas que previenen la permeabilidad intestinal producida por la disbiosis. • Pese a esto, algunos estudios han identificado a los géneros <i>Eisenbergiella</i> y <i>Eubacterium</i> con características microbianas relacionadas con |

| | |
|---|--|
| | <p>patologías neurodegenerativas, por lo que se necesitan más estudios para comprender la relación de estos dos géneros con la EA.</p> |
| <p>Filo Firmicutes</p> <p>Géneros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lachnospira</i> - <i>Veillonella</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ambos géneros son factores de riesgo para la EA. • Se ha observado abundancia del género <i>Veillonella</i>, tanto la en la microbiota oral como intestinal, en pacientes con EA. Esto le posiciona como un objetivo de terapia y puente potencial entre condiciones como la inflamación intestinal y la periodontitis con la EA. • También se ha identificado el aumento de especies como <i>V. p rvara</i>, en el intestino, el cual favorece la inflamación intestinal activando los macrófagos mediante la vía del receptor TLR4. |
| <p>Filo Bacteroidetes</p> <p>Géneros:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Prevotella genus</i> - <i>Bacteroides</i> | <ul style="list-style-type: none"> • El género <i>Prevotella genus</i> fue identificado como factor protector y el género <i>Bacteroides</i> como factor de riesgo de la EA. • <i>Prevotella</i> se encuentra más presente en personas con mayor adherencia a la dieta mediterránea, la cual se considera como un factor protector frente a enfermedades neurodegenerativas. • Por otra parte, se observa mayor presencia de <i>Bacteroides</i> en personas con dietas occidentales basadas en proteínas y grasas. • Las especies de <i>Bacteroides</i> producen LPS como bi moleculas endot xicas, la cual se relaciona con la disfunción endotelial y es capaz de inducir neuroinflamación en las células de la microglía. |

Tabla 3 Resultados de las diferentes especies microbianas incluidos en el estudio. Disponible en: elaboración propia.

Intervenciones dietéticas en la modulación de la microbiota intestinal en la EA

La evidencia reciente ha demostrado una asociación entre varios patrones dietéticos y la incidencia de la EA, lo que demuestra que la dieta actúa como un factor de riesgo modificable.

Es bien sabido que para mantener un envejecimiento cerebral saludable es esencial preservar un entorno intestinal eubiótico. Dado que con el consumo de una dieta alta en fibra y en polifenoles podemos aumentar las bacterias beneficiosas del intestino productoras de SCFA, se mitigaría la disbiosis, y por consiguiente, la neuroinflamación (23),

Dieta mediterránea

Es bien conocido que el patrón dietético mediterráneo se ha relacionado de manera positiva con la salud cardiovascular, cardiometabólica y también con una mejor salud neurológica. De hecho, se ha demostrado que, una mayor adherencia a la dieta mediterránea reduce en un 41% el riesgo de desarrollar la EA.

La dieta mediterránea se basa en el consumo de frutas, cereales integrales, verduras y grasas saludables como aceite de oliva, frutos secos o semillas, y cantidades modestas de huevos, productos lácteos, pescado y carne blanca. El beneficio para la salud de la dieta mediterránea se debe al efecto antiinflamatorio y antioxidante de los ácidos grasos omega-3 y polifenoles de la dieta. La demencia senil y la EA se han asociado con niveles reducidos de antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la ingesta.

Los polifenoles se encuentran en alimentos como verduras, y frutas, sin embargo, su absorción en el intestino delgado está disminuida (5-10% de la ingesta). Esto es beneficioso ya que, la acumulación de polifenoles en el colon produce la fermentación microbiana y permite el crecimiento de bacterias beneficiosas, tales como el género *Lactobacillus*, a la vez que reduce géneros patogénicos, como *Shigella*, *Clostridium* y *Escherichia*. Como ya se ha señalado anteriormente, el género *Lactobacillus* es capaz de producir metabolitos beneficiosos como los SCFA y metabolitos de los ácidos biliares, ya que presentan funciones neuroprotectoras.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 están presentes en el pescado azul, el marisco, algunos vegetales y aceites vegetales. Este omega-3 presenta un efecto profiláctico que permite mejorar aspectos como la memoria, el aprendizaje y la protección neuronal, además de hacer frente a la neurotoxicidad propia de la EA (23).

También hay que considerar que la dieta mediterránea es considerada una dieta rica en fibra, la cual sirve de sustrato energético para la microbiota en el intestino, lo cual

favorece el mantenimiento de la eubiosis. Mientras que otros modelos de dieta bajas en fibra dan como resultado una reducción de bacterias productoras de SCFA (24).

Por lo tanto, la microbiota intestinal parece ser la vía común a través de la cual intervenciones como la dieta mediterránea y el ejercicio son capaces de reducir el riesgo de deterioro cognitivo, disminuir la disbiosis y la inflamación intestinal (23).

Dieta occidental

Este tipo de dieta se caracteriza por el consumo predominante de carnes rojas, bollería y bebidas azucaradas, ligado a un consumo disminuido de pescado, fruta y verdura. Al ser rica en grasa y reducida en fibra fermentable, esta dieta da lugar a disbiosis, lo que provoca un aumento de la inflamación y de la permeabilidad intestinal y hematoencefálica. Esta disbiosis produce endotoxinas bacterianas, como los LPS, que viajan a través de la circulación sanguínea. Se ha observado que dichas endotoxinas favorecen la agregación β -amiloide y tau en la neuropatología en personas con EA. De hecho, las bacterias que contienen endotoxinas como *Escherichia* o *Shigella*, se encuentran aumentadas en la EA (23) (24) (25).

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica consiste en una dieta baja en carbohidratos, que puede llevar al cuerpo a un estado de cetógenesis a través del metabolismo de las grasas. Existen diferentes estudios que evalúan los efectos de la dieta cetogénica en la modulación de la interacción entre la microbiota intestinal y la vía patológica de enfermedades neurodegenerativas, pero únicamente en modelos animales. Los resultados de estos estudios muestran que este tipo de dieta favorece la presencia de microorganismos beneficiosos como el género *Akkermansia*, lo cual favoreciendo la neuroprotección al producir una mejora en el parénquima cerebral, disminuir las citoquinas proinflamatorias y aumentar la eliminación de agregados β -amieloides. También se observa una mejora del funcionamiento cognitivo en aspectos como memoria, aprendizaje y visualización espacial. Por otra parte, los resultados son contradictorios ya que la dieta cetogénica también se caracteriza por una reducción de la riqueza de especies intestinales y de microorganismos beneficiosos. Por tanto, todavía existe la necesidad de más estudios para evaluar la influencia de la dieta cetogénica en las enfermedades neurodegenerativas (26) .

Probióticos

Según la OMS, los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”. Tienen la capacidad de regular el nivel de pH del organismo, restaurar y

potenciar la microbiota beneficiosa de nuestro organismo, favorecer la preservación de la barrera intestinal y favorecer los factores neurotróficos del cerebro. Los factores neurotróficos del cerebro promueven la diferenciación y supervivencia de las células neuronales, por lo que ejercen un importante papel en el desarrollo neurológico. Si dichos factores no se dan en el cerebro, aparecen algunos problemas relacionados con el aprendizaje y la memoria. Además, los probióticos son capaces de modificar de forma directa los componentes bioquímicos del cerebro como GABA, dopamina y serotonina.

Los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los probióticos más comúnmente utilizados debido a la ausencia de LPS en su composición, y que, por tanto, no producen ningún tipo de inflamación. Otros microorganismos que también son utilizados como probióticos son *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus clausii* y *Enterococcus faecium SF68*.

Los probióticos presentan varios mecanismos de acción: liberación de bacteriocinas (péptidos antimicrobianos), la competencia de nutrientes, la producción de SCFA, la estimulación del eje intestino-cerebro y la inmunomodulación (21). Ratones con la EA tratados con probióticos, mostraron niveles disminuidos de citoquinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF- α , y niveles aumentados de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 en suero y tejido cerebral. En otro estudio, los probióticos lograron reducir los biomarcadores de estrés oxidativo e inhibieron la formación de placa β -amiloide en los ratones (11).

En un ensayo clínico aleatorizado con 63 participantes mayores de 65 años, se establecieron 2 grupos de forma aleatoria, uno de ellos suplementado con probióticos y otro con placebo durante 12 semanas. Los resultados mostraron que el grupo de probióticos logró un cambio gradual en su microbiota en comparación con el grupo placebo. Este cambio consistió en una reducción en la abundancia de especies que causan inflamación, entre ellas *Eubacterium* y *Prevotellaceae*, las cuales están relacionadas con enfermedades autoinmunes e inflamación intestinal. La abundancia de *Allisonella* también se vio reducida de manera significativa tras la suplementación de probióticos. Este género es conocido por producir histamina, una monoamina biogénica que produce una respuesta proinflamatoria a nivel sistémico y central. En personas que padecen EA, los altos niveles de histamina provocan la neuroinflamación a través de la inflamación sistémica de bajo grado. Los hallazgos del estudio revelaron una mejora en el funcionamiento cognitivo y cerebral con la suplementación con probióticos, pero se necesitan más estudios para demostrar su efecto en el estado inflamatorio y la microbiota intestinal a nivel funcional (27).

Simbióticos

Los simbióticos presentan tanto probióticos como prebióticos en su composición. Los prebióticos son alimentos (generalmente con alto contenido de fibra) que actúan como nutrientes para la microbiota humana. Por lo tanto, los simbióticos son productos donde el componente prebiótico favorece al probiótico selectivamente.

En un ensayo clínico no controlado se escogieron a 13 sujetos de ambos sexos que padecían EA. Los sujetos fueron suplementados durante 90 días con kéfir. El kéfir es un simbiótico nutracéutico seguro y económico que actualmente se comercializa en todo el mundo. La fermentación de la leche con los granos de kéfir presenta una gran variedad de compuestos bioactivos como polisacáridos, vitaminas y péptidos que se originan gracias a las bacterias ácido-lácticas y las levaduras del kéfir. Tras el periodo de suplementación, los sujetos mejoraron en todas las pruebas cognitivas aplicadas en el estudio como memoria, funciones ejecutivas y del lenguaje, función viso-espacial y habilidades de abstracción, función atenta y habilidades constructivas. Se demostró que este efecto se debía a la capacidad del kéfir en reducir los niveles de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (28).

ROS está considerado como consecuencia y causa de la proinflamación influyendo de forma directa o indirecta en la EA. El aumento en la generación de ROS, un déficit en las defensas antioxidantes, la disminución de la eficacia en las funciones de reparación del ADN y la pérdida de regulación del sistema inmune, son factores que contribuyen al aumento de estrés oxidativo y dan lugar al daño cerebral progresivo. En este estudio, tras la evaluación del estrés oxidativo sérico, se demostró que el kéfir fue capaz de reducir la biodisponibilidad sérica del ROS, lo que refleja una disminución de oxidación de las proteínas plasmáticas en estos pacientes. Esta reducción de la biodisponibilidad del ROS se pudo explicar en parte debido a la capacidad del kéfir de revertir el potencial comprometido (reducido) de la membrana mitocondrial en las células sanguíneas (**ilustración 8**, disponible en el anexo). En conclusión, se demostró que la suplementación con kéfir presentaba un efecto protector en las mitocondrias, así como una acción antiapoptótica y citroprotectora, con la intención de ralentizar la progresión de la neurodegeneración. Pese a esto, se necesitan ensayos clínicos más grandes para clarificar el beneficio clínico de la suplementación con simbióticos en estos pacientes (28).

CONCLUSIONES

A continuación, se muestran las conclusiones de la presente revisión con su nivel de evidencia correspondiente según la fuente consultada:

| | |
|-------------------------------|---|
| CALIDAD DE EVIDENCIA C | La rotura del ecosistema microbiano puede desencadenar procesos patológicos donde interviene la "disbiosis", producida por antibióticos, supresión del sistema inmunológico y alteración de las barreras gastrointestinales. Esto causa una serie de biomarcadores proinflamatorios que se han asociado con algunos trastornos neurológicos como es el caso de la EA. |
| CALIDAD DE EVIDENCIA B | La microbiota libera metabolitos bioactivos derivados de la dieta que son capaces de comunicarse a través de las vías bidireccionales dinámicas dentro del eje microbiota-intestino-cerebro, como los SCFA, el metabolismo del triptófano y el metabolismo de los ácidos biliares. Estos metabolitos podrían presentar un papel neuroprotector en la neuroinflamación y en la modulación de neurotransmisores. Y aunque se ha demostrado su presencia en el cerebro, aun se necesita más investigación para conocer si alcanzan verdaderamente una concentración fisiológica en el mismo. |
| CALIDAD DE EVIDENCIA A | Se identificó 6 tipos de bacterias: filos Firmicutes (especie <i>Eubacterium nodatum</i> , género <i>Eisenbergiella</i> y especie <i>Eubacterium fissicatena</i>), Bacteroidetes (género <i>Prevotella_9</i>) y Actinobacteria (géneros <i>Adlercreutzia</i> y <i>Gordonibacter</i>) como factores protectores contra la EA, presentando una asociación negativa con el polimorfismo de riesgo APOE rs429358. |

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <p>Mientras que 4 géneros: filos Firmicutes (<i>Lachnospira</i> y <i>Veillonella</i>), Bacteroidetes (<i>Bacteroides</i>) y Actinobacteria (<i>Collinsella</i>) se identificaron como factores de riesgo para la EA y presentaban una asociación positiva con el polimorfismo de riesgo APOE rs429358.</p> |
| <p>CALIDAD DE EVIDENCIA B</p> | <p>La dieta mediterránea es rica en fibra, antioxidante y antiinflamatoria, y los probióticos/simbióticos reducen las especies microbianas que producen inflamación en el intestino, además de mejorar el funcionamiento cognitivo y cerebral. Ambos se postulan como potenciales vías de investigación para el tratamiento y prevención de la EA.</p> |

Tabla 4 Conclusiones de la revisión sistemática. Disponible en: elaboración propia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de abril de 2023];18(11):1106-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709159/>
2. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res* [Internet]. 31 de julio de 2018 [citado 6 de abril de 2023];7:F1000 Faculty Rev-1161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/>
3. El péptido β -amiloide: mecanismos de neurotoxicidad. neuroprotección por antioxidantes y estrógenos [Internet]. [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X0174694X>
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. noviembre de 1975;12(3):189-98.
5. Scheltens P, Strooper BD, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 24 de abril de 2021 [citado 11 de abril de 2023];397(10284):1577-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354300/>
6. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* [Internet]. marzo de 2016 [citado 11 de abril de 2023];12(3):292-323. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6417794/>
7. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J de J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. diciembre de 2002 [citado 21 de junio de 2023];21(4):253-61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-03002002000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
8. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol* [Internet]. septiembre de 2019 [citado 21 de junio de 2023];15(9):501-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055192/>
9. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. *Neuroscience Research* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 22 de junio de 2023];79:1-12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010213002253>
10. Ito N, Takemoto H, Hasegawa A, Sugiyama C, Honma K, Nagai T, et al. Neuroinflammation underlies emotional disturbances and circadian rhythm disruption in young male senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Experimental Gerontology* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 22 de junio de 2023];142:111109. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556520304575>
11. Xiang S, Ji JL, Li S, Cao XP, Xu W, Tan L, et al. Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 3 de febrero de 2022 [citado 19 de mayo de 2023];14:730036. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8851038/>

12. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 17 de marzo de 2021 [citado 6 de abril de 2023];11:625913. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010197/>
13. Coman V, Vodnar DC. Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *Exp Gerontol* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 1 de mayo de 2023];141:111095. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7510636/>
14. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int* [Internet]. 2021 [citado 8 de abril de 2023];28(28):36967-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8155182/>
15. Kim S, Jazwinski SM. The gut microbiota and healthy aging. *Gerontology* [Internet]. 2018 [citado 12 de abril de 2023];64(6):513-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191326/>
16. Holmes A, Finger C, Morales-Scheihing D, Lee J, McCullough LD. GUT DYSBIOSIS AND AGE-RELATED NEUROLOGICAL DISEASES; AN INNOVATIVE APPROACH FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS. *Transl Res* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 12 de abril de 2023];226:39-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590960/>
17. Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect*. diciembre de 2019;79(6):471-89.
18. Ekundayo TC, Olasehinde TA, Okaiyeto K, Okoh AI. Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Front Neurosci* [Internet]. 28 de abril de 2021 [citado 2 de mayo de 2023];15:648484. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8113417/>
19. Spichak S. Deciphering the Role of Microbially-Derived Metabolites on the Microbiota-Gut-Brain Axis.
20. Spichak S. Deciphering the role of microbially-derived metabolites on the microbiota-gut-brain axis. 25 de enero de 2021 [citado 10 de mayo de 2023]; Disponible en: <http://hdl.handle.net/10468/11900>
21. Naomi R, Embong H, Othman F, Ghazi HF, Maruthey N, Bahari H. Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 22 de diciembre de 2021 [citado 18 de mayo de 2023];14(1):20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8746506/>
22. Cammann D, Lu Y, Cummings MJ, Zhang ML, Cue JM, Do J, et al. Genetic correlations between Alzheimer's disease and gut microbiome genera. *Sci Rep* [Internet]. 31 de marzo de 2023 [citado 2 de mayo de 2023];13:5258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10066300/>
23. Bello-Corral L, Sánchez-Valdeón L, Casado-Verdejo I, Seco-Calvo JÁ, Antonio Fernández-Fernández J, Nélida Fernández-Martínez M. The Influence of Nutrition in Alzheimer's Disease: Neuroinflammation and the Microbiome vs. Transmissible Prion. *Front Neurosci* [Internet]. 20 de agosto de 2021 [citado 3 de mayo de 2023];15:677777. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417586/>
24. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadjis AG, Talkington GM, Darensbourg RM, O'Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 15 de marzo de 2022 [citado 3 de mayo de 2023];434. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(22\)00025-9/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(22)00025-9/fulltext)

25. The Gut Microbiome, Mental Health, and Cognitive and Neurodevelopmental Disorders: A Scoping Review. *The Journal for Nurse Practitioners* [Internet]. 2022 [citado 5 de mayo de 2023];18(7):719-25. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/2689039000/abstract/C4D0DF83C87D43DEPQ/1>
26. Kaviyaran S, Chung Sia EL, Retinasamy T, Arulsamy A, Shaikh MF. Regulation of gut microbiome by ketogenic diet in neurodegenerative diseases: A molecular crosstalk. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 14 de octubre de 2022 [citado 4 de mayo de 2023];14:1015837. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9614261/>
27. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 16 de mayo de 2023];76(1):32-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7861012/>
28. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, et al. Oxidative Stress and Dementia in Alzheimer's Patients: Effects of Synbiotic Supplementation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 13 de enero de 2020 [citado 23 de mayo de 2023];2020:2638703. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201593/>

ANEXO

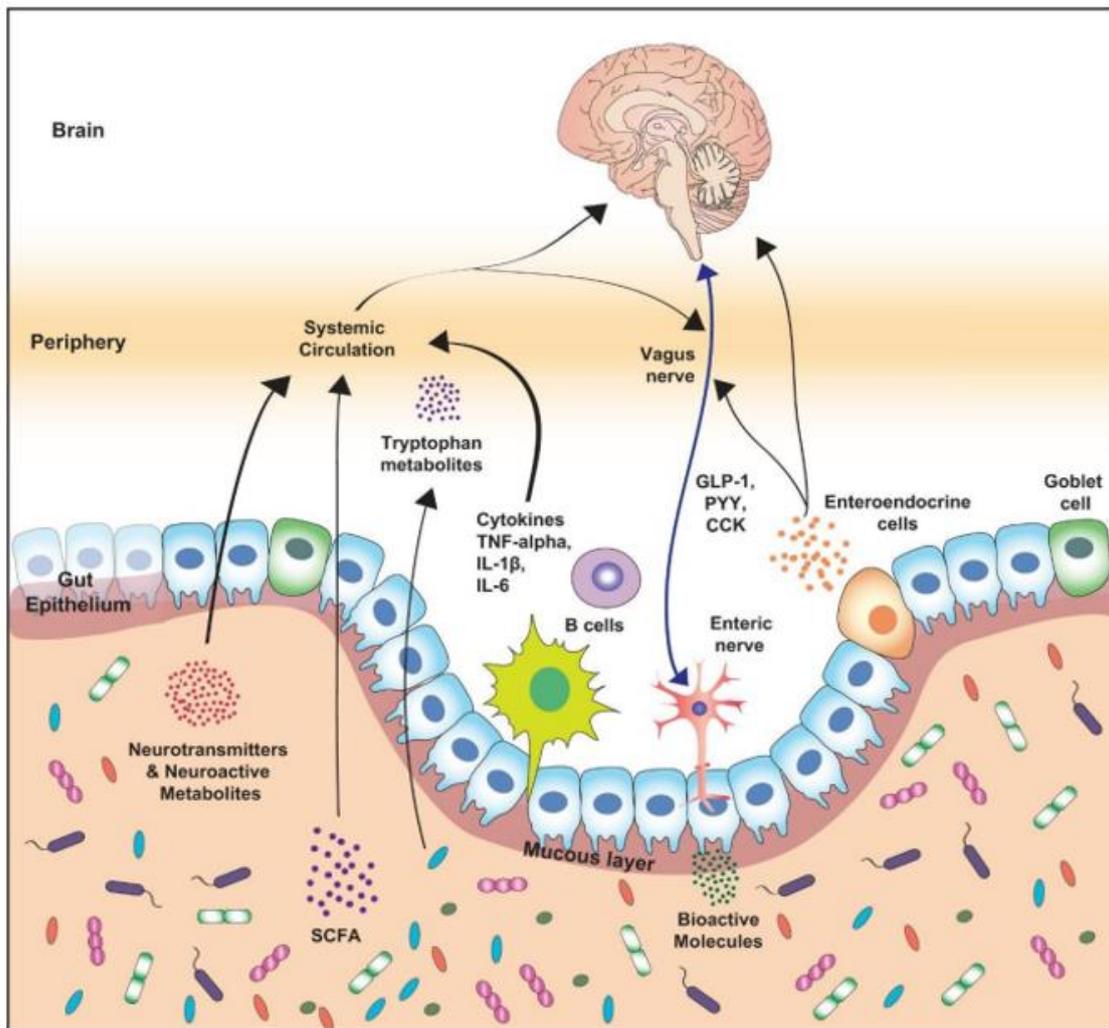


Ilustración 6: Las diferentes vías de comunicación que se relacionan con el eje microbiota-intestino-cerebro. Disponible en:(20)

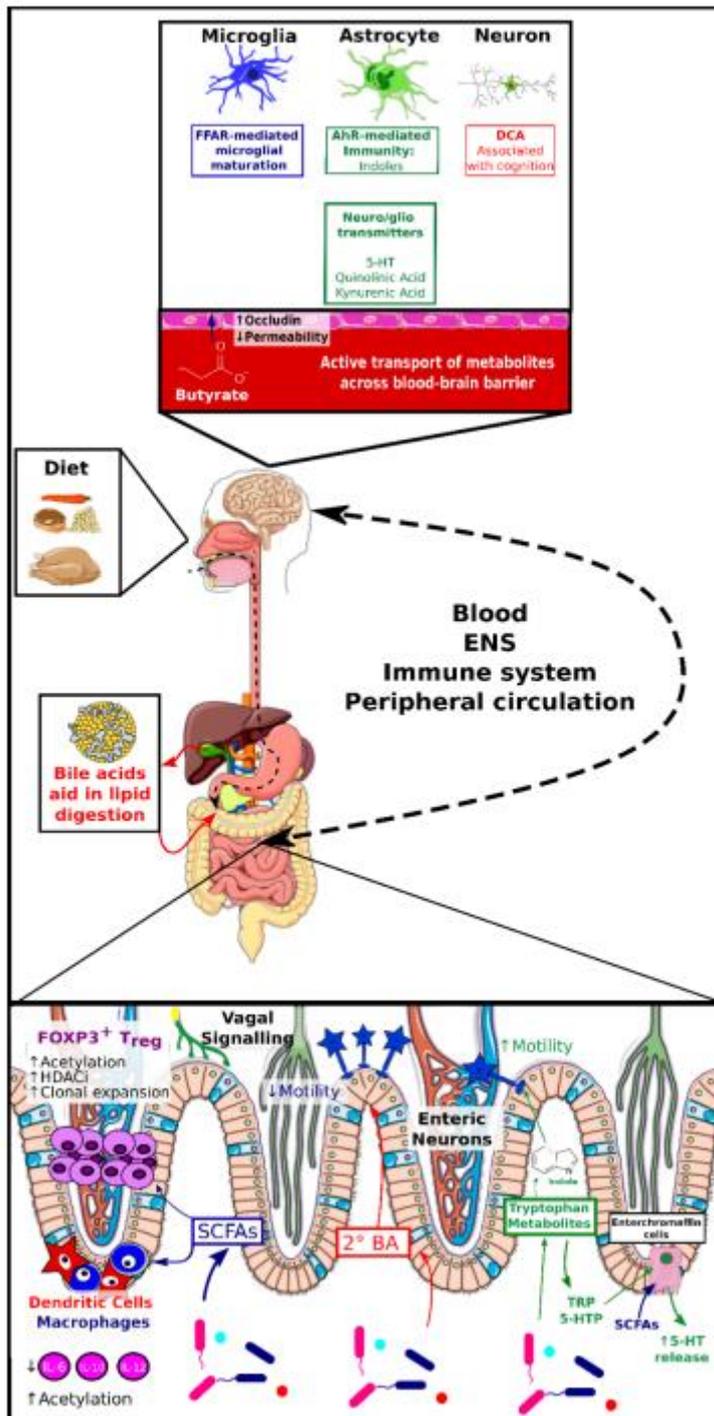


Ilustración 7: Las 3 vías metabólicas de la microbiota intestinal: SCFA, metabolitos de los ácidos biliares y metabolismo del triptófano. Disponible en: (20)

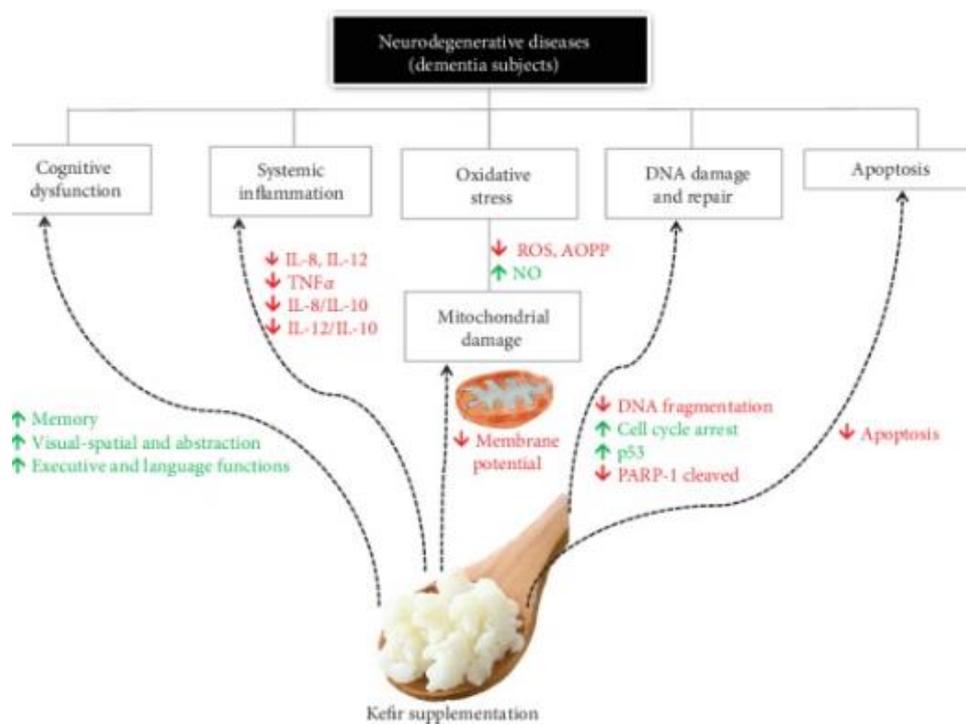


Ilustración 8: Efectos beneficiosos del kéfir en los pacientes con EA. Disponible en: (28)