

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RIO NEGRO

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

UNRN

Universidad Nacional
de **Río Negro**

EL TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 2016-2024

Alumna: Lara Zuñiga Contin

Directora: Lic. Betina Buttó

Viedma, Río Negro - Año 2024

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a toda mi familia, en especial a mi papá, mi mamá, mi hermano y mi abuela, por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi etapa universitaria y por estar siempre presentes, a pesar de la distancia.

A mis compañeros de cursada, que me acompañaron en este camino y fueron fundamentales para mí.

A mis amigos, por su constante apoyo, motivación y por estar a mi lado todos estos años.

A mis profesores, por su dedicación y compromiso, en particular a Betina Buttó, por acompañarme en esta etapa final y guiarme en la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional de Río Negro, por la calidad de la educación recibida y la oportunidad de desarrollarme académicamente.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO I.....	8
MARCO TEÓRICO.....	8
2.1. Enfermedad de Alzheimer.....	8
2.2. Microbiota intestinal.....	10
2.3. Eje microbiota - intestino - cerebro.....	11
2.4. Factores que exponen la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la Enfermedad de alzheimer.....	12
2.4.1. Dieta.....	12
2.4.2. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC).....	14
2.4.3 Lipopolisacárido.....	15
2.4.4. Amiloides.....	15
2.4.5. Inflamación.....	16
2.4.6. Actividad física.....	17
2.5. Posibles estrategias terapéuticas.....	18
2.5.1. Probióticos.....	18
2.5.1.1. Mecanismos de acción.....	19
2.5.2 Prebióticos.....	20
2.5.2.1. Mecanismos de acción.....	21
CAPÍTULO II.....	22
MARCO METODOLÓGICO.....	22
3.1. Tema de investigación.....	22
3.2. Pregunta de investigación e hipótesis.....	22
3.3. Objetivos.....	22
3.4. Metodología: Tipo y diseño de la Investigación.....	23
3.5 Fuentes de información y ecuación de búsqueda.....	23
3.6. Elegibilidad: criterios de inclusión y exclusión.....	23
3.7. Estrategia de búsqueda.....	24
CAPÍTULO III.....	24
RESULTADOS.....	24
CAPÍTULO IV.....	47
DISCUSIÓN.....	47
CAPÍTULO V.....	50
CONCLUSIÓN.....	50
ANEXOS.....	53

ABREVIATURAS

EA: Enfermedad de alzheimer

MGB: Microbiota intestino cerebro

Péptidos A β : Péptidos beta amiloide

NTF: Ovillos neurofibrilares intracelulares

pTau: Proteína tau

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta

HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

MAMP: Patrones moleculares asociados a microbios

LPS: Lipopolisacáridos

BHE: Barrera hematoencefálica

DM: Dieta mediterránea

TLR: Receptores tipo toll

SNC: Sistema nervioso central

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

GABA: Ácido γ -aminobutírico

DA: Dopamina

HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal

CAA: Código Alimentario Argentino

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa crónica, caracterizada por la acumulación de péptidos beta amiloides (péptidos A β) y ovillos de proteína tau (pTau) en el cerebro, lo que lleva a una rápida progresión del deterioro cognitivo. En los últimos años, se ha intensificado la investigación sobre la relación entre el sistema digestivo y diversos trastornos neurológicos. En particular, se ha planteado que la disbiosis intestinal, es decir, un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, y la alteración resultante del eje microbiota-intestino-cerebro, que permite la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y el aparato digestivo, podrían ser factores predisponentes para la aparición y progresión de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA.

Objetivos: Analizar la evidencia disponible en la literatura científica sobre la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la EA.

Metodología: Para la realización de este trabajo, se utilizaron diferentes bases de datos, como PubMed, Google Académico, Scielo y Elsevier. Se seleccionaron artículos de investigación publicados entre 2016 y 2024 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para este trabajo final de carrera. En esta revisión bibliográfica, se describe y analiza la evidencia disponible en la literatura científica sobre la relación entre la microbiota intestinal y la EA, así como los efectos de la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad.

Conclusión: La microbiota intestinal juega un papel crucial en los procesos patológicos que conducen a la EA. Se observa una diferencia significativa en la composición de la microbiota intestinal entre individuos sanos y aquellos con EA. En particular, la disbiosis intestinal puede alterar el eje microbiota-intestino-cerebro, predisponiendo así a la aparición y progresión de enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. La incorporación de probióticos y prebióticos ha mostrado potencial para reducir el deterioro cognitivo y podría constituir una

estrategia innovadora en el tratamiento de la EA. No obstante, es esencial realizar más ensayos clínicos para identificar las cepas específicas, las cantidades adecuadas y los protocolos de administración. Asimismo, es necesario profundizar en el conocimiento de los cambios específicos en la microbiota intestinal asociados con la EA, lo que podría ofrecer una nueva perspectiva sobre el uso de probióticos y prebióticos como objetivos terapéuticos prometedores.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, Microbiota intestinal, Probióticos, Prebióticos, Eje microbiota - intestino - cerebro.

INTRODUCCIÓN

La EA es un trastorno neurodegenerativo crónico, caracterizado por la acumulación de péptidos A β extracelulares y ovillos intracelulares de pTau en el cerebro, lo que lleva a una pérdida progresiva de neuronas y funciones cognitivas (Rinninella et al., 2019). En los últimos años, se ha incrementado la investigación sobre la relación entre el sistema digestivo y diversos trastornos neurológicos (Fernández y Hanna-Jairala, 2022). Se ha propuesto que la alteración del eje microbiota-intestino-cerebro (MGB), un canal de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el aparato digestivo, podría ser una base patógena para varios trastornos neurológicos significativos, como la EA (Gómez-Eguílaz et al., 2019).

El sistema digestivo, incluida la microbiota que lo habita, ha sido denominado "el segundo cerebro" debido a la constante comunicación cruzada que existe entre el intestino y el cerebro humano, que modulan significativamente la función del otro (Sasso et al., 2023). En este contexto, Fernández y Hanna Jairala (2022) han identificado la disbiosis intestinal como un factor predisponente para la aparición y progresión de enfermedades neurológicas. Además, Vogt et al. (2017) compararon la composición de la microbiota intestinal de pacientes con y sin diagnóstico de EA, encontrando una menor diversidad microbiana y una composición distinta en los pacientes con EA en comparación con individuos de control de la misma edad y sexo, lo que sugiere una asociación entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de la EA.

Dado que actualmente no existe una cura para la EA, es importante destacar nuevas investigaciones, como la de Wong et al. (2018), que indican que los probióticos podrían restaurar la homeostasis de la microbiota intestinal. Esto podría retrasar la progresión de la EA, especialmente mediante la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo, mejorando así el deterioro cognitivo. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es explorar la evidencia científica actual sobre el uso de probióticos y prebióticos como una estrategia efectiva para mitigar el curso de la EA (Naomi et al., 2022).

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO.

2.1. Enfermedad de Alzheimer.

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que representa el 80% de las demencias en todo el mundo, particularmente en personas mayores de 60 años (DeTure y Dickson, 2019). Un análisis sistemático para el estudio Global Burden of Disease (2019) demostró que alrededor de 43,8 millones de personas en todo el mundo sufrieron EA en 2016. Además, según la predicción mundial de EA, más de 131 millones de personas sufrirán EA en el año 2050 (Naomi et al, 2022), lo que la convierte en uno de los principales desafíos de salud mundial en el futuro.

Los síntomas clínicos de la EA incluyen un deterioro progresivo de la memoria, deterioro de la función ejecutiva y dificultades para ejecutar la actividad diaria de rutina; los síntomas tempranos de la aparición de la EA incluyen cambios en el pensamiento o el comportamiento inconsciente, deterioro de la memoria con respecto a nueva información y cambios disfuncionales en el lenguaje y el habla (Guo et al., 2020). Además, se ha visto que entre el 20 y el 30% de los pacientes con EA temprana muestran síntomas depresivos significativos y cambios de humor, y que los pacientes en etapas avanzadas de EA sufren pérdida grave de memoria, alucinaciones, desorientación y falta de autosuficiencia, lo que conduce eventualmente a los individuos a la muerte debido al síndrome respiratorio, infección o ayuno (Guo et al., 2020).

Aunque se han realizado numerosas investigaciones, aún no se sabe con certeza cuál es la causa principal de este síndrome (Bostanciklioğlu, 2019), sin embargo, la mayoría de los estudios apuntan a que la base principal de la EA es la formación y acumulación progresiva de péptidos A β , que dan lugar a las placas seniles, y proteínas fibrilares intracelulares que dan lugar a ovillos neurofibrilares (consecuencia de la hiperfosforilación de la proteína tau) (Angelucci et al., 2019; Jagust, 2018).

Como se ha dicho, las placas seniles están formadas por péptidos A β , productos del corte de la proteína precursora amiloide (APP). Sobre este precursor actúan secretasas, que originan péptidos A β de diferentes longitudes, siendo el A β 40 el más frecuente y el A β 42 el menos abundante pero el más tóxico. Esos

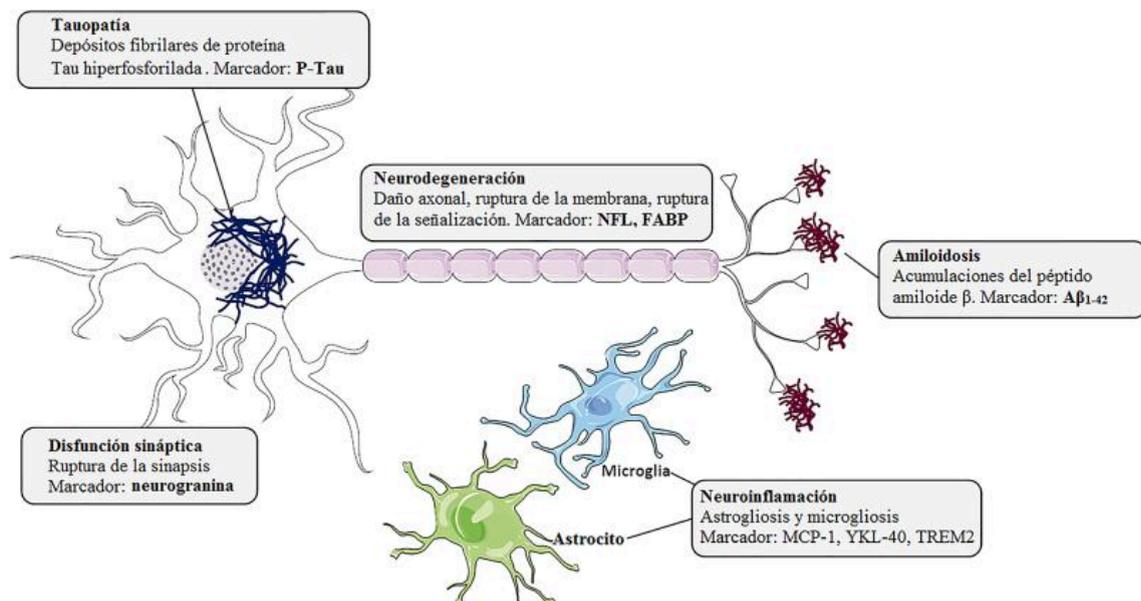
péptidos pueden formar oligómeros, protofibrillas y fibrillas, que se depositan en las placas seniles (Kowalski & Mulak, 2019).

Los NFT representan otro sello distintivo de la EA. Tau es una proteína estabilizadora de microtúbulos. Cuando se hiperfosforila, se disloca de los microtúbulos, lo que lleva a su desestabilización y a una interrupción de la maquinaria de tráfico neuronal (Tönnies & Trushina, 2017).

La translocación de Tau inducida por Aβ a las espinas neurales se asocia con disfunción sináptica en las primeras etapas de la patogénesis de la EA, y además, parece ser que estas formas agregadas y modificadas de tau pueden resultar tóxicas y contribuir a la neurodegeneración (Kowalski & Mulak, 2019).

Otros eventos patológicos que parecen jugar un papel esencial en la enfermedad son la disfunción sináptica, la inflamación, y la alteración vascular (Figura N°1).

Figura N°1: Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de alzheimer.



Fuente: Janeiro et al. (2021)

El diagnóstico preciso de la EA sólo puede confirmarse examinando el tejido cerebral de la persona post mortem (Tönnies & Trushina, 2017). Para ello, es necesario identificar la presencia de péptidos Aβ, NFT de proteína tau hiperfosforilada (pTau), depósitos de Aβ en los vasos sanguíneos, pérdida neuronal

y sináptica, así como una atrofia significativa en regiones cerebrales selectivas implicadas en la función cognitiva, como el hipocampo, las cortezas entorrinal y frontal (Tönnies & Trushina, 2017). Esta dificultad en el diagnóstico contribuye a la complejidad de estudiar las causas de la EA. Por ello, en los últimos años, se ha destacado una importante asociación potencial entre la microbiota intestinal y la patogénesis de la enfermedad, lo que podría abrir nuevas vías de investigación y tratamiento.

2.2. Microbiota intestinal.

El cuerpo humano alberga una vasta comunidad de microorganismos conocida como microbiota humana, compuesta principalmente por bacterias, aunque también incluye virus, protozoos, hongos y arqueas. La microbiota intestinal, que reside en el tracto digestivo, está formada por entre 10^{13} y 10^{14} células microbianas y aproximadamente 600,000 genes microbianos, conocidos colectivamente como el microbioma (Gómez-Eguílaz et al., 2019; Fernández y Hanna-Jairala, 2022). En el cuerpo humano, hay más células bacterianas que humanas: alrededor de 40 billones de células bacterianas comparadas con 30 billones de células humanas. Los filos más abundantes en el intestino adulto son Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria y Verrucomicrobia (Bostanciklioğlu, 2019). En conjunto, estos microorganismos funcionan como un órgano adicional en el cuerpo humano debido a su actividad metabólica colectiva equivalente a un órgano vital (Sasso et al., 2023).

La microbiota intestinal juega un papel esencial en la fisiología y patología humana, colaborando con el tracto digestivo en varias funciones clave: (a) facilita la digestión y la absorción de nutrientes, además de la fermentación de algunos alimentos que generan metabolitos importantes, incluidos los ácidos grasos de cadena corta; (b) apoya la maduración del tracto digestivo mediante la formación de moco gastrointestinal y la promoción de la actividad enzimática de la mucosa; (c) actúa como barrera protectora contra patógenos y toxinas mediante la liberación de agentes antimicrobianos; (d) promueve el desarrollo del sistema inmunológico; y (e) contribuye a la síntesis de vitaminas esenciales, como la vitamina B, proporcionando una porción significativa de las dosis diarias recomendadas (Sasso et al., 2023).

El equilibrio en la composición de la microbiota intestinal, conocido como "eubiosis" es crucial para el correcto funcionamiento de estas actividades. Cuando se altera este equilibrio, se produce un estado de "disbiosis," que puede llevar no solo a trastornos gastrointestinales sino también a problemas en otros órganos y sistemas del cuerpo (Fernández y Hanna-Jairala, 2022). Se ha demostrado que las bacterias intestinales pueden influir en las funciones del SNC (Góralczyk-Bińkowska et al, 2022). (Anexo 1)

2.3. Eje microbiota - intestino - cerebro.

El eje microbiota-intestino-cerebro es la vía por la cual el cerebro y el intestino están en constante comunicación bidireccional (Góralczyk-Bińkowska et al. 2022). El término "eje microbiota-intestino-cerebro" ampliado de "eje intestino-cerebro" indica el papel significativo de la microbiota intestinal y sus metabolitos en la modulación de la función cerebral (Liu et al., 2020). Este eje incluye vías metabólicas, endocrinas, neuronales e inmunológicas.

Las señales que la microbiota envía al SNC pueden transmitirse de manera directa, por ejemplo, a través de la estimulación del nervio vago por el sistema nervioso entérico (Gómez-Eguílaz et al., 2019), o indirecta. Estas vías indirectas incluyen la producción de metabolitos por la microbiota intestinal, como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), neurotransmisores y amiloides, que pueden influir en la función neurológica. Además, la microbiota puede interactuar con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), modulando la secreción de cortisol, lo cual afecta tanto la función cerebral como también la composición de la microbiota. Asimismo, el sistema inmune, activado por la microbiota, libera citocinas que pueden influir en el SNC. Esto incluye los efectos de los patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) y los lipopolisacáridos (LPS), que pueden activar tanto el sistema inmunitario periférico como el central (Liu et al., 2020).

El estado de disbiosis intestinal, caracterizado por una alteración de la homeostasis de la microbiota intestinal, debido al desequilibrio en su composición y actividades metabólicas, provoca la desregulación del eje MGB. Esto puede desencadenar cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), neuroinflamación y otras disfunciones patológicas, que están efectivamente asociadas con trastornos neurodegenerativos (Rutsch et al., 2020). (Anexo 2)

2.4. Factores que exponen la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

Los factores que exponen la relación de la microbiota intestinal con la fisiología cerebral, así como con la prevención y mitigación de los procesos patológicos asociados con la EA, son la dieta, los AGCC, los LPS, los amiloides bacterianos, la inflamación y la actividad física. Estos mecanismos biológicos, junto con las interacciones fisiopatológicas subyacentes, serán analizados para obtener una comprensión más profunda de cómo la microbiota intestinal influye en el desarrollo y progresión de la EA

2.4.1. Dieta

Los alimentos específicos y los patrones dietéticos pueden influir significativamente en la composición de la microbiota intestinal y en la abundancia de diferentes tipos de bacterias (Liu et al., 2020), lo que, a su vez, puede impactar el comportamiento cognitivo del huésped, aumentando o disminuyendo el riesgo de desarrollar EA (Hu et al., 2016).

Evidencias sugieren que un elevado consumo de grasas saturadas puede reducir la cantidad del género *Lactobacillus* y aumentar la presencia de bacterias Gram negativas, asociadas con la neurodegeneración (Madueño, 2023). Además, dietas ricas en grasas saturadas y calorías pueden inducir la acumulación de péptidos A β en el SNCI, deteriorar la memoria, aumentar la permeabilidad intestinal y la absorción de LPS, lo que puede desencadenar una mayor inflamación sistémica e influir en la patogénesis de la EA (Hu et al., 2016).

Los patrones alimentarios de la población tienen una importante influencia sobre la microbiota intestinal, se destaca la dieta mediterránea (DM), típica de las poblaciones que habitan en torno al mar Mediterráneo, que sobresale por sus efectos beneficiosos sobre la microbiota intestinal y ha sido asociada con múltiples beneficios para la salud, como la prevención de diversas enfermedades y la reducción del deterioro cognitivo (Muralidharan et al., 2021). Este patrón, que se centra en el consumo de frutas, verduras, cereales integrales, aceite de oliva, frutos secos y legumbres, junto con un consumo moderado de pescado, carnes blancas y

lácteos, aporta altas cantidades de fibra dietética, la cual es beneficiosa para mantener la diversidad de la microbiota intestinal, además aporta hidratos de bajo índice glucémico, proteínas de origen vegetal más que animal y ácidos grasos mono y poliinsaturados, favoreciendo el aporte de ácidos grasos omega-3, polifenoles y micronutrientes, que aportan beneficios para la salud a través de la modulación de la microbiota intestinal y destacan por poder antiinflamatorio (García-Montero et al., 2021).

Una dieta variada y equilibrada, como la mediterránea, garantiza una microbiota intestinal diversa y saludable, con un entorno adecuado para el equilibrio bacteriano, en individuos sanos (Leeming et al., 2019). Actualmente, existen estudios, como el realizado por Ghosh et al (2020) que demuestra que la adherencia a la DM durante 12 meses se asocia con cambios positivos en la microbiota intestinal, a una mejor función cognitiva y un menor estado inflamatorio. Respecto a su relación con la EA, el estudio realizado por Berti et al (2018) demostró que una menor adherencia a la DM se asoció con anomalías progresivas en los biomarcadores de la EA en adultos de mediana edad. En contraste, una mayor adherencia a la DM proporcionó entre 1,5 y 3,5 años de protección contra la EA.

La dieta occidental típica de los países occidentales, se caracteriza por un alto consumo de grasas saturadas, proteínas animales, azúcares refinados y sal. Se ha demostrado los efectos nocivos de la dieta occidental sobre la microbiota intestinal, dando lugar a una alteración estructural y funcional de la misma, asociándose a una menor diversidad microbiana, efectos negativos sobre la mucosa intestinal y a un estado de disbiosis (Sara & De Valladolid, 2023). Este patrón alimentario estimula el crecimiento de bacterias patógenas en detrimento de las beneficiosas, con un efecto directo sobre el sistema inmunológico, pudiendo dar lugar a una inflamación sistémica. Además, suele aumentar los niveles de ácidos grasos omega 6, en parte, debido a su elevado contenido de aceites refinados y alimentos ultraprocesados, lo que altera la relación omega-6/omega-3 y, en consecuencia, aumenta la endotoxemia metabólica y se promueve el desarrollo de Enterobacteriaceae y Clostridium, lo que da lugar a un entorno proinflamatorio (García-Montero et al., 2021). La dieta occidental también se asocia con una baja ingesta de fibra, lo que disminuye la disponibilidad de sustratos de fermentación

para las bacterias, altera la composición de la microbiota intestinal y afecta los mecanismos que mantienen el equilibrio energético, perjudicando la producción de butirato y promoviendo respuestas inflamatorias que dañan la barrera intestinal, contribuyendo a síntomas neurológicos y a una mayor neuroinflamación (Sara & De Valladolid, 2023).

Al comparar la composición de la microbiota intestinal en función de la adherencia a la dieta mediterránea u occidental se descubrió que el microbioma de las personas que consumían alimentos incluidos en la DM era significativamente más diverso, presentaba una mayor producción de AGCC y una reducción de citocinas inflamatorias en comparación con el de los sujetos que consumían alimentos de la dieta occidental (Beam et al., 2021).

2.4.2. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Los ácidos grasos de cadena corta son moléculas producidas por la fermentación de la fibra dietética por parte de la microbiota intestinal (Vergara & Sánchez, 2017). Estos ácidos, que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, incluyen principalmente el acetato, el propionato y el butirato (Liu et al., 2020). Los AGCC son utilizados por el epitelio intestinal como sustrato energético para mantener su integridad y función, destacando el ácido butírico como el principal metabolito energético para los colonocitos (Vergara & Sánchez, 2017).

Una baja producción de AGCC está asociada con una deteriorada integridad de la barrera epitelial intestinal, lo que puede permitir la translocación descontrolada de microbiota patógena fuera del intestino y su diseminación en el SNCI a través de una BHE comprometida (Liu et al., 2020). Los AGCC son fundamentales para mantener la integridad de la BHE, una estructura multicapa que actúa como barrera semipermeable, regulando el paso de moléculas y nutrientes entre el sistema circulatorio y el tejido cerebral (Zenaro et al., 2017). Estas moléculas, pueden entrar en la circulación y reducir la permeabilidad de la BHE al aumentar la expresión de proteínas de unión estrecha endotelial, como ocludina y claudina-5 (Liu et al., 2020) Además pueden aliviar el hipometabolismo cerebral al proporcionar sustratos alternativos para el metabolismo del cerebro (Ho et al., 2018, Liu et al., 2020).

Estos productos microbianos, son mediadores activos en la comunicación intestino-cerebro, y su baja producción por parte de la microbiota intestinal interviene en el correcto desarrollo y funcionamiento de la microglía (Fernández & Hanna-Jairala, 2022), lo que favorece la agregación de péptidos A β y la acumulación de pTau, procesos clave en el desarrollo de la EA (Bostanciklioğlu, 2019).

2.4.3 Lipopolisacárido.

Los lipopolisacáridos son componentes distintivos de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y juegan un papel crucial en las interacciones huésped-patógeno dentro del sistema inmunitario innato. Aunque los LPS poseen regiones polisacáridas/oligosacáridos grandes y altamente variables, la fracción lipídica relativamente conservada, conocida como lípido A, es la responsable de su actividad endotóxica y biológica (Zhao et al., 2017).

Los LPS activan los receptores tipo Toll (TLR), proteínas transmembranosas presentes en las células microgliales del sistema inmune innato. Estos TLR son esenciales para la detección y respuesta a amenazas infecciosas o patógenas que pueden afectar al cerebro. La interacción de LPS con las proteínas CD14, un receptor de superficie celular en las microglías, facilita la activación de la respuesta inmune innata contra agentes dañinos, iniciando una cascada de citocinas y quimiocinas que provoca una respuesta neuroinflamatoria significativa (Lukiw, 2016; Liu et al., 2020).

Particularmente, los LPS son reconocidos por los receptores microgliales TLR2, TLR4 y/o CD14, de manera similar a los péptidos proinflamatorios beta-amiloide de 42 aminoácidos, que son característicos en el cerebro de pacientes con EA (Kowalski & Mulak, 2019). De hecho, se ha encontrado que la concentración plasmática de LPS en pacientes con EA es significativamente mayor que en individuos sanos (Kowalski & Mulak, 2019). Además, se ha detectado la presencia de LPS en el neocórtex y el hipocampo de pacientes con EA (Zhao et al., 2017). Estos hallazgos, junto con las interacciones descritas de mimetismo molecular, respaldan la implicación de los LPS en el desarrollo de la EA (Kowalski & Mulak, 2019).

2.4.4. Amiloides.

Especies de enterobacterias, como *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*, son capaces de producir péptidos amiloides, conocidos como “fibras curli”. Estas fibras cumplen funciones estructurales al facilitar la atracción y adhesión superficial entre bacterias, el desarrollo de biofilms y la protección frente a la respuesta inmune (Bostanciklioğlu, 2019). Aunque los amiloides bacterianos difieren en su estructura primaria de los amiloides del sistema nervioso central (SNC), presentan similitudes en su estructura terciaria, lo que sugiere que podrían desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Friedland & Chapman, 2017; Kowalski & Mulak, 2019).

Estos amiloides bacterianos tienen la capacidad de comprometer la barrera intestinal al reducir la expresión de proteínas de unión estrecha en las células epiteliales, lo que aumenta la permeabilidad del epitelio intestinal (Bostanciklioğlu, 2019). Al atravesar la membrana intestinal deteriorada y llegar al SNC a través del torrente sanguíneo, los amiloides microbianos pueden promover la nucleación de agregados de péptidos A β y desencadenar respuestas inflamatorias, elevando los niveles de TLR2, TLR1, CD14 (proteína adaptadora para TLR2 y TLR1), el factor nuclear kappa B (NF κ B) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Además, los amiloides bacterianos aumentan la expresión de TLR4-2 en células mononucleares periféricas, lo que activa la secreción de citocinas inflamatorias (Kowalski & Mulak, 2019).

Los amiloides bacterianos también pueden fomentar la eliminación de agregados de péptidos A β en condiciones fisiológicas, al activar células microgliales a través del receptor receptor desencadenante 2 (Bostanciklioğlu, 2019). A pesar de estas evidencias, aún se desconoce cómo estos amiloides bacterianos interactúan con otros eventos patológicos asociados con la EA, como el mal plegamiento de la proteína tau, la degeneración cerebrovascular y la inflamación (Bostanciklioğlu, 2019).

Estos datos sugieren que, en un estado de disbiosis intestinal, los amiloides bacterianos pueden modificar sus niveles y desempeñar un papel importante en el agravamiento de la respuesta inmune y en la nucleación de agregados amiloides en

el cerebro, contribuyendo a la neurodegeneración y al desarrollo de la EA (Bostanciklioğlu, 2019).

2.4.5. Inflamación.

Hoy en día, la EA se considera una enfermedad sistémica, ya que se caracteriza por la presencia de neuroinflamación en el cerebro y reacciones inflamatorias en la periferia del mismo (Sochocka et al., 2019). Los avances recientes en el estudio de su etiología sugieren que la disbiosis de la microbiota intestinal a lo largo de la vida puede provocar una respuesta inflamatoria sistémica, desregular el eje intestino-cerebro e influir en la respuesta inmunitaria de la microglia. Estos factores pueden desencadenar mecanismos destructivos en el cerebro, que eventualmente conducen a la demencia y la EA (Sochocka et al., 2019).

Existe un equilibrio entre bacterias proinflamatorias y antiinflamatorias en condiciones saludables, de modo que los productos bacterianos no generan inflamación (Bostanciklioğlu, 2019). Sin embargo, en condiciones patológicas, la disbiosis y el aumento de bacterias proinflamatorias inducen una mayor permeabilidad de la barrera intestinal y una activación inmunitaria excesiva, lo que puede dañar la BHE (Kowalski & Mulak, 2019), permitiendo la invasión de bacterias y sus productos neuroactivos que favorecen la inflamación cerebral, el daño neuronal y, en última instancia, la neurodegeneración (Sochocka et al., 2019).

2.4.6. Actividad física.

La actividad física modifica la microbiota intestinal, ejerciendo beneficios sobre la salud del huésped (Castellanos et al., 2020). La misma puede influir en su diversidad e inducir cambios en la abundancia de bacterias beneficiosas (Aya et al., 2021). Según la evidencia actual, las poblaciones sedentarias y activas tienen diferentes características de microbiota intestinal (Boytar et al., 2023). Un estudio realizado por Barton et al. (2017) comparó la microbiota intestinal de sujetos sedentarios y sujetos activos, cuyo resultado fue que los atletas tenían una mayor diversidad y capacidad funcional de microbiota intestinal en comparación con las poblaciones sedentarias de la misma edad. Así mismo, se ha expuesto que individuos activos que realizan actividad física tres veces a la semana durante una

hora o más pueden reducir no solamente el riesgo de enfermedades cardiovasculares o metabólicas, sino también el riesgo de deterioro cognitivo, especialmente en personas con predisposición genética para EA. En concordancia, Castellanos et al. (2020) sugieren que cuando se hace la transición de un estilo de vida sedentario a un estilo de vida activo, hay una reducción de las bacterias patógenas y un aumento de bacterias benéficas para la salud cerebral, impactando positivamente en la función cognitiva, protegiendo contra la atrofia cerebral y reduciendo la neuroinflamación, procesos asociados con el desarrollo de la EA.

2.5. Posibles estrategias terapéuticas.

La complejidad y la naturaleza multifactorial de la EA han planteado importantes desafíos en el desarrollo de tratamientos efectivos que puedan detener o revertir su progresión. Actualmente, no existe una cura definitiva para esta enfermedad. Aunque se han identificado algunos factores de riesgo y se han desarrollado tratamientos para aliviar los síntomas, como los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del receptor glutamatérgico n-metil-d-aspartato (NMDA), estos enfoques terapéuticos sólo proporcionan alivio sintomático sin abordar la causa subyacente de la enfermedad.

Sin embargo, como se ha discutido anteriormente, la disbiosis intestinal podría estar vinculada al desarrollo de la EA. En este contexto, la modulación de la microbiota intestinal a través de prebióticos y probióticos podría ofrecer beneficios significativos para la salud cerebral y potencialmente influir en la progresión de la enfermedad. La exploración de enfoques terapéuticos emergentes, como la modulación de la microbiota intestinal, representa una estrategia prometedora en la investigación actual y podría abrir nuevas vías para el tratamiento de la EA.

2.5.1. Probióticos.

El Código Alimentario Argentino (CAA) en el capítulo XVII “Alimentos de régimen o dietéticos” define a los probióticos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, benefician la salud del consumidor. Para ser utilizado como ingrediente en alimentos, una cepa probiótica debe cumplir con un estricto protocolo de evaluación que incluye requisitos mínimos y pruebas complementarias. Los requisitos mínimos incluyen la identificación de la cepa

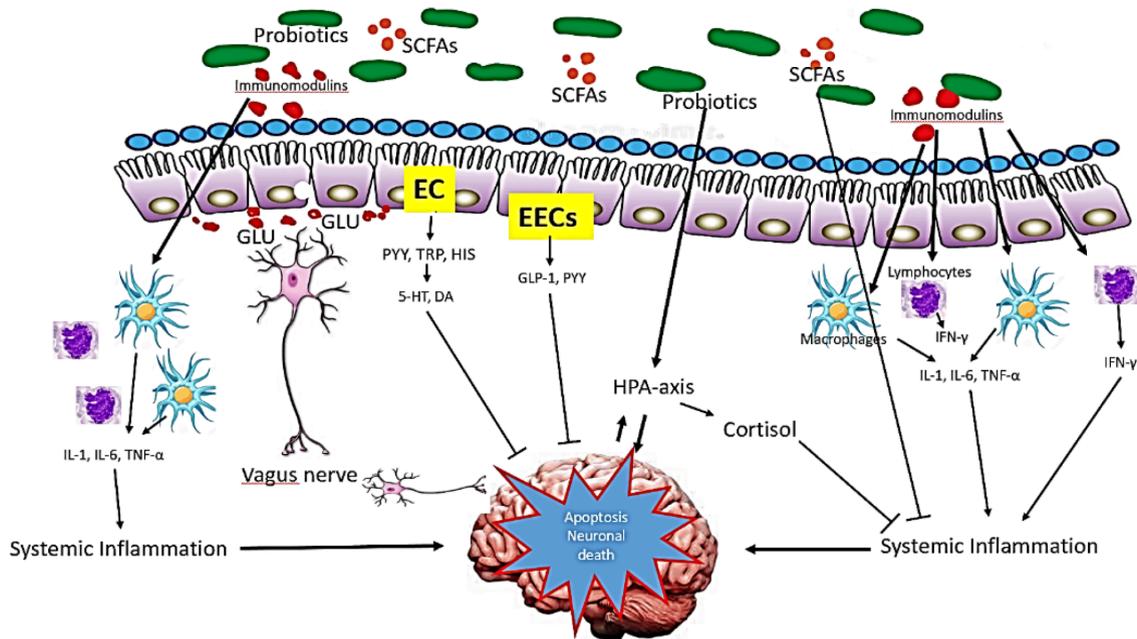
(género, especie, subespecie) mediante técnicas moleculares, la caracterización “in Vitro” e “in Vivo” de su resistencia a las barreras biológicas del cuerpo (ácido gástrico, bilis y lisozima, siendo este último opcional), y la demostración de sus efectos probióticos a través de ensayos in vivo e in vitro. Las pruebas complementarias se llevan a cabo para asegurar que la cepa sea segura para la salud del consumidor, y garantizan que la cepa no posea genes de resistencia a antibióticos, no tenga actividad hemolítica y no produzca toxinas.

2.5.1.1. Mecanismos de acción.

Los efectos beneficiosos de los probióticos se logran a través de la modulación de la microbiota intestinal, aumentando la diversidad de bacterias beneficiosas y, en consecuencia, promoviendo funciones saludables del SNC (Wang et al, 2016). De hecho, un estudio de Wong et al. (2018) muestra que los probióticos, al restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal, pueden ralentizar la EA, reduciendo la inflamación y el estrés oxidativo, y mejorando el deterioro cognitivo.

La influencia de los probióticos sobre el SNC se produce a través de varios mecanismos. Uno de los principales es su capacidad para alterar la bioquímica cerebral, modificando los niveles de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el ácido γ -aminobutírico (GABA), la serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y la dopamina (DA), lo que puede afectar el estado mental y el comportamiento (Wang et al., 2016). Además, tanto el nervio vago como el sistema nervioso entérico juegan un papel crucial en la comunicación entre el intestino y el cerebro, y pueden ser modulados por los probióticos (Wang et al., 2016). Los probióticos también pueden moderar la respuesta al estrés del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), que regula el estado de ánimo y la emoción, al reducir los niveles de corticosteroides (Wang et al., 2016). Asimismo, tienen la capacidad de influir en el sistema inmunitario, disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias y la inflamación, lo que puede tener efectos positivos sobre los sistemas endocrino y nervioso (Wong et al., 2018). Además, la mejora en la microbiota intestinal promovida por los probióticos puede aumentar la producción de metabolitos beneficiosos, como los ácidos grasos de cadena corta, que también pueden favorecer indirectamente la función del SNC (Liu et al., 2020).

Figura N° 2: Mecanismo de acción de los probióticos en la EA



Fuente: Naomi et al. (2021).

Como se puede ver en la imagen, los probióticos actúan estimulando la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), los cuales pueden ser utilizados por los enterocitos como fuente de energía, ejerciendo una acción trófica sobre el epitelio intestinal y fortaleciendo la barrera intestinal, lo que previene la infiltración de sustancias pro inflamatorias a la circulación sistémica, como las citoquinas (il-1, il-6, TNF- α), y además, pueden modular el HPA, disminuyendo la producción de cortisol y favorecer la correcta función del nervio vago, factores que contribuye a evitar la neuroinflamación y prevenir la neurodegeneración.

2.5.2 Prebióticos.

El Código Alimentario Argentino (CAA) en el capítulo XVII “Alimentos de régimen o dietéticos” define a los prebióticos como ingrediente alimentario o parte de él (no digerible) que posee un efecto benéfico para el organismo receptor, estimulando el crecimiento selectivo y/o actividad de una o de un número limitado de bacterias en el colon y que confiere beneficios para su salud. Para ser utilizado como ingrediente prebiótico, un compuesto debe cumplir con un protocolo de evaluación que incluye requisitos mínimos y pruebas exhaustivas. Estos requisitos mínimos abarcan la identificación del compuesto, la caracterización del prebiótico, lo

cual incluye su resistencia a la acidez gástrica, resistencia a la hidrólisis de enzimas salivales, pancreáticas e intestinales, resistencia a la absorción gastrointestinal, ser fermentado por la microbiota intestinal, y estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de bacterias intestinales benéficas que contribuyen a la salud y bienestar del huésped. Se exige evidencia de efectos fisiológicos beneficiosos respaldados por estudios reconocidos, como así también que el compuesto prebiótico demuestre no ser riesgoso para la salud, a través de ensayos de toxicidad. Para la comercialización de alimentos con prebióticos en Argentina son indispensables la identificación comercial precisa y la autorización por parte de una comisión evaluadora.

Los principales compuestos prebióticos son carbohidratos no digeribles, como disacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, almidones resistentes y polioles de azúcar (Khangwal & Shukla, 2019). Estos compuestos se encuentran de manera natural en una variedad de alimentos, como plátanos verdes, cebollas, puerros, achicoria, pulpa de frutas y verduras, legumbres y cereales (Khangwal & Shukla, 2019). Además, están disponibles en el mercado en forma de suplementos, siendo los más comunes la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos y la goma guar (Khangwal & Shukla, 2019). Dado sus significativos beneficios para la salud, muchas industrias farmacéuticas están interesadas en desarrollar prebióticos a bajo costo (Khangwal & Shukla, 2019).

2.5.2.1. Mecanismos de acción

Los prebióticos se distinguen por su capacidad para sobrevivir en ambientes ácidos y resistir las digestiones enzimáticas en el intestino delgado (Khangwal & Shukla, 2019). Estas sustancias llegan al intestino grueso, donde actúan como sustrato para las bacterias sacarolíticas, como las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, promoviendo un equilibrio saludable de la microbiota intestinal y favoreciendo su supervivencia (Alkasir et al., 2017).

Además, los prebióticos pueden ofrecer beneficios para el SNC al modular el eje MGB y reducir la neuroinflamación (Pistollato et al., 2016). Su fermentación por las bacterias beneficiosas genera ácidos grasos de cadena corta, vitaminas y otros compuestos cruciales para el funcionamiento óptimo del cerebro (Alkasir et al., 2017). También, estimulan el sistema inmunitario al modificar la expresión de

citocinas, promoviendo las citocinas antiinflamatorias y reduciendo las proinflamatorias. Este efecto también incluye la reducción de la apoptosis neuronal y la atenuación de la neuroinflamación (Liu et al., 2020).

CAPÍTULO II

MARCO METODOLÓGICO.

3.1. Tema de investigación.

La utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad de alzheimer.

3.2. Pregunta de investigación e hipótesis.

¿La utilización de probióticos y prebióticos puede ser una estrategia eficaz para mitigar el curso de la enfermedad de alzheimer?

El tratamiento basado en la suplementación con probióticos y prebióticos podría contribuir a mitigar el avance de la enfermedad de alzheimer.

3.3. Objetivos.

Objetivo general:

- Analizar la evidencia disponible en la literatura científica sobre la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad de alzheimer.

Objetivos específicos:

- Describir la relación existente entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la enfermedad de alzheimer.
- Explorar la evidencia bibliográfica actual sobre la diferencia entre la composición de la microbiota intestinal de individuos sanos e individuos con enfermedad de alzheimer.
- Indagar sobre la aplicación de probióticos y prebióticos en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer

3.4. Metodología: Tipo y diseño de la Investigación.

La presente investigación se realizó a partir de la lectura, análisis y comparación de los textos publicados entre el 2016 y el 2024, que tratan sobre la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Alzheimer, y el uso terapéutico de los probióticos y prebióticos para dicha enfermedad.

Se realizó un análisis de tipo descriptivo, donde a partir de la interpretación de la literatura científica, se expone la relación entre la microbiota intestinal con la enfermedad de Alzheimer, y los efectos de la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad.

Esta revisión bibliográfica partió desde el análisis de artículos científicos, que permitió la recopilación de los diferentes resultados obtenidos sobre la relación de la microbiota intestinal y la enfermedad de alzheimer, y la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad.

3.5 Fuentes de información y ecuación de búsqueda.

Se utilizaron los buscadores: Google Académico, PubMed, Elsevier, Scielo. Las palabras claves empleadas fueron: “Microbiota intestinal y Enfermedad de Alzheimer” “Microbiota intestinal” “Enfermedad de Alzheimer” “Probióticos” “Prebióticos” “Eje microbiota, intestino, cerebro”.

3.6. Elegibilidad: criterios de inclusión y exclusión.

3.6.1 Criterios de inclusión:

- Diseño de estudio: Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayo controlado aleatorio, estudio de cohortes y casos y controles.
- Fecha de publicación: entre los años 2016 y 2024.
- Idioma: Español o inglés.
- Población: Pacientes adultos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer.
- Acceso: Al texto completo.

3.6.2 Criterios de exclusión:

- Artículos publicados de forma previa al 2016.
- Estudio en sujetos no humanos.

- Estudios científicos que no tengan libre acceso.

3.7. Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda bibliográfica y sistemática que demuestre la relación de la microbiota intestinal con la enfermedad de alzheimer, y la utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la enfermedad. Para su selección, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados.

Tabla 1. Metodología de Resultados Generales de la Búsqueda.

BASE DE DATOS	RESULTADOS	SELECCIONADOS
Google académico	4.310	7
Pubmed	3.638	11
Elsevier	26	5
Scielo	29	2
Total	8003	25

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO III

RESULTADOS.

Luego de la lectura crítica de los 25 artículos seleccionados, y considerando los criterios de exclusion e inclusion del presente trabajo, se seleccionó un total de 11 artículos para la realización de esta revisión bibliográfica, siendo los de mayor concordancia con el tema de investigación y los objetivos previamente planteados. De los 11 estudios seleccionados, 4 son ensayos clínicos y 7 revisiones sistemáticas.

Las características principales de los estudios seleccionados incluyen: Título, autores, objetivos, metodología, resultados y conclusión. Comenzando con los 4 ensayos clínicos y siguiendo con las 7 revisiones sistemáticas, ordenadas según fecha de publicación, de más recientes a más antiguas.

Título: Suplementación con probióticos en pacientes con demencia de Alzheimer: un estudio de intervención exploratoria.

Autores: Leblhuber, Friedrich, Steiner, Kostja, Schuetz, Burkhard, Fuchs, Dietmar ; Gostner, Johanna M.

Base de datos: Google académico.

Año: 2023.

Objetivos: Investigar si el reequilibrio del microbioma podría tener un impacto beneficioso en la inflamación intestinal y la activación inmunológica.

Metodología: En este estudio, se investigaron las pruebas de laboratorio de rutina en veinte pacientes ambulatorios (9 mujeres, 11 hombres, de $76,7 \pm 9,6$ años) con enfermedad de Alzheimer. La puntuación media del Mini Mental State Examination fue de $18,5 \pm 7,7$. Se analizaron los biomarcadores de activación inmunológica (degradación de neopterina y triptófano séricos), así como los marcadores de inflamación intestinal y la composición de la microbiota en muestras fecales en 18 pacientes antes y después de la suplementación con probióticos durante 4 semanas.

Resultados: Después del tratamiento, se observó una disminución de las concentraciones de zonulina fecal y un aumento de *Faecalibacterium prausnitzii* en comparación con el valor inicial. Al mismo tiempo, las concentraciones séricas de quinurenina aumentaron ($p < 0,05$). Los valores delta (antes - después) de neopterina y las proporciones de quinurenina a triptófano (Kyn/Trp) se correlacionaron significativamente ($p < 0,05$).

Conclusión: Los resultados muestran que la suplementación de pacientes con enfermedad de Alzheimer con un probiótico multiespecie (*Lactobacillus casei* W56, *Lactococcus lactis* W19, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus paracasei* W20, *Lactobacillus plantarum* W62, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium bifidum* W23 y *Lactobacillus salivarius* W24) influye en la composición de las bacterias intestinales, así como en el metabolismo del triptófano en suero. La correlación entre Kyn/Trp y las

concentraciones de neopterina apunta a la activación de macrófagos y/o células dendríticas. Se justifican más estudios para analizar las posibles consecuencias de la suplementación con probióticos en el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Título: ¿La gravedad de la enfermedad de Alzheimer contribuye a su capacidad de respuesta a la modificación de la microbiota intestinal? Un ensayo clínico doble ciego.

Autores; Azadeh Agahi, Gholam Ali Hamidi, Reza Daneshvar, Mostafa Hamdieh, Masoud Soheili, Azam Alinaghypour, Seyyed Mohammad, Esmaeili Taba, Mahmoud Salami.

Base de datos: Google académico.

Año: 2018.

Objetivos: Evaluar la respuesta de los biomarcadores inflamatorios y oxidativos de la EA al tratamiento probiótico.

Metodología: Este estudio clínico se realizó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los participantes incluidos en este estudio fueron personas con EA (de 65 a 90 años) y otros pacientes cognitivamente intactas. El grupo de control (CON) ($n = 23$, incluidas 13 mujeres y 10 hombres) recibió cápsulas de placebo que contenían 500 mg de maltodextrina y el grupo probiótico (PRO) ($n = 25$: 18 mujeres y 7 hombres) recibió cápsulas que contenían una mezcla de bacterias probióticas (*Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*). El tratamiento duró 12 semanas. Los pacientes fueron evaluados cognitivamente mediante Test Your Memory (TYM = 50 puntuaciones). También se midieron las concentraciones séricas de óxido nítrico (NO), glutatión (GSH), capacidad antioxidante total (TAC), malondialdehído (MDA), 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-10). La prueba cognitiva y los biomarcadores séricos se evaluaron antes y después del tratamiento.

Resultados: Los grupos CON (12,86% \pm 8,33) y PRO (-9,35% \pm 16,83) no puntuaron de forma diferente la prueba cognitiva. No se encontró un cambio porcentual pronunciado en el nivel sérico de TNF- α (1,67% \pm 1,33 frente a -0,15% \pm 0,27), IL-6 (0,35% \pm 0,17 frente a 2,18% \pm 0,15), IL-10 (0,05% \pm 0,10 frente a -0,70% \pm 0,73), TAC (0,07% \pm 0,07 y -0,06% \pm 0,03), GSH (0,08% \pm 0,05 y 0,04% \pm 0,03) NO (0,11% \pm 0,06 y 0,05% \pm 0,09), MDA (-0,11% \pm 0,03 y -0,17% \pm 0,03), 8-OHdG (43,25% \pm 3,01 y 42,70% \pm 3,27) en los grupos CON y PRO, respectivamente.

Conclusión: Concluimos que las indicaciones cognitivas y bioquímicas en los pacientes con EA grave son insensibles a la suplementación con probióticos. Por lo tanto, además de la formulación y la dosis de bacterias probióticas, la gravedad de la enfermedad y el momento de la administración afectan profundamente los resultados del tratamiento.

Título: Alteraciones del microbioma intestinal en la enfermedad de Alzheimer.

Autores: Nicolás M. Vogt ,Robert L. Kerby ,Kimberly A. Dill-McFarland ,Sandra J. Harding ,Andrew P. Merluzzi ,Sterling C. Johnson ,Cynthia M. Carlsson ,Sanjay Asthana ,Henrik Zetterberg ,Kaj Blennow ,Barbara B. Bendlin y Federico E. Rey.

Base de datos: Pubmed.

Año: 2017.

Objetivos: Caracterizar la composición taxonómica bacteriana de muestras fecales de participantes con y sin diagnóstico de demencia debido a la EA.

Metodología: En este ensayo clínico, se realizó la secuenciación del gen del ARN ribosómico (ARNr) bacteriano 16S del ADN aislado de muestras fecales para caracterizar las comunidades microbianas intestinales en individuos con y sin un diagnóstico clínico de demencia debido a EA. Además, se examinó la relación entre la microbiota intestinal y la patología de la EA medida por los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) de la EA.

Resultados: El análisis de la composición del microbioma intestinal se realizó en muestras fecales recolectadas de participantes que vivían en casa con demencia debido a la EA (n = 25) y de participantes de control emparejados por edad y sexo (n = 25). El conjunto de datos OTU final para los grupos AD y Control consistió en 972 OTU clasificadas en 95 géneros, 46 familias, 24 órdenes, 17 clases y 9 filos. Entre los grupos, no hubo diferencias en los porcentajes de secuencias clasificadas en el filo (Control: $99,6 \pm 0,5$ %, AD: $99,6 \pm 0,9$ %) o en el nivel de género (Control: $79,6 \pm 7,4$ %, AD: $83,1 \pm 8,1$ %). Entre los 50 participantes, los filos dominantes fueron *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representaron respectivamente el 78% ($78,1 \pm 8,7$ %) y el 15% ($14,9 \pm 8,4$ %) de la abundancia total, con contribuciones menores de *Actinobacteria* (2,6%), *Verrucomicrobia* (2,6%) y *Proteobacteria* (1,1%). Las familias bacterianas predominantes para todos los participantes fueron *Lachnospiraceae* (39,1%), *Ruminococcaceae* (29,6%) y *Bacteroidaceae* (9,8%), seguidas de *Verrucomicrobiaceae* (2,6%) , *Clostridiales* (1,9%) y *Bifidobacteriaceae* (1,5%). Además, en un subconjunto de participantes que también se habían sometido a una punción lumbar, se encontró una correlación entre los niveles de microbiota intestinal diferencialmente abundante y los biomarcadores del LCR de la EA (p-tau/A β 42).

Conclusión: Determinar el papel de las bacterias intestinales en la progresión o el mantenimiento de la EA puede conducir a nuevos enfoques intervencionistas que alteren o restablezcan la composición bacteriana intestinal saludable, o la identificación de metabolitos microbianos que protegen contra la DA.

Título: Efecto de la suplementación con probióticos sobre la función cognitiva y el estado metabólico en la enfermedad de Alzheimer: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado.

Autores: Elmira Akbari, Zatollah Asemi, Reza Daneshvar Kakhaki, Fereshteh Bahmani, Ebrahim Kouchaki, Omid Reza Tamtaji, Gholam Ali Hamidi, Mahmoud Salami.

Base de datos: Google académico.

Año: 2016.

Objetivos: Evaluar los efectos de la suplementación con probióticos sobre la función cognitiva y el estado metabólico.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, entre 60 pacientes con EA. Los pacientes se dividieron aleatoriamente en dos grupos (n = 30 en cada grupo) tratados con leche (grupo de control) o una mezcla de probióticos (grupo probiótico). El grupo suplementado con probióticos tomó 200 ml/día de leche probiótica que contenía *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus fermentum* (2×10^9 UFC/g para cada uno) durante 12 semanas. Se registró la puntuación del minexamen del estado mental (MMSE) en todos los sujetos antes y después del tratamiento. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas antes y después del tratamiento para determinar los marcadores relacionados.

Resultados: Después de 12 semanas de intervención, en comparación con el grupo de control ($-5,03\% \pm 3,00$), los pacientes tratados con probióticos ($+27,90\% \pm 8,07$) mostraron una mejoría significativa en la puntuación del MMSE (P <0,001). Además, los cambios en el malondialdehído plasmático ($-22,01\% \pm 4,84$ frente a $+2,67\% \pm 3,86 \mu\text{mol/L}$, P <0,001), la proteína C reactiva de alta sensibilidad sérica ($-17,61\% \pm 3,70$ frente a $+45,26\% \pm 3,50 \mu\text{g/mL}$, P <0,001), el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina estimada por la evaluación ($+28,84\% \pm 13,34$ frente a $+76,95\% \pm 24,60$, P = 0,002), la función de las células beta ($+3,45\% \pm 10,91$ frente a $+75,62\% \pm 23,18$, P = 0,001), los triglicéridos séricos ($-20,29\% \pm 4,49$ frente a $-0,16\% \pm 5,24 \text{ mg/dl}$, P = 0,003) y el índice de control cuantitativo de sensibilidad a la insulina ($-1,83 \pm 1,26$ frente a $-4,66 \pm 1,70$, P = 0,006) en el grupo probiótico variaron significativamente en comparación con el grupo de control.

Conclusión: El tratamiento probiótico no tuvo un efecto considerable en otros biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación, glucosa plasmática en ayunas y otros perfiles lipídicos. En general, el estudio actual demostró que el consumo de

probióticos durante 12 semanas afecta positivamente la función cognitiva y algunos estados metabólicos en los pacientes con EA.

Título: Revisión sistemática: Papel de la microbiota intestinal sobre la enfermedad de alzheimer en humanos.

Autores; Edgar Hernández Hernández.

Base de datos: Google académico.

Año: 2023.

Objetivos: Analizar mediante una revisión sistemática de la literatura científica, el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo, en la fisiopatología y en el tratamiento de la EA.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de artículos experimentales publicados en el periodo de 2018 al 2021, a partir de las bases de datos PUBMED, SCOPUS, Y EBSCO HOST, con el fin de obtener información que exponga la influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer, por lo que se propuso una estrategia de búsqueda para encontrar artículos que hablaran de alguna actividad microbiana gastrointestinal en pacientes humanos con la enfermedad de Alzheimer.

Resultados: Los artículos seleccionados para esta revisión sistemática exponen cambios composicionales en la microbiota intestinal de pacientes con EA, con una disminución en especies y poblaciones de bacterias antiinflamatorias, y un aumento en especies y poblaciones de bacterias proinflamatorias (lo cual impacta negativamente en la hiperactivación del sistema inmune y contribuye al deterioro de pacientes con EA).

Se encontró que la intervención con probióticos en pacientes con EA puede ayudar a reducir niveles de marcadores proinflamatorios, promover moléculas antiinflamatorias y aumentar las poblaciones de bacterias antiinflamatorias, lo que puede significar una terapia complementaria para prevenir la EA en etapas prodrómicas. También se encontró que los AGCC sintetizados por bacterias

intestinales son capaces de evitar la agregación de péptidos amiloides, relacionados con la patogenia de la EA.

Conclusión: Luego del análisis de los artículos científicos seleccionados para esta revisión, el autor concluye que: los microorganismos que componen la microbiota intestinal, junto con otros factores al desarrollo de la EA gracias a la alteración de la barrera gastrointestinal y hematoencefálica, la hiperactivación del sistema inmune, la infiltración de microorganismos directamente al cerebro junto con sus toxinas.

La disbiosis intestinal de pacientes con EA puede ayudar a identificar pacientes con posible EA..

El aumento de los metabolitos de microorganismos proinflamatorios se correlaciona con el aumento de las probabilidades de desarrollar EA. Por el contrario, microorganismos antiinflamatorios son capaces de producir sustancias que previenen el desarrollo de EA.

Título: El tratamiento con probióticos en la enfermedad de alzheimer: Una revisión sistemática de estudios experimentales.

Autores: Paloma Cabezas Calvente.

Base de datos: Google académico.

Año: 2023.

Objetivos: Examinar los estudios recientes que han evaluado la eficacia del tratamiento con probióticos en la EA y comprobar que, efectivamente, tiene efectos beneficiosos en estos pacientes al intervenir en el eje intestino-cerebro.

Metodología: La búsqueda se ha realizado en las bases de datos Scopus, PsycInfo (mediante la plataforma ProQuest) y Medline (mediante la plataforma Web of Science), empleando la ecuación de búsqueda "Alzheimer" AND "probiot". La búsqueda se limitó temporalmente a lo publicado desde el 01/01/2020 al 30/03/2023. Se limitó a los idiomas español, inglés e italiano y se filtraron los resultados para obtener solo artículos experimentales que dispusieran de acceso

abierto al texto completo.

Resultados: Luego del análisis de 13 estudios, se obtuvo como resultado que en la mayoría de los mismos (80%) se encontró que los cambios producidos en el sistema nervioso (SN) se correlacionan con un cambio en la microbiota intestinal (MI). En cuanto a la administración de probióticos, se encontró que han ocasionado una reducción de géneros patógenos y un aumento de géneros beneficiosos en la MI de pacientes con EA.

Conclusión: Los estudios analizados, ponen de manifiesto las complejas relaciones que se establecen en el diálogo intestino-cerebro, ya que la mayoría de estudios encuentran que los cambios producidos en el SN se corresponden con un cambio en la microbiota. Esto se correlaciona a nivel fisiológico con una reducción en la acumulación de placas A β y ovillos neurofibrilares, el descenso de la neuroinflamación, la neurodegeneración y el estrés oxidativo y a nivel comportamental en una mejora del rendimiento cognitivo y de la ansiedad.

Título: **Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer.**

Autores; Gisela Eduarda Feria Díaz, Regla Cristina Valdés Cabodevilla

Base de datos: Google académico.

Año: 2023.

Objetivos: Exponer la relación entre la disbiosis intestinal y la enfermedad de Alzheimer, y cómo esta disbiosis podría ser un factor a considerar en la prevención y tratamiento de la enfermedad.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en Google Académico, PubMed/Medline y SciELO con los descriptores: enfermedad de Alzheimer, microbiota intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, disbiosis intestinal, neuroinflamación y estrés oxidativo.

Resultados: La investigación, expuso que la disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal y activa las células inmunitarias, lo que

conduce a un deterioro de la función de la BHE que promueve la neuroinflamación, la pérdida neuronal y la EA.

En cuanto al tratamiento con probióticos, se encontró que el consumo de lácteos fermentados con probióticos mejora la función cognitiva en la EA, cuyo efecto puede ser atribuido a la restauración de la microbiota intestinal (MI), pero también por el efecto contrario a eventos patológicos como el estrés oxidativo.

Por otro lado, encontraron que los prebióticos promueven el crecimiento de una MI beneficiosa, y que son beneficiosos para aliviar la apoptosis neuronal y regular la secreción de neurotransmisores, hallazgo que sugieren un efecto benéfico en la EA, producido a través del control del eje microbiota-intestino-cerebro.

Conclusión: La microbiota intestinal puede modular procesos importantes, como la maduración y activación de la microglía, la neurogénesis, la mielinización, la sinapsis y la permeabilidad de la BHE. El eje microbiota-intestino-cerebro vincula la MI y el cerebro, a través de vías metabólicas, endocrinas, neurales e inmunitarias que son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis cerebral. La evidencia emergente indica que la disbiosis intestinal puede agravar la agregación de A β y la neuroinflamación en el desarrollo de la EA. Restaurar y remodelar la composición de la MI pudiera resultar en un avance estratégico en el tratamiento y, lo que es más importante, en la prevención de la EA.

Título: Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.

Autores: Ana María Lorenzo Mora, María del Carmen Lozano Estevan, Yalda Ghazi, Liliana G González-Rodríguez.

Base de datos: Scielo.

Año: 2023.

Objetivos: Analizar la evidencia científica disponible sobre factores nutricionales y dietéticos y su asociación con la prevención de la EA.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica sobre factores nutricionales y dietéticos relacionados con la prevención de la EA.

Resultados: diversos componentes de la dieta se han asociado positivamente con la prevención de la EA. Estos incluyen hidratos de carbono complejos, fibra, omega-3, proteínas de origen vegetal, vitaminas (folatos, colina, vitamina D, C, B6 y B9), zinc y algunos compuestos bioactivos como los flavonoles, y los probióticos. El seguimiento de las dietas mediterránea, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) se ha asociado con un menor de riesgo de desarrollar la enfermedad.

Conclusión: La nutrición podría tener un papel protector frente a la EA, aunque se requieren más estudios al respecto.

Título: Relevancia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer (EA): efectos potenciales de los probióticos en el manejo de la EA.

Autores: Mahadev Dhama, Khadga Rajá.

Base de datos: Elsevier.

Año: 2023.

Objetivos: Explorar cómo el eje intestino-cerebro se relaciona con el deterioro cognitivo y el uso de probióticos para mantener la microbiota intestinal y prevenir síntomas similares a la EA.

Metodología: Los autores realizaron una revisión de la literatura a través de diferentes bases de datos de información científica, como Google académico, Scopus, Elsevier. Utilizando las palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, Eje intestino-cerebro, Microbiota intestinal, Probiótico.

Resultados: Al analizar la literatura, los autores encontraron que la microbiota intestinal podría influir en el desarrollo y progresión de la EA a través de diferentes mecanismos, incluyendo: Modulación de la respuesta inflamatoria: La disbiosis

intestinal puede contribuir a la inflamación sistémica, la cual se ha asociado con la EA. Eje intestino-cerebro: La microbiota intestinal puede afectar la función cerebral a través del nervio vago, el sistema inmune y la producción de metabolitos. Metabolismo de la amiloide: Algunas bacterias intestinales pueden influir en la producción y acumulación de beta-amiloide en el cerebro, una característica clave de la EA. Además, los autores encontraron que los probióticos, al modular la composición y función de la microbiota intestinal, podrían tener un efecto beneficioso en el manejo de la EA.

Conclusión: El deterioro cognitivo en pacientes con EA está relacionado con la disfunción intestinal, que se puede controlar utilizando probióticos para mejorar la motilidad intestinal. No obstante, existe la necesidad de una mayor precisión en el diseño de estudios para probar tipos de cepas probióticas, mezclas de cepas, duraciones de tratamiento y dosis de aplicación. Los estudios futuros deben dilucidar el uso de probióticos para el manejo de la enfermedad y explicar el mecanismo molecular probiótico para prevenir el deterioro cognitivo en la EA.

Título: Probióticos para la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática

Autores: Rut Noemí, Hashim Embong, Fezah Othman, Hasanain Faisal Ghazi Nithiyah Maruthey, Hasnah Bahari.

Base de datos: Pubmed.

Año: 2022.

Objetivos: Evaluar la evidencia científica actual sobre el uso de probióticos como estrategia preventiva para la enfermedad de Alzheimer.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos seleccionadas como PubMed, Semantic Scholar, Nature y Springer. La búsqueda de literatura se limita a publicaciones desde enero de 2010 hasta octubre de 2021. Luego de haber identificado artículos potencialmente relevantes para este tema, se seleccionaron 22 artículos para una revisión más exhaustiva.

Resultados: Los resultados de esta investigación muestran que el consumo de probióticos tiene una influencia positiva en la enfermedad de Alzheimer. La mayor evidencia de los ensayos clínicos consultados se obtuvo en base a la administración de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, revelando una mejora en la memoria y la disfunción cognitiva. En la mayoría de los estudios se han utilizado dosis de 10^9 y 10^{10} UFC, cantidad que ha logrado un efecto en los comportamientos. En cuanto al tiempo, se ha demostrado que la ingesta de probióticos en humanos durante 4 semanas es evidentemente suficiente para producir efectos significativos.

Conclusión: Esta revisión proporciona una gran cantidad de estudios basados en evidencia sobre el papel de los probióticos en el alivio de la progresión de la EA. Las investigaciones han demostrado que vale la pena incorporar los probióticos en el campo terapéutico para tratar la EA. En vista de esta afirmación, no se han informado efectos secundarios por el uso de probióticos para la EA. Por lo tanto, en el futuro, se deben realizar más ensayos clínicos para detectar cambios específicos de la EA en el microbioma intestinal que puedan proporcionar una nueva perspectiva para los probióticos como un objetivo terapéutico ideal. Además, los estudios a gran escala que asocian la diversidad microbiana con el estado cognitivo y la progresión de la enfermedad en pacientes con EA pueden proporcionar resultados pronósticos valiosos. Un enfoque interdisciplinario para investigar las interacciones entre el huésped y la microbiota podría conducir potencialmente a un avance estratégico en el tratamiento y la prevención de la EA en el futuro.

Título: Interacción entre el intestino y el cerebro en la enfermedad de Alzheimer: el papel de las estrategias de modulación de la microbiota intestinal.

Autores: Umair Shabbir, Muhammad Sajid Arshad, Aysha Sameen, y Deog-Hwan Oh.

Base de datos: Pubmed.

Año: 2021.

Objetivos: Analizar el papel de la disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer y las posibles estrategias terapéuticas para modular la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer.

Metodología: La búsqueda se ha realizado en las bases de datos: Google Scholar, CrossRef, PubMed, Green Version, las palabras claves utilizadas fueron disbiosis intestinal, metabolitos microbianos, dieta, probióticos, enfermedades neurodegenerativas, y se incluyen artículos realizados entre 2010 y 2021.

Resultados: El estudio reveló que la disbiosis intestinal puede alterar la permeabilidad intestinal debido a la acción de bacterias proinflamatorias, que producen amiloides bacterianos/LPS, y causan disfunción de los macrófagos y aumento de las citocinas inflamatorias. Además, el deterioro de la barrera intestinal y hematoencefálica puede conducir a la deposición de fibrillas de A β en el cerebro y puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a las intervenciones nutricionales, el estudio encontró que la ingesta de una dieta rica en probióticos, alimentos de origen vegetal, polifenoles, vitaminas, antioxidantes y ácidos grasos poliinsaturados ω -3 puede ser útil para mitigar o retrasar el riesgo de deterioro cognitivo y EA, al mejorar la composición de la microbiota intestinal del huésped.

Conclusión: La disbiosis intestinal puede contribuir a la neurodegeneración debido al hecho de que el intestino se comunica con el cerebro a través del eje intestino-cerebro. La dieta y los probióticos pueden modular la composición de la microbiota intestinal, aliviando los cambios patológicos asociados con la EA. Desde el punto de vista de la seguridad, la dieta es una de las intervenciones más adecuadas para modular la disbiosis, pero se requiere más investigación en esta área antes de su aplicación en la práctica clínica. Por lo tanto, se requieren más estudios para comprender los efectos específicos de estas terapias en la prevención o el alivio de la EA.

Tabla 2: Cuadro comparativo de la bibliografía analizada.

Autor y año	Título	Tipo de estudio	N° de participantes	Intervención	Duración	Resultados
Leblhuber et al (2023)	Suplementación con probióticos en pacientes con demencia de Alzheimer: un estudio de intervención exploratoria.	Ensayo clínico abierto	18 en total (9 mujeres, 11 hombres) de 76,7 ± 9,6 años).	Análisis sanguíneo de biomarcadores inmunológicos e inflamatorios intestinales, análisis de la microbiota intestinal a partir de muestras fecales, antes y después del tratamiento con un probiótico multiespecie ((<i>L.casei</i> W56, <i>L.lactis</i> W19, <i>L.acidophilus</i> W22, <i>B.lactis</i> W52, <i>L.paracasei</i> W20, <i>L.plantarum</i> W62, <i>B.lactis</i> W51, <i>B.bifidum</i> W23 y <i>L.salivarius</i> W24)	4 semanas	La suplementación con probióticos influyó positivamente en la composición de la microbiota intestinal y se observó una disminución de los marcadores inmunológicos e intestinales proinflamatorios.

<p>Azadeh Agahi et al (2018)</p>	<p>¿La gravedad de la enfermedad de Alzheimer contribuye a su capacidad de respuesta a la modificación de la microbiota intestinal?</p>	<p>Ensayo clínico doble ciego.</p>	<p>48 en total (65 a 90 años) Grupo control (CON) (23, 13 mujeres y 10 hombres) Grupo probiótico (PRO) (25: 18 mujeres y 7 hombres)</p>	<p>Se incluyeron pacientes con EA grave y otros cognitivamente intactos. El grupo (CON) recibió cápsulas de placebo (500 mg de maltodextrina) y el grupo probiótico (PRO) recibió cápsulas que contenían una mezcla de bacterias probióticas (<i>L.fermentum</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>B.lactis</i>, <i>L.acidophilus</i>, <i>B.bifidum</i> y <i>B.longum</i>). Se les realizó una prueba cognitiva (Test Your Memory) y se evaluaron los biomarcadores séricos de inflamación como TNF-a, IL-6 e IL-10, antes y después del tratamiento</p>	<p>12 semanas</p>	<p>Los grupos CON y PRO no puntuaron de forma diferente la prueba cognitiva. No se encontró un cambio porcentual pronunciado en el nivel sérico de citoquinas inflamatorias (TNF-a, IL-6 e IL-10) luego de la intervención. Concluyendo que los pacientes con EA grave son insensibles a la suplementación con probióticos, por lo que la gravedad y el momento de la administración afectan profundamente los resultados del tratamiento.</p>
----------------------------------	---	------------------------------------	--	---	-------------------	--

<p>Nicolás M. Vogt et al (2017)</p>	<p>Alteraciones del microbioma intestinal en la enfermedad de Alzheimer.</p>	<p>Ensayo clínico abierto</p>	<p>50 participantes. (25 con EA ambulatorios y 25 sanos)</p>	<p>Se evaluaron muestras fecales para caracterizar las comunidades microbianas intestinales a partir de la secuenciación del gen del ARN bacteriano 16s, en individuos con y sin diagnóstico de enfermedad de alzheimer. Se examinó el LCR para evaluar los biomarcadores de la EA (p-tau/Aβ 42)</p>	<p>-</p>	<p>No se encontraron diferencias significativas en cuanto a géneros y especies bacterianas entre los 50 participantes, los filos dominantes fueron <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i>, que representaron respectivamente el 78% (78,1 ± 8,7%) y el 15% (14,9 ± 8,4%) de la abundancia total. En cuanto a los biomarcadores del LCR se encontró una correlación entre los niveles de microbiota intestinal diferencialmente abundante y los biomarcadores del LCR de la EA (p-tau/Aβ 42).</p>
-------------------------------------	--	-------------------------------	--	--	----------	--

<p>Elmira Akbari et al (2016)</p>	<p>Efecto de la suplementación con probióticos sobre la función cognitiva y el estado metabólico en la enfermedad de Alzheimer</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado</p>	<p>60 pacientes con EA.</p>	<p>Se dividieron aleatoriamente en dos grupos (30 en cada grupo). El grupo control ingirió 200 ml/día de leche normal al día. El grupo probiótico ingirió 200 ml/día de una leche probiótica que contenía una mezcla de probióticos: L.acidophilus, L.casei, B.bifidum y L.fermentum (2 × 10⁹ UFC/g para cada uno). Se registró la puntuación del miniexamen del estado mental (MMSE) en todos los sujetos antes y después del tratamiento. Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas antes y después del tratamiento para determinar marcadores relacionados con EA.</p>	<p>12 semanas</p>	<p>Luego de la intervención, los pacientes del grupo probiótico mostraron una mejora cognitiva (mejor en la puntuación del MMSE). Y disminuyeron los marcadores de estrés oxidativo como el malondialdehído plasmático e inflamatorios como la proteína C reactiva.</p>
-----------------------------------	--	--	-----------------------------	---	-------------------	---

<p>Edgar Hernández Hernández (2023)</p>	<p>Papel de la microbiota intestinal sobre la enfermedad de alzheimer en humanos.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>18 artículos</p>	<p>Revisión sistemática de artículos experimentales publicados en el periodo de 2018 al 2021, en humanos. Se incluyeron artículos que investigaron la actividad microbiana sobre el desarrollo, fisiopatología o tratamiento de la EA, y los que expusieron algún papel de la microbiota intestinal en la EA.</p>	<p>-</p>	<p>Los pacientes con EA se caracterizan por tener una microbiota intestinal con una disminución de especies bacterias antiinflamatorias, y un aumento en especies bacterias proinflamatorias. La intervención con probióticos en pacientes con EA, puede significar una terapia complementaria para prevenir la EA en etapas prodrómicas, ya que reducen los niveles de marcadores proinflamatorios, aumentan las moléculas antiinflamatorias y promueven la colonización de bacterias benéficas en la microbiota intestinal</p>
---	---	---------------------------------	---------------------	---	----------	--

<p>Paloma Cabezas Calvente (2023)</p>	<p>El tratamiento con probióticos en la enfermedad de alzheimer</p>	<p>revisión sistemática de estudios experimentales</p>	<p>13 estudios.</p>	<p>Se filtraron los resultados para obtener solo artículos experimentales que dispusieran de acceso abierto al texto completo y que hayan evaluado la eficacia del tratamiento con probióticos en la EA, al intervenir en el eje intestino-cerebro</p>	<p>Los cambios producidos en el sistema nervioso (SN) se correlacionan con un cambio en la microbiota intestinal (MI). Esto se correlaciona a nivel fisiológico con una reducción en la acumulación de placas Aβ y ovillos neurofibrilares, el descenso de la neuroinflamación, la neurodegeneración y el estrés oxidativo. A nivel comportamental, en una mejora del rendimiento cognitivo</p> <p>En cuanto a la administración de probióticos, se encontró que han ocasionado una reducción de géneros patógenos y un aumento de géneros beneficiosos en la MI de pacientes con EA.</p>
---------------------------------------	---	--	---------------------	--	--

<p>Gisela Eduarda Feria Díaz, Regla Cristina Valdés Cabodevilla (2023)</p>	<p>Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>-</p>	<p>Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Google Académico, PubMed/Medline y SciELO con los descriptores: enfermedad de Alzheimer, microbiota intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, disbiosis intestinal, neuroinflamación y estrés oxidativo.</p>	<p>8 semanas</p>	<p>La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal y activa las células inmunitarias, lo que conduce a un deterioro de la función de la BHE que promueve la neuroinflamación, la pérdida neuronal y la EA. El consumo de lácteos fermentados con probióticos mejora la función cognitiva en la EA, efecto que puede ser atribuido a la restauración de la MI. Los prebióticos promueven el crecimiento de una MI beneficiosa, son beneficiosos para aliviar la apoptosis neuronal, lo que sugiere un efecto benéfico en la EA, producido a través del control del eje microbiota-intestino-cerebro.</p>
--	--	---------------------------------	----------	--	----------------------	---

<p>Ana María Lorenzo Mora et al (2023)</p>	<p>Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.</p>	<p>Revision sistematica</p>	<p>-</p>	<p>Revisión de la literatura científica sobre factores nutricionales y dietéticos relacionados con la prevención de la EA.</p>	<p>El seguimiento de las dietas mediterránea, la dieta DASH y Mediterranean-DASH se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar EA. Componentes de la dieta, incluida la fibra prebiótica se han asociado positivamente con la prevención de la EA</p>
<p>Mahadev Dhami, Khadga Rajá (2023)</p>	<p>Relevancia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Alzheimer (EA): efectos potenciales de los probióticos en el manejo de la EA.</p>	<p>Revision sistematica</p>		<p>Revisión de la literatura en las bases de datos: Google académico, Scopus, Elsevier. Palabras claves utilizadas: Enfermedad de Alzheimer, Eje intestino-cerebro, Microbiota intestinal, Probiótico.</p>	<p>El deterioro cognitivo en pacientes con EA está relacionado con la disfunción intestinal. La utilización de probióticos puede inducir cambios benéficos en la MI y prevenir el deterioro cognitivo. Se requiere una mayor precisión en el diseño de estudios para probar tipos de cepas probióticas, mezclas de cepas, duraciones de tratamiento y dosis de aplicación.</p>

<p>Rut Noemí et al (2022)</p>	<p>Probióticos para la enfermedad de Alzheimer</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>22 artículos</p>	<p>Revisión de la literatura, en las bases de datos: Google Scholar, CrossRef, PubMed, Green Version. Palabras claves utilizadas fueron disbiosis intestinal, metabolitos microbianos, dieta, probióticos, enfermedades neurodegenerativas</p>	<p>El consumo de probióticos tiene una influencia positiva en la enfermedad de Alzheimer. La mayor evidencia de los ensayos clínicos consultados se obtuvo en base a la administración de Bifidobacterium y Lactobacillus, en dosis de 10⁹ y 10¹⁰ UFC, durante 4 semanas.</p>
<p>Umair Shabbir et al (2021)</p>	<p>Interacción entre el intestino y el cerebro en la enfermedad de Alzheimer: el papel de las estrategias de modulación de la microbiota intestinal.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>-</p>	<p>Revisión de la literatura en las bases de datos: Google Scholar, CrossRef, PubMed, Green Version. Palabras claves utilizadas fueron disbiosis intestinal, metabolitos microbianos, dieta, probióticos, enfermedades neurodegenerativas</p>	<p>La disbiosis intestinal puede inducir el deterioro de la barrera intestinal y hematoencefálica, lo que puede conducir a la deposición de fibrillas de Aβ en el cerebro, estimulando la progresión de la EA. La dieta mediterránea se considera beneficiosa para los pacientes con EA, los compuestos prebióticos y los probióticos pueden modular la composición de la microbiota intestinal, aliviando los cambios patológicos asociados con la EA.</p>

Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN.

La relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la EA evidencia la importancia del eje microbiota-intestino-cerebro (MGB) como mediador en las interacciones bidireccionales entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC). Según Paloma Cabezas Calvente (2023), los cambios en el SNC se correlacionan con alteraciones en la microbiota intestinal, lo que refuerza la relevancia de este eje en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA). El estudio de Díaz y Cabodevilla (2023) aporta pruebas de que la disbiosis intestinal puede desencadenar eventos clave como la acumulación de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y la hiperfosforilación de proteínas Tau (p Tau), además de promover la neuroinflamación. Estos trabajos revisaron datos experimentales y observacionales para establecer la relación entre la disbiosis intestinal y los procesos neuropatológicos de la EA. Ambos destacan el papel central de la neuroinflamación y la acumulación de $A\beta$ y p Tau como puntos clave en la fisiopatología de la EA. En cuanto a sus limitaciones, los estudios se basan en análisis transversales en humanos, lo que impide establecer causalidad directa, sobre si la disbiosis es una causa o una consecuencia de la enfermedad de EA. Por lo que exponen la necesidad de análisis longitudinales que evalúen cómo las alteraciones de la microbiota evolucionan con la progresión de la EA.

Dhami y Rajá (2023), destacan el papel de la inflamación sistémica y la activación del sistema inmune como mecanismos subyacentes que vinculan la microbiota intestinal con el deterioro cognitivo. Por otro lado, el estudio de Shabbir et al. (2021) introduce un enfoque molecular al atribuir a la disbiosis la capacidad de alterar la permeabilidad intestinal y hematoencefálica, facilitando el paso de lipopolisacáridos y amiloides bacterianos hacia el cerebro. Esto amplía la comprensión de los mecanismos biológicos que conectan la microbiota con la progresión de la EA. Ambos trabajos resaltan el impacto de la microbiota en funciones cerebrales mediante mecanismos inmunes, metabólicos y neurológicos. También, destacan la necesidad de enfoques interdisciplinarios para investigar el eje microbiota-intestino-cerebro (MGB). Sin embargo, se identifica como limitación común de estos estudios la dificultad para distinguir entre una relación causal o

correlacional, sobre si los cambios en la microbiota intestinal son la causa directa del deterioro cognitivo y la progresión de la EA, o una consecuencia de otros factores asociados a la enfermedad, ya que gran parte de la evidencia se basa en modelos experimentales y observacionales.

Las composiciones de la microbiota intestinal en individuos sanos y aquellos con enfermedad de Alzheimer presentan diferencias, los estudios analizados evidencian que las personas con EA presentan alteraciones significativas en la composición de su microbiota intestinal. El ensayo clínico de Vogt et al. (2017) señala una menor diversidad microbiana en pacientes con EA, incluyendo una disminución de bacterias beneficiosas como *Firmicutes* y *Bifidobacterium*, y un aumento de *Bacteroidetes*. Se destaca en dicho estudio, su diseño riguroso con grupos controlados por edad y sexo, lo que permite un análisis comparativo más exacto. Este hallazgo está respaldado por Hernández (2023), quien destaca un predominio de bacterias proinflamatorias en la microbiota de pacientes con EA, lo que contribuye a la disfunción de barreras intestinales y hematoencefálicas. Aunque los estudios convergen en la existencia de alteraciones microbianas en pacientes con EA, persisten diferencias en la interpretación de los datos. Vogt et al. (2017) enfatizan la importancia de cambios específicos a nivel de género bacteriano, mientras que Hernández (2023) se enfoca más en las implicaciones funcionales de estas alteraciones, y el mismo se encuentra exento de datos experimentales originales, ya que se basa únicamente en revisión bibliográfica. Esta diversidad en los enfoques metodológicos y analíticos subraya la necesidad de estudios más estandarizados, consistentes y con menos variabilidad, que evalúen la microbiota intestinal de manera longitudinal que proporcionen una base más firme para interpretar relaciones causales o tendencias.

La suplementación con probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica emerge como una estrategia prometedora para mitigar el avance de la EA. Naomi et al. (2022) y Leblhuber et al. (2023) coinciden en que la administración de cepas probióticas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, puede mejorar la salud intestinal, reducir la inflamación y potencialmente influir en la función cognitiva. Estos hallazgos son respaldados por Akbari et al. (2016), quienes demostraron mejoras significativas en la función cognitiva tras 12 semanas de suplementación con una

leche probiótica. Sin embargo, estos efectos positivos parecen depender de factores como la composición de las formulaciones probióticas, la dosis administrada y la gravedad de la enfermedad, como lo destaca Agahi et al. (2018).

En cuanto a los prebióticos, Díaz y Cabodevilla (2023) resaltan que estos compuestos favorecen el crecimiento de bacterias beneficiosas, lo que modula el eje intestino-cerebro y disminuye la neuroinflamación. Lorenzo-Mora et al. (2023) y Shabbir et al. (2021) amplían este concepto al asociar el consumo de prebióticos y en particular la dieta mediterránea, con una reducción del riesgo de EA. En cuanto a las similitudes de estos estudios, todos reportaron mejoras en la salud intestinal o cognitiva tras la administración de probióticos, también se destaca la diversidad de enfoques terapéuticos, ya que todos utilizaron diferentes combinaciones bacterianas. En cuanto a las limitaciones de estos estudios, Naomi et al (2022) utilizó una estrategia de tratamiento en un corto periodo de tiempo (4 semanas), lo que dificulta evaluar impactos a largo plazo. Leblhuber et al (2023) incluyó un tamaño muestral reducido (18 pacientes) lo que limita la extrapolación de los resultados. Akbari et al (2016) reportó mejoras cognitivas tras la administración de probióticos, pero los efectos en otros biomarcadores clave fueron mínimos, lo que sugiere una eficacia limitada. Como debilidad común, se resalta la variabilidad en la composición de los probióticos, lo que dificulta la comparación de resultados entre estudios, y la falta de seguimientos a largo plazo, lo que dificulta generalizar los beneficios observados, por lo que subrayan la necesidad de investigaciones adicionales que se complementen y estandaricen, con el objetivo de lograr evidencias sólidas y generar estrategias confiables y beneficiosas para los pacientes con EA.

Como análisis final de los estudios expuestos, estos coinciden en destacar la importancia de la microbiota intestinal en la EA y señalan intervenciones terapéuticas prometedoras, como el uso de probióticos y prebióticos. Sin embargo, la mayoría presentan limitaciones importantes, como tamaños muestrales pequeños, formulaciones probióticas heterogéneas y escaso análisis sobre la dieta y la ingesta de prebióticos en pacientes con EA. Además, la corta duración de los estudios y la ausencia de análisis longitudinales, junto con la falta de estandarización metodológica, dificultan la reproducibilidad de los resultados y

limitan la solidez de las conclusiones. A pesar de ello, estos hallazgos refuerzan la necesidad de investigaciones futuras más rigurosas y aumentan las expectativas respecto al desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la microbiota intestinal y su modulación a partir del consumo de probióticos y prebióticos.

CAPÍTULO V

CONCLUSIÓN.

La revisión exhaustiva de la literatura científica proporciona una revisión integral de la relación existente entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la EA, y el potencial de los probióticos y prebióticos como una innovadora estrategia terapéutica para mitigar el curso de esta enfermedad. En relación a los objetivos de trabajo, las conclusiones son las siguientes:

- Relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de la EA: Los resultados de los estudios revisados confirman la interacción entre la microbiota intestinal y el SNC a través del eje MGB. Se han identificado múltiples factores y eventos fisiopatológicos que respaldan la conexión entre la microbiota intestinal y los procesos patológicos asociados con la EA. Esta información resulta crucial para desarrollar estrategias nutricionales más efectivas, enfocadas en la personalización de la dieta y el uso de estrategias basadas en la modulación de la microbiota intestinal, que puedan contribuir a mitigar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Diferencias entre la composición de la microbiota intestinal de individuos sanos e individuos con EA: La información recopilada evidencia una clara variación. Los pacientes con esta patología, observan una disminución de las especies bacterianas anti inflamatorias (*Bifidobacterium*) y un aumento de las especies bacterianas pro inflamatorias (*Bacteroidetes*), esta alteración en la composición microbiana ha demostrado influir en la progresión y el mantenimiento de la EA.

Esta evidencia sobre cómo las variaciones en la microbiota afectan el curso de la enfermedad, subraya la importancia del nutricionista en el abordaje

terapéutico de la EA, y permite al profesional diseñar intervenciones dietéticas personalizadas que ayuden a restablecer el equilibrio microbiano y, potencialmente, mitigar los efectos neurodegenerativos. Así, el nutricionista se convierte en una pieza clave para el manejo integral de la EA, ofreciendo estrategias basadas en evidencia científica para mejorar tanto la calidad de vida del paciente como su pronóstico a largo plazo.

- Utilización de probióticos y prebióticos como estrategia terapéutica para mitigar el avance de la EA: Se concluye que la incorporación de probióticos puede ser una estrategia efectiva, especialmente en los estadios tempranos de la enfermedad. Es fundamental destacar que los efectos beneficiosos de los probióticos parecen ser más pronunciados en estas fases iniciales, lo que resalta la importancia de un diagnóstico precoz y la derivación oportuna a un nutricionista para optimizar su eficacia. No obstante, aunque en los últimos años ha crecido el interés y la cantidad de estudios sobre el uso de probióticos en EA, sus mecanismos de acción y posibles beneficios, todavía es necesario profundizar en la estandarización de los protocolos de uso. Esto implica identificar las cepas probióticas más eficaces para el tratamiento de la EA, así como determinar la dosis óptima que garantice un efecto positivo. También es crucial establecer la frecuencia de administración, ya sea diaria o semanal, para mantener los beneficios. Además, se debe investigar el momento ideal para su ingesta, evaluando si es más efectivo tomarlos en ayunas, con las comidas o en momentos específicos del día. La forma en la que se ingieren también juega un papel importante, ya que los diferentes métodos de vehiculación, cómo en cápsulas, polvos, leches o yogures, pueden ofrecer distintos niveles de eficacia. Otro aspecto clave es la duración del tratamiento, ya que es necesario determinar por cuánto tiempo deben administrarse para obtener beneficios duraderos. Asimismo, es fundamental investigar las posibles interacciones con alimentos, suplementos o medicamentos que podrían influir en su efectividad. Finalmente, las condiciones de almacenamiento, como temperatura, luz y humedad, pueden afectar la viabilidad de las cepas probióticas, lo que a su vez puede impactar en los resultados terapéuticos. Por todo ello, ampliar los estudios sobre el uso

de probióticos como estrategia terapéutica para la EA es esencial para desarrollar productos comerciales y definir protocolos de tratamiento estandarizados y efectivos que los nutricionistas puedan emplear en el abordaje de estos pacientes.

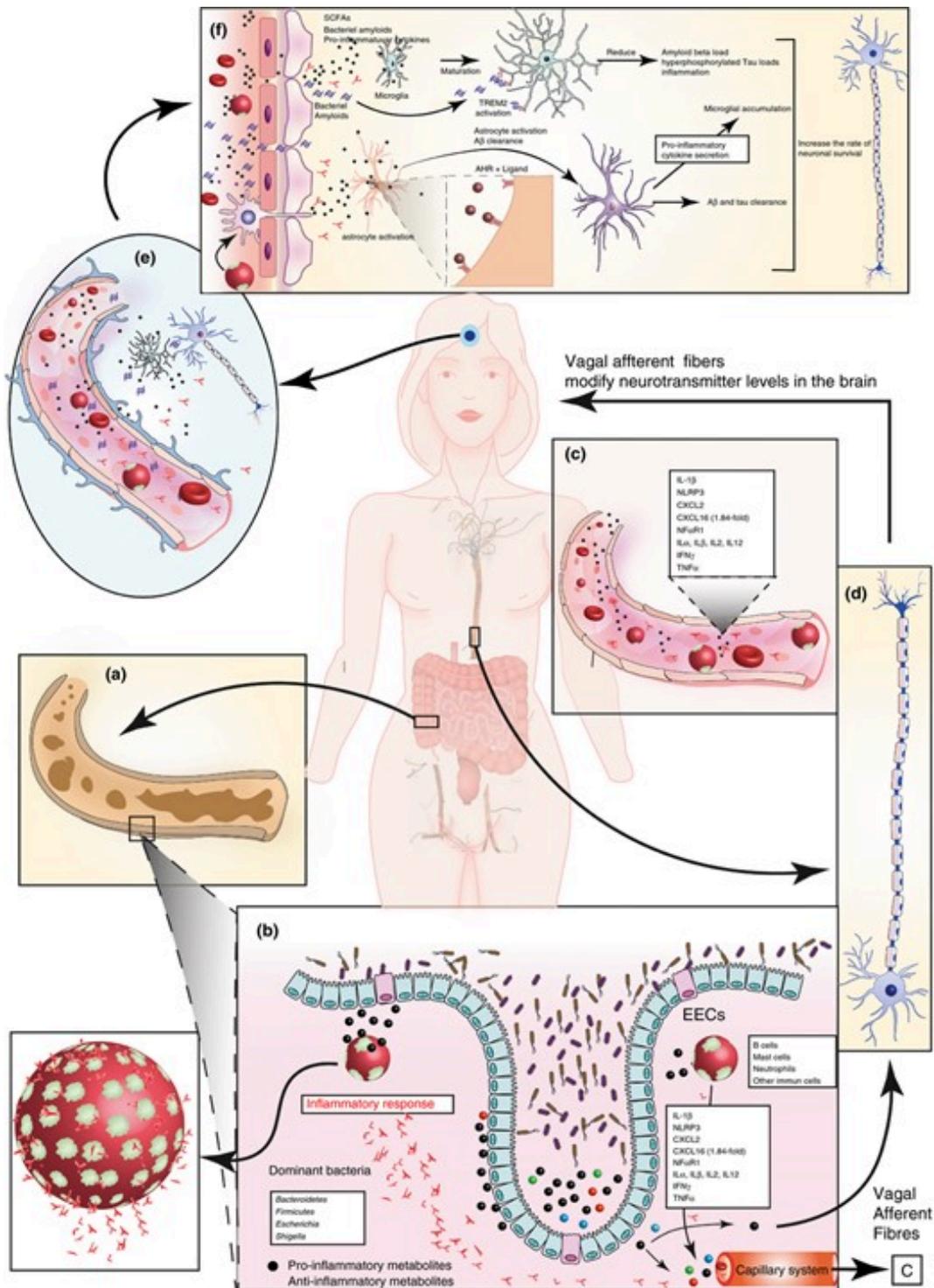
Los prebióticos por su parte, merecen ser más estudiados, ya que aunque existen investigaciones sobre la relación entre la dieta y el impacto de nutrientes específicos, como los hidratos de carbono complejos, ácidos grasos omega-3, proteínas de origen vegetal y diversas vitaminas, sobre la microbiota en el contexto de la EA, existe una notable carencia de estudios específicos que se centren en la incorporación de prebióticos en la EA. Es fundamental investigar qué tipos de prebióticos son más efectivos y en qué dosis, además de evaluar su acción tanto en combinación con probióticos como de manera independiente. Para los nutricionistas, determinar estos aspectos es esencial para poder aconsejar y adaptar una alimentación que proporcione una cantidad adecuada de prebióticos, o bien recomendar su suplementación de ser necesario. Esta sería una estrategia adicional que podría implementarse en el abordaje de pacientes con EA, buscando maximizar los beneficios terapéuticos de los probióticos en esta patología.

Esta información no solo proporciona herramientas valiosas a los licenciados en nutrición, permitiéndoles abordar de manera más efectiva y personalizada a los pacientes con EA, sino que también abre la puerta a la creación de productos innovadores en el campo de la nutrición y la suplementación

Como conclusión final, el rol del nutricionista en el manejo de la enfermedad de Alzheimer adquiere una relevancia cada vez mayor, y la evidencia actual sugiere que la incorporación de prebióticos y probióticos podría representar una estrategia innovadora y efectiva para mitigar el avance de la EA.

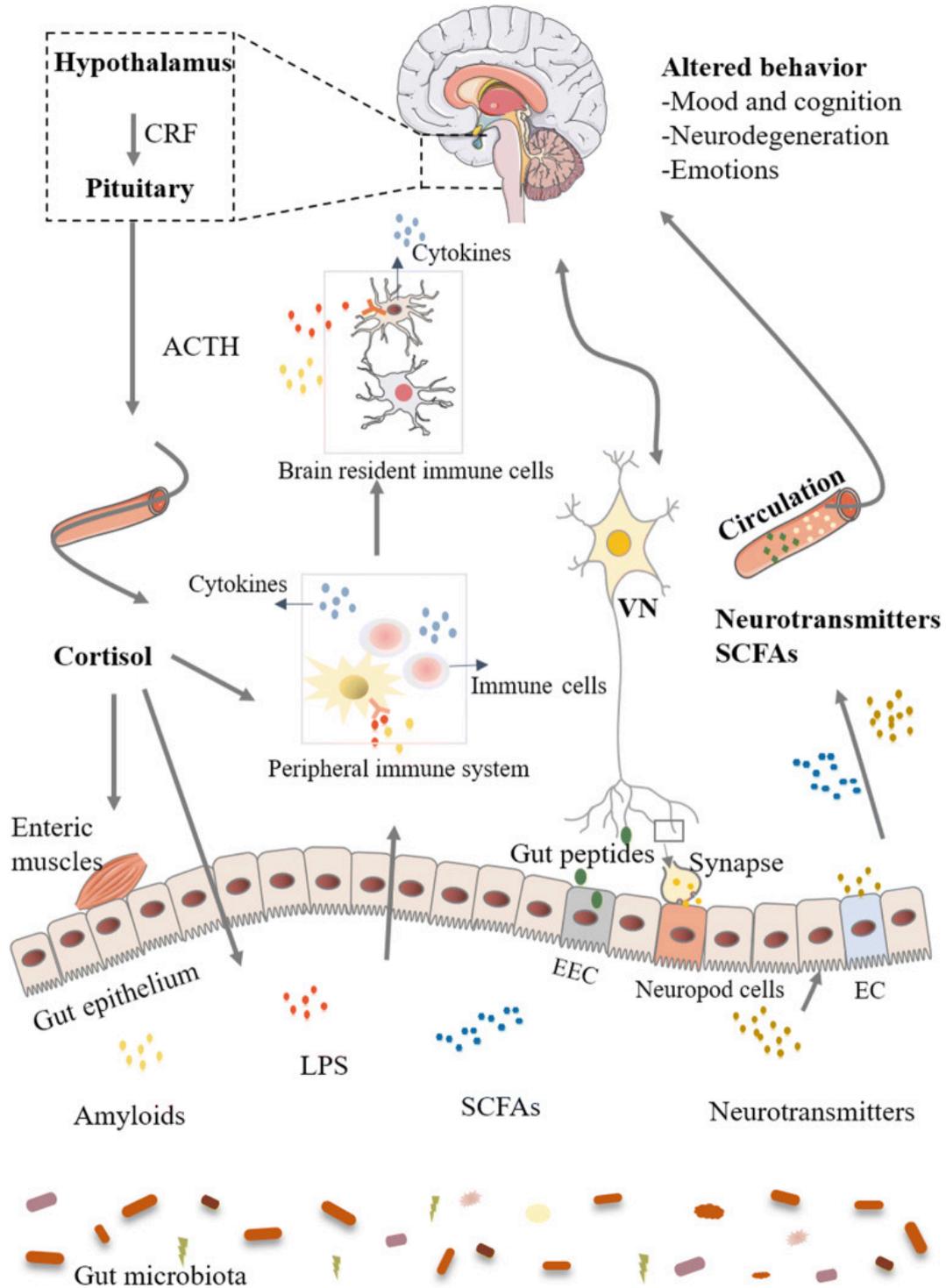
ANEXOS

ANEXO 1: Descripción general de las interacciones entre la microbiota intestinal y la patogenia de la enfermedad de Alzheimer



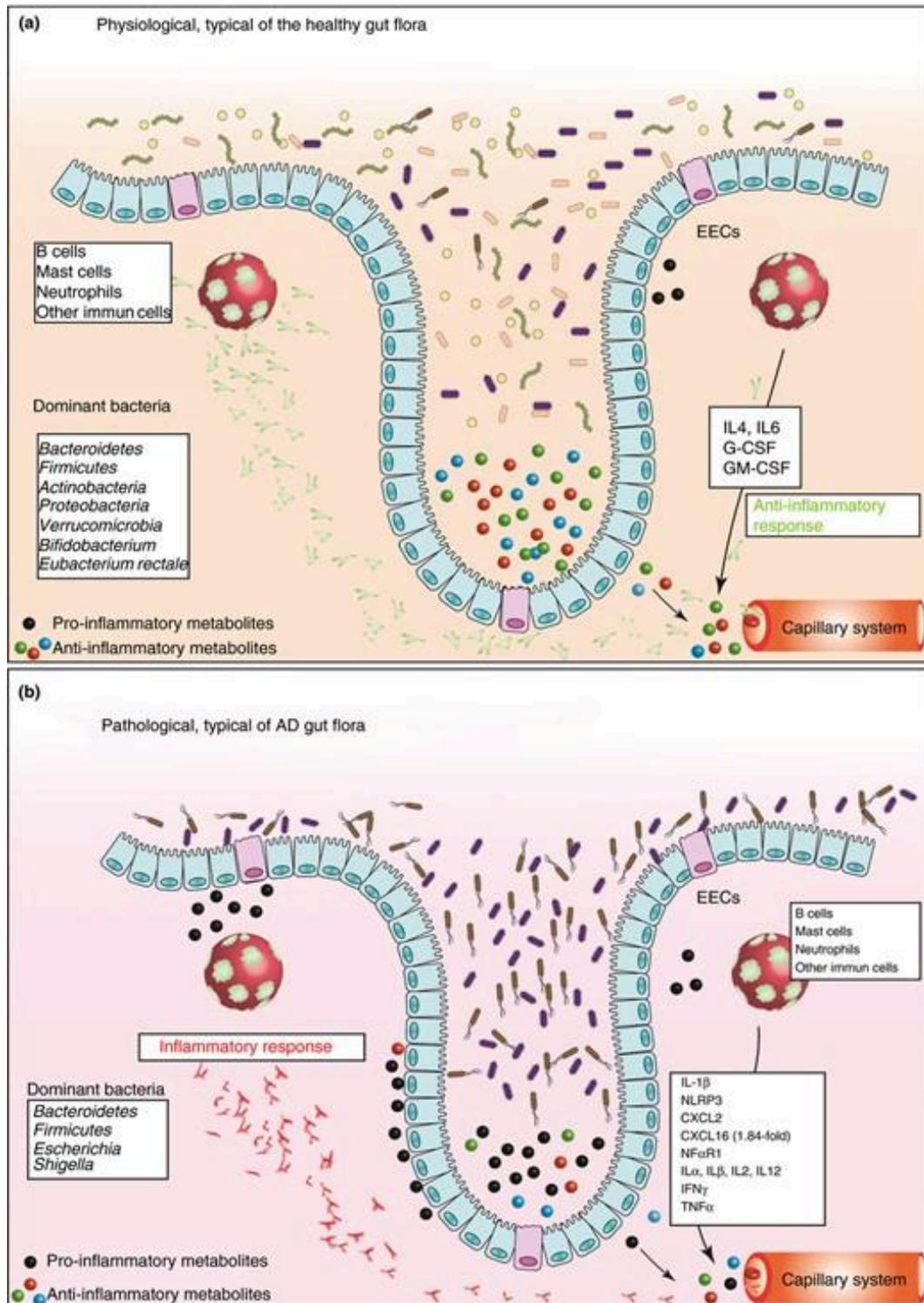
Fuente: Bostancikioğlu.(2019)

ANEXO 2: Comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro.



Fuente: Liu et al. 2020.

ANEXO 3: Diferencias entre la microbiota intestinal fisiológica y patológica.



Fuente: Bostanciklioğlu (2019).

BIBLIOGRAFÍA

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. (2021). Código Alimentario Argentino, Capítulo XVII. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/caa_cap_xvii_2021.pdf
2. Agahi, A., Hamidi, G. A., Daneshvar, R., Hamdieh, M., Soheili, M., Alinaghipour, A., Taba, S. M. E., & Salami, M. (2018). Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers In Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00662>
3. Akbari, E., Asemi, Z., Kakhaki, R. D., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
4. Alkasir, R., Li, J., Li, X., Jin, M., & Zhu, B. (2016). Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein & Cell*, 8(2), 90-102. <https://doi.org/10.1007/s13238-016-0338-6>
5. Alli, S. R., Gorbovskaya, I., Liu, J. C. W., Kolla, N. J., Brown, L., & Müller, D. J. (2022). The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(9), 4494. <https://doi.org/10.3390/ijms23094494>
6. Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal Of Neuroinflammation*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
7. Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021b). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PLoS ONE*, 16(2), e0247039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>
8. Bostanciklioğlu, M. (2019). The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal Of Applied Microbiology*, 127(4), 954-967. <https://doi.org/10.1111/jam.14264>

9. Boytar, A. N., Skinner, T. L., Wallen, R. E., Jenkins, D. G., & Nitert, M. D. (2023b). The Effect of Exercise Prescription on the Human Gut Microbiota and Comparison between Clinical and Apparently Healthy Populations: A Systematic Review. *Nutrients*, 15(6), 1534. <https://doi.org/10.3390/nu15061534>
10. Castellanos, N., Diez, G. G., Antúnez-Almagro, C., Bressa, C., Bailén, M., González-Soltero, R., Pérez, M., & Larrosa, M. (2020). Key Bacteria in the Gut Microbiota Network for the Transition between Sedentary and Active Lifestyle. *Microorganisms*, 8(5), 785. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050785>
11. De Psicobiología Universidad de Granada, D. (2023b, junio 1). El tratamiento con probióticos en la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática de estudios experimentales. Universidad de Granada. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/84004>
12. DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
13. Dhami, M., Raj, K., & Singh, S. (2023). Relevance of gut microbiota to Alzheimer's Disease (AD): Potential effects of probiotic in management of AD. *Aging And Health Research*, 3(1), 100128. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2023.100128>
14. Díaz, G. E. F., & Cabodevilla, R. C. V. (2023b, abril 6). Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer. *Feria Díaz | Correo Científico Médico*. <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4680/2264>
15. Fernández, L. C. M., & Hanna-Jairala, I. (2022). Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Revista De Gastroenterología Del Peru: Organo Oficial De La Sociedad De Gastroenterología Del Peru*, 42(2), 106–116. <https://doi.org/10.47892/rgp.2022.422.1438>
16. Friedland, R. P., & Chapman, M. R. (2017). The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLOS Pathogens*, 13(12), e1006654. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006654>

17. García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Nogueras-Fraguas, F., Coca, S., Guijarro, L. G., García-Honduvilla, N., Asúnsolo, A., Sanchez-Trujillo, L., Lahera, G., Bujan, J., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Álvarez-Mon, M. A., & Ortega, M. A. (2021). Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients*, 13(2), 699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
18. GBD 2016 Dementia Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(1), 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
19. Ghosh, T. S., Rampelli, S., Jeffery, I., Santoro, A., Neto, M., Capri, M., Giampieri, E., Jennings, A., Candela, M., Turroni, S., Zoetendal, E., Hermes, G., Elodie, C., Meunier, N., Brugère, C., Pujos-Guillot, E., Berendsen, A., De Groot, L., Feskens, E., . . . O'Toole, P. (2020). Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*, 69(7), 1218-1228. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319654>
20. Gómez-Eguílaz, M., Ramon-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de Neurología/Revista de Neurología Electrónica*, 68(03), 111. <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
21. Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(19), 11245. <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
22. Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y. et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration* 15, 40 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
23. Hernández Hernández, E. (2023). Revisión sistemática: papel de la microbiota intestinal sobre la enfermedad de Alzheimer en humanos. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla <https://hdl.handle.net/20.500.12371/19044>

24. Ho, L., Ono, K., Tsuji, M., Mazzola, P., Singh, R., & Pasinetti, G. M. (2017). Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, 18(1), 83-90. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1400909>
25. Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2016b). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China. Life Sciences/Science China. Life Sciences*, 59(10), 1006-1023. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9>
26. Jagust, W. (2018). Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 19(11), 687-700. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0067-3>
27. Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021b). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances In Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 2(1), 39-50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
28. Khangwal, I., & Shukla, P. (2019). Prospecting prebiotics, innovative evaluation methods, and their health applications: a review. *3 Biotech*, 9(5). <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1716-6>
29. Kowalski, K., & Mulak, A. (2019). Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *Journal Of Neurogastroenterology And Motility*, 25(1), 48-60. <https://doi.org/10.5056/jnm18087>
30. Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., & Gostner, J. M. (2018). Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia - An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research*, 15(12), 1106-1113. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834>
31. Leeming, E. R., Johnson, A. J., Spector, T. D., & Roy, C. I. L. (2019). Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. *Nutrients*, 11(12), 2862. <https://doi.org/10.3390/nu11122862>
32. Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., & Zhang, H. (2020b). Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and

- Treatment. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 5026-5043.
<https://doi.org/10.1007/s12035-020-02073-3>
33. Lorenzo-Mora, A. M., Del Carmen Lozano-Estevan, M., Ghazi, Y., & González-Rodríguez, L. G. (2023b). Alzheimer's disease. Current evidence on the preventive role of nutrition. *Nutrición Hospitalaria*.
<https://doi.org/10.20960/nh.04954>
34. Madueño, F. J. T. (2023). Nutrition and microbiota. *Nutrición Hospitalaria*.
<https://doi.org/10.20960/nh.04946>
35. Muralidharan, J., Moreno-Indias, I., Bulló, M., Lopez, J. V., Corella, D., Castañer, O., Vidal, J., Atzeni, A., Fernandez-García, J. C., Torres-Collado, L., Fernández-Carrión, R., Fito, M., Olbeyra, R., Gomez-Perez, A. M., Galiè, S., Bernal-López, M. R., Martínez-Gonzalez, M. A., Salas-Salvadó, J., & Tinahones, F. J. (2021). Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 114(3), 1148-1158.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab150>
36. Naomi, R., Embong, H., Othman, F., Ghazi, H. F., Maruthey, N., & Bahari, H. (2021). Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(1), 20. <https://doi.org/10.3390/nu14010020>
37. Pistollato, F., Cano, S. S., Elio, I., Vergara, M. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624-634.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023>
38. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
39. Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020b). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and

- Pathology. *Frontiers In Immunology*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>
40. Sasso, J. M., Ammar, R. M., Tenchov, R., Lemmel, S., Kelber, O., Grieswelle, M., & Zhou, Q. A. (2023). Gut Microbiome–Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. *ACS Chemical Neuroscience*, 14(10), 1717-1763.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.3c00127>
41. Shabbir, U., Arshad, M. S., Sameen, A., & Oh, D. (2021). Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer’s Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*, 13(2), 690. <https://doi.org/10.3390/nu13020690>
42. Tönnies, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer’s Disease. *Journal Of Alzheimer’s Disease*, 57(4), 1105-1121.
<https://doi.org/10.3233/jad-161088>
43. Vergara, D. M., & Sánchez, M. E. G. (2017). Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutrición Hospitalaria*, 34(4).
<https://doi.org/10.20960/nh.1573>
44. Vogt, N., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
45. Wang, H., Lee, I., Braun, C., & Enck, P. (2016). Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *Journal Of Neurogastroenterology And Motility*, 22(4), 589-605.
<https://doi.org/10.5056/jnm16018>
46. Wong, C. B., Kobayashi, Y., & Xiao, J. (2018). Probiotics for Preventing Cognitive Impairment in Alzheimer’s Disease. En *IntechOpen eBooks*.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.79088>
47. Zenaro, E., Piacentino, G., & Constantin, G. (2017). The blood-brain barrier in Alzheimer’s disease. *Neurobiology Of Disease*, 107, 41-56.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.007>
48. Zhao, Y., Jaber, V., & Lukiw, W. J. (2017). Secretory Products of the Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer’s Disease (AD):

Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in AD Hippocampus. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*, 7.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00318>