

Disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer

Intestinal dysbiosis in Alzheimer disease

Gisela Eduarda Feria Díaz ^{1*} 

Regla Cristina Valdés Cabodevilla ¹ 

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: gferiadiaz@gmail.com

Recibido: 14/11/2022.

Aprobado: 15/03/2023.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que constituye la principal causa de demencia mundial. En esta revisión bibliográfica realizada 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; se localizaron artículos en inglés y español, a texto completo. Aunque la patogenia de la enfermedad de Alzheimer no se conoce bien, se plantea la implicación de la alteración de la microbiota intestinal o disbiosis a través de mecanismos metabólicos, hormonales y neurales. Estos mecanismos que componen una compleja red de interrelaciones en el eje microbiota-intestino-cerebro representan una potencial diana terapéutica para la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Dentro de las estrategias no farmacológicas se reconocen las dietas saludables ricas en vegetales, los probióticos, prebióticos y trasplante microbiano fecal. Las estrategias terapéuticas con medicamentos incluyen inhibidores de neurotransmisores, algunos antibióticos, GV-971 y ácidos grasos omega-3.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, microbiota intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, disbiosis intestinal, neuroinflamación, estrés oxidativo

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that is the leading cause of dementia worldwide. In this literature review conducted in Google Scholar, PubMed/Medline and SciELO with the descriptors Alzheimer's disease, intestinal microbiota, microbiota-gut-brain axis, intestinal dysbiosis, neuroinflammation and oxidative stress; full-text articles were located in English and Spanish. Although the pathogenesis of Alzheimer's disease is not well understood, the implication of the alteration of the intestinal microbiota or dysbiosis through metabolic, hormonal, and neural mechanisms is considered. These mechanisms, which make up a complex network of interrelationships in the microbiota-intestinal-brain axis, represent a potential therapeutic target for the prevention and treatment of the disease. Non-pharmacological strategies include healthy diets rich in vegetables, probiotics, prebiotics and fecal microbial transplantation. Drug therapeutic strategies include neurotransmitter inhibitors, some antibiotics, GV-971 and omega-3 fatty acids.

Keywords: Alzheimer's disease, intestinal microbiota, microbiota-gut-brain axis, gut dysbiosis, neuroinflammation, oxidative stress

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo irreversible asociado con deterioro de la cognición.^(1,2,3,4) Representa el 60-80% de los casos mundiales de demencia y es la sexta causa principal de muerte en los Estados Unidos.^(5,6,7) Su incidencia se duplica cada 5 años a partir de los 65 años.⁽⁸⁾ Actualmente no existen tratamientos efectivos para la EA, lo que resulta en costos socioeconómicos cada vez mayores.⁽⁹⁾

La EA se caracteriza por la pérdida neuronal y la presencia de placas neuríticas seniles que contienen proteínas β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada.^(8,10,11)

Las placas amiloides son acumulaciones extracelulares de $A\beta$ anormalmente plegadas con 40 o 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$), dos subproductos del metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP).⁽¹²⁾ Los ovillos neurofibrilares se componen principalmente de filamentos helicoidales emparejados que consisten en tau hiperfosforilada, una proteína que estabiliza los microtúbulos.^(7,12,13)

Las placas y acumulaciones más pequeñas de $A\beta$ llamados oligómeros pueden contribuir a la neurodegeneración al interferir con la comunicación sináptica.⁽⁷⁾ Los enredos de tau bloquean el transporte de moléculas esenciales dentro de las neuronas. Aunque la secuencia de eventos no está esclarecida, la $A\beta$ puede acumularse antes que la tau anormal, y el aumento de la acumulación de $A\beta$ se asocia con aumentos posteriores de tau.

Otros cambios cerebrales incluyen inflamación y atrofia.⁽⁷⁾ Las proteínas tóxicas $A\beta$ y tau parecen activar las células del sistema inmunitario en el cerebro (microglía). La inflamación crónica aparece cuando la microglía no puede eliminar todo lo eliminable. La función cerebral normal se ve comprometida aún más en la EA por la disminución de la capacidad del cerebro para metabolizar la glucosa, su principal combustible.⁽⁷⁾

Se desconoce la causa de EA, pero el inicio de la enfermedad ocurre de diez a veinte años antes de los síntomas clínicos e incluye varios factores como hábitos de estilo de vida como dieta, ejercicio, antecedentes educativos, cognición, envejecimiento, inmunosenescencia, infecciones crónicas, inflamación crónica, infecciones latentes, problemas para dormir y otros.^(2,11,14,15)

Desde que fue propuesta por Hardy y Higgins en 1992, la hipótesis de la cascada amiloide ha sido la teoría dominante de la patogénesis de la EA que sostiene que la acumulación de péptidos A β derivados de la APP es el evento inicial de la patogénesis de la EA.⁽¹⁶⁾ Esta hipótesis evolucionó desde una cascada lineal centrada en las neuronas, que postula que A β da como resultado tau hiperfosforilada y neurodegeneración, hasta un modelo más complejo.⁽¹⁷⁾ Además, la disfunción mitocondrial, la resistencia a la insulina (RI) y la hipoperfusión cerebral pueden mediar la patogenia de la EA.⁽¹⁸⁾ También, la disbiosis induce inflamación en la obesidad, la diabetes mellitus y la EA.^(1,19)

Sin embargo, las hipótesis actuales no pueden explicar la etiología y los mecanismos fisiopatológicos precisos de la EA.^(16,17) En los últimos años, el eje microbiota-intestino-cerebro se ha convertido en un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central (SNC).^(20,21,22,23)

En particular, el eje microbiota-intestino-cerebro es un sistema de comunicación bidireccional de vías neurales, inmunitarias, endocrinas y metabólicas.^(1,24,25,26) Los estudios en animales libres de gérmenes y en animales expuestos a infecciones microbianas patógenas, antibióticos, probióticos o trasplante de microbiota fecal (FMT), sugieren un papel de la microbiota intestinal (MI) en la patogénesis de la EA.^(22,24,27) Además, las bacterias secretan grandes cantidades de amiloides y lipopolisacáridos, que contribuyen al control de la síntesis de citocinas proinflamatorias asociadas con la EA.⁽¹⁾

Dado que el envejecimiento junto con una dieta deficiente y la respuesta inflamatoria derivada del intestino debido a la disbiosis contribuyen a la patogenia de la EA, la modificación de la composición MI mediante la ingesta de alimentos puede actuar como una opción preventiva/terapéutica para la EA.^(24,28) Comprender la relación entre la MI y el SNC ayudará a identificar nuevas estrategias para el tratamiento de la EA.^(2,21,24,26,27)

En esta revisión bibliográfica se describirán los principales mecanismos involucrados entre la disbiosis intestinal y la EA, y al final la aplicación terapéutica de estos conocimientos.

Método

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.

Se localizaron artículos en inglés y español disponibles a texto completo en revistas arbitradas por pares con ISSN y páginas web de organizaciones internacionales reconocidas.

El período de revisión comprendió dos meses, cada autor revisó independientemente la bibliografía y al final por mayoría simple se seleccionaron las referencias acotadas.

Desarrollo

Patogenia de la enfermedad de Alzheimer

El mecanismo molecular clave de la etiopatogenia de la EA aún no está claro, aunque intervienen factores genéticos y ambientales.⁽¹¹⁾

Hay dos características neuropatológicas principales de esta enfermedad en el cerebro: placas seniles extracelulares compuestas por depósitos de péptidos A β y ovillos neurofibrilares intraneuronales formados por proteína tau hiperfosforilada.⁽¹³⁾ Se han propuesto tres hipótesis principales (es decir, cascada amiloide, proteína tau y neuroinflamación).⁽²⁹⁾

La teoría principal patogénica, la hipótesis de la cascada amiloide está respaldada por la presencia de placas seniles por el depósito extracelular de A β neurítica.⁽²⁹⁾ Los péptidos A β se producen por escisión de APP por las secretasas β y γ ; la producción de A β es impedida por la actividad de la α -secretasa.⁽²⁹⁾ En los cerebros de estos pacientes, los péptidos A β se organizan en conformaciones β (oligómeros, protofibrillas y fibrillas de orden superior).

La hipótesis de la hiperfosforilación de tau puede ser un factor determinante en la neurodegeneración de la EA.⁽²⁹⁾ Tau es una proteína asociada a microtúbulos que promueve la agregación de tubulina en los microtúbulos, estabiliza el citoesqueleto y asegura el transporte axonal y la función sináptica.^(13,29) La hiperfosforilación de tau contribuye al desmontaje de los microtúbulos, lo que conduce al deterioro de las estructuras neuronales y sinápticas.

La hipótesis de la neuroinflamación de la EA se centra en la respuesta inmunitaria provocada por la unión de proteínas mal plegadas y agregadas a receptores de reconocimiento de

Microbiota intestinal humana

La MI comprende especies de microorganismos que residen en el ecosistema gastrointestinal sano; estos microorganismos participan en procesos intestinales, como la fermentación de carbohidratos, la síntesis de vitaminas (en particular, vitamina B y K), y el metabolismo de xenobióticos, además de actuar como una barrera contra las enfermedades.^(1,15,31)

Entre la variedad de microorganismos de la MI están bacterias, virus, arqueas, microbios eucariotas y bacteriófagos.^(3,10,31) La MI consta de más de 100 billones de microorganismos, y más de 1000 especies microbianas, que es más de 100 veces el número de células del cuerpo humano.^(3,10,19,29,32)

Las bacterias constituyen la mayor proporción de microbios en el intestino humano, especialmente Firmicutes (51%) y Bacteroidetes (48%).^(10,29,31) Los firmicutes incluyen especies tanto grampositivas como gramnegativas, como las que pertenecen al género *Lactobacillus*, *Eubacterium*, y *Clostridium*.⁽³¹⁾ Bacteroidetes forman parte de bacterias gramnegativas del género *Bacteroides* y *Prevotella*.⁽³¹⁾ Un metanálisis encontró una disminución en la diversidad de la MI en pacientes con EA en comparación con los controles sanos.⁽³³⁾

La colonización gastrointestinal por la MI comienza al nacer cuando el bebé se expone a la microbiota materna y a factores ambientales durante el nacimiento.⁽¹⁶⁾ Es importante destacar que la MI de los bebés nacidos por vía vaginal se parece mucho a las composiciones microbianas de la vagina de las madres, mientras que los recién nacidos que nacen por cesárea están enriquecidos con microbios que se encuentran en la piel humana y en el entorno.⁽¹⁶⁾

La composición de la MI exhibe variabilidad y heterogeneidad interindividual que puede explicarse por influencia de factores extrínsecos, como la dieta, los antibióticos, el estilo de vida y la enfermedad, como intrínsecos, la genética.⁽³²⁾ La diversidad de la microbiota sufre cambios dinámicos, como demuestra el hecho de que el número de especies de la MI disminuyen con la edad.

El eje microbiota-intestino-cerebro

El sistema nervioso y el tracto gastrointestinal se comunican a través de una red bidireccional de vías de señalización denominada eje intestino-cerebro o microbiota-intestino-cerebro, que consta de múltiples conexiones, incluido el nervio vago, el sistema inmunitario, hormonas y sustancias químicas bacterianas que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE).^(3,12,14,19,25,34)

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.^(5,19,20,32,35)

El nervio vago sirve como enlace entre el intestino y la médula espinal (sistema nervioso autónomo).^(12,30) De esta manera, los núcleos del tronco encefálico pueden controlar muchas funciones intestinales y enviar señales a otras regiones del cerebro, como la corteza. Además, el sistema nervioso entérico intercambia señales con el sistema nervioso central a través de las bacterias intestinales y la sangre.^(12,14)

La mucosa intestinal y las barreras hematoencefálicas permiten el paso de moléculas inmunitarias y endocrinas, como citocinas y hormonas, con influencia en las funciones intestinales y cerebrales.⁽¹²⁾ Curiosamente, en ratones libres de gérmenes las bacterias intestinales influyen en la maduración del sistema inmunitario, endocrino y nervioso.

Los mecanismos involucrados pueden ser:^(6,12,14,19,20)

- Regulación de la actividad inmunitaria y la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1 β , IL-6 e IL-17A) o citocinas antiinflamatorias (p. ej: IL-4 e IL-10) que pueden estimular el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y la liberación de hormonas o impactar directamente en la actividad inmunitaria del SNC.
- Producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA), aminoácidos de cadena ramificada y peptidoglicanos.
- Producción de neurotransmisores (p.ej., acetilcolina, ácido gamma aminobutírico-GABA, dopamina, y serotonina) que pueden atravesar la BHE.
- Modulación del metabolismo del triptófano y metabolitos, serotonina, ácido quinurénico y ácido quinolínico.
- Afectación del nervio vago y el sistema nervioso entérico.
- Impactando las células enterocromafines por SCFA e indol.

Ácidos grasos de cadena corta

El huésped y su MI producen los SCFA. Los SCFA, que consisten principalmente en acetato, propionato y butirato, son mediadores activos de la comunicación intestino-cerebro y pueden servir como objetivos terapéuticos potenciales para los trastornos neurodegenerativos.^(10,35)

Los SCFA están involucrados en la neurotransmisión, ya que modulan la síntesis de varios neurotransmisores que regulan el comportamiento y la cognición.⁽¹⁹⁾ En particular, tanto el ácido butírico como el propiónico mejoran la expresión de tirosina y triptófano hidroxilasas, enzimas involucradas en la síntesis de dopamina, noradrenalina y serotonina.⁽¹⁹⁾

Los SCFA producen alteraciones en la producción de neurotransmisores, la función mitocondrial, la activación inmunitaria, el metabolismo y la expresión génica.⁽³⁵⁾ De manera destacada, los SCFA se acumulan dentro de las células, con inducción de la acidificación intracelular. La acidificación modifica la señalización del calcio, la liberación de neurotransmisores e inhibe las uniones comunicantes, modificando potencialmente la comunicación neuronal.⁽³⁵⁾

Regulación endocrina

El HPA es el principal regulador de la respuesta al estrés.^(16,30) En un estudio pionero que relacionó la MI con el eje HPA, la hormona adrenocorticotrópica plasmática y/o la elevación de la corticosterona en respuesta al estrés por inmovilización fueron más notables en ratones GF adultos que en ratones libres de patógenos específicos (SPF) (con una composición normal de microbiota).⁽¹⁶⁾

Un eje HPA activado por estrés da como resultado la elevación de los niveles de glucocorticoides (GC) (cortisol en humanos y corticosterona en roedores).⁽³⁰⁾ La hormona liberadora de corticotrofina estimula la ACTH, que a su vez aumenta la producción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal. La hormona glucocorticoide ejerce una retroalimentación negativa sobre el eje HPA.

En situaciones estresantes, la secreción de cortisol aumenta hasta alcanzar una concentración crítica en la sangre, lo que inhibe la liberación de CRF y ACTH por el hipotálamo y la glándula suprarrenal, respectivamente, estableciendo un ciclo de retroalimentación negativa que permite la recuperación de la homeostasis.⁽³⁰⁾

Inmunomodulación

La mayor cantidad de células inmunitarias, como células B, células T, macrófagos y células dendríticas, se encuentra en el intestino con > 70% de las células inmunitarias.⁽³⁶⁾ La MI puede afectar el desarrollo de estructuras linfoides organizadas y la activación de los sistemas inmunitarios.^(16,36) Además, la producción de ciertos metabolitos por la microbiota está relacionada con la maduración y funcionamiento de la microglía.^(28,36)

Los microbios pueden ingresar al cerebro o reactivar periódicamente microbios de una infección latente del tejido cerebral, cambiando a una inflamación crónica con sobreproducción de A β y depósito en forma de placas seniles.⁽³⁶⁾ Tanto los microbios como sus productos amiloide y liposacáridos (LPS) pueden infiltrarse en el cerebro e iniciar la neuroinflamación.

Por lo tanto, la disbiosis no solo afecta los intestinos, por ejemplo, por una menor formación de SCFA y la producción de vitaminas, sino que también interviene en el equilibrio entre la microbiota y las células inmunitarias.⁽³⁶⁾

Se sugiere que la neuroinflamación con sus componentes inmunes es causa de la agregación de A β , la hiperfosforilación de tau y, finalmente, la muerte neuronal.⁽³⁶⁾ Las citocinas proinflamatorias, inicialmente beneficiosas, causan una neurodegeneración progresiva. Por lo tanto, las reacciones inflamatorias podrían ser beneficiosas, denominadas euflamación o perjudiciales para el cerebro según el grado y la etapa de activación.^(20,36)

Eje microbiota-intestino-cerebro y acumulación de A β

La disbiosis intestinal se caracteriza por un aumento en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, lo que causa acumulación intestinal de APP desde las primeras etapas de la EA.⁽¹⁶⁾ Los cambios en la composición de la MI en ratones APP/PS1 se relacionaron con un aumento en los niveles de A β en el SNC y con problemas de aprendizaje y memoria.⁽¹⁶⁾

Además, la acumulación aberrante de A β en las neuronas mientéricas y la activación de la inmunidad innata intestinal aparecen antes del inicio de la neuroinflamación en ratones con EA.

Del mismo modo, la disfunción de la barrera epitelial y el depósito de A β en el intestino ocurren antes del depósito cerebral de A β en ratones transgénicos de EA.⁽¹⁶⁾ Los depósitos de A β también se observan en intestino de autopsias de pacientes con EA. Por lo tanto, surgió

una hipótesis que asumía que la acumulación de A β intestinal precede a la del cerebro, aunque no se ha establecido una relación causal, por lo que se necesitan más investigaciones. Otro posible mecanismo está relacionado con la liberación de metabolitos bacterianos por parte de la MI.⁽¹⁶⁾ El aumento de los ácidos biliares circulantes producidos por bacterias aumenta la permeabilidad de la BHE, lo que permite que estos ácidos y el colesterol periférico lleguen al SNC.⁽¹⁶⁾ El aumento de colesterol cerebral conduce a la unión directa a APP y, por lo tanto, facilita la inserción de APP en las membranas donde ocurre la formación de A β , lo que promueve la síntesis de A β .

Desde esta perspectiva, los ácidos biliares perturban las vías de eliminación del colesterol, provocan la acumulación de colesterol y aumentan aún más la producción de A β .⁽¹⁶⁾ Cabe destacar la contribución de los amiloides bacterianos a la acumulación de A β . A través del mimetismo molecular, los amiloides bacterianos actúan como proteínas priónicas para agregar amiloides del huésped.

La microglía es crucial para la captación de especies de A β solubles y la fagocitosis de depósitos de A β fibrilares insolubles.⁽¹⁶⁾ La microglía activada alrededor de los depósitos de amiloide constituye una barrera que compacta los amiloides, minimiza el daño a los neutrófilos y disminuye la incorporación de nuevos A β neurotóxicos en las placas existentes.

Microbiota y neuroinflamación

El término “neuroinflamación” se refiere a que las neuronas liberan sustancias que sustentan el proceso inflamatorio y la respuesta inmune.^(12,37,38) En condiciones normales, esta respuesta inmunitaria de la microglía finaliza con la eliminación de patógenos, células muertas u otros desechos celulares y la restauración del tejido.^(12,39) Sin embargo, bajo ciertas condiciones patológicas en las que persiste el insulto o la respuesta inmune está alterada o comprometida, un proceso de inflamación crónica es perjudicial para las neuronas.⁽¹²⁾

Además, el propio A β parece tener una actividad antimicrobiana, lo que sugiere que los procesos neuroinflamatorios pueden ser la causa y no la consecuencia de la EA.⁽¹²⁾

No obstante, aún no está claro si la inflamación es el evento principal, ya que el depósito de A β puede preceder a la microgliosis. Algunos sugieren que existe un círculo vicioso entre la acumulación de A β y la activación de la microglía en el cerebro de estos pacientes.

La MI también produce LPS generados por bacterias Gram negativas.⁽¹²⁾ La exposición sistémica repetida a LPS en ratones indujo cebado microglial y producción prolongada de citocinas.⁽³⁷⁾ La inyección intracerebral posterior de LPS en ratones previamente infectados resultó en una respuesta inflamatoria exagerada.⁽³⁷⁾ También se sabe que el LPS es capaz de inducir una conformación de lámina plegada β más patógena de los priones amiloides.

El tejido linfoide intestinal contiene entre el 70 y el 80% del sistema inmunitario.⁽¹⁶⁾ Los LPS, pueden unirse a varios receptores en macrófagos y células dendríticas en el intestino, lo que da como resultado la producción de mediadores inflamatorios como las citocinas proinflamatorias. Una barrera epitelial intestinal más permeable permite que estos mediadores inflamatorios ingresen al sistema circulatorio y causen inflamación sistémica.

La respuesta inflamatoria sistémica resultante de la disbiosis intestinal ejerce una influencia sobre la microglía para exacerbar aún más la neuroinflamación, lo que a su vez predispone o acelera la progresión de la EA.^(16,39) De manera similar, la MI también puede estar involucrada en un nexo potencial entre el estrés psicológico crónico, la inflamación y la EA.⁽¹⁶⁾

La liberación constante de citocinas por parte de la microglía y los astrocitos parece deberse al depósito continuo del péptido $A\beta$ en el espacio extracelular.⁽¹²⁾ De acuerdo con la hipótesis de la cascada amiloide, estos depósitos conducen a la disfunción sináptica y a los síntomas demenciales de la EA. No obstante, esta hipótesis ha sido cuestionada por los repetidos fracasos de los ensayos clínicos con fármacos dirigidos a $A\beta$.

Los SCFA bacterianos son mediadores clave en la interacción microbiota-microglía.⁽⁵⁾ La administración oral de SCFA durante 4 semanas restauró muchas facetas de la morfología microglial inmadura de los ratones libres de gérmenes. Es crucial enfatizar que la interacción entre la MI y la microglía es dinámica, ya que muchos de los defectos observados en la microglía de los ratones libres de gérmenes podrían restaurarse parcialmente mediante la recolonización con MI convencional o suplementos de SCFA.

Microbiota y estrés oxidativo

Entre las diversas funciones de la MI, la regulación del estrés oxidativo es probablemente la más fascinante.⁽¹⁹⁾ El estrés oxidativo juega un papel importante en la patología de la EA.⁽⁶⁾ El tubo digestivo es rico en fuentes de óxido nítrico (NO), como los tejidos intestinales (es decir, mastocitos, músculo liso y plexo neural), leucocitos y anaerobios comensales.⁽¹⁹⁾

La ingesta elevada de nitratos aumenta la concentración de NO. De hecho, los lactobacilos intestinales y las bifidobacterias son capaces de convertir el nitrato y el nitrito en NO y aumentan la liberación de NO por las células epiteliales del huésped.^(6,19) Además, los estreptomicetos y los bacilos intestinales producen NO a través de su NO sintetasa a partir de la L-arginina.

El NO es el principal neurotransmisor del sistema nervioso entérico y es liberado por la activación de los receptores NMDA por el glutamato.⁽¹⁹⁾ Si bien las concentraciones normales de NO ejercen una función neuroprotectora, su producción excesiva es nociva y se asocia con neuroinflamación y trastornos neurodegenerativos.

Una producción aberrante de NO conduce a efectos perjudiciales debido a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), como aniones superóxido y peróxido de hidrógeno, radicales altamente reactivos que son responsables de daños de moléculas como proteínas, enzimas y ADN.^(9,19)

El sitio principal de producción de ROS es la mitocondria, el principal centro de generación de trifosfato de adenosina (ATP).^(9,19) Se ha subrayado la existencia de una interacción entre el huésped y la microbiota mediada por las mitocondrias.⁽¹⁹⁾ Los metabolitos de la MI, en particular los SCFA, influyen en la función mitocondrial reduciendo la producción de ROS.

El estrés oxidativo aumenta la deposición de A β y A β desencadena reacciones oxidativas mediante la inflamación mediada por células T.⁽⁶⁾ Además, bacterias patógenas como *Salmonella* y *E. coli* degradan los aminoácidos azufrados, lo que conduce a la producción intestinal de sulfuro de hidrógeno, a la disminución del consumo de oxígeno mitocondrial y a la sobreexpresión de genes proinflamatorios como la IL-6.⁽⁶⁾

El hidrógeno es un gas difusible producido principalmente por cocos anaerobios, cepas del género *Clostridium* y de la familia *Enterobacteriaceae*.⁽⁶⁾ Debido a sus propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias y antioxidantes, se considera un gas terapéutico y se observa una disponibilidad reducida de hidrógeno en enfermedades neurodegenerativas. La disbiosis intestinal puede conducir a una producción reducida de hidrógeno y limitar el suministro de gas a las neuronas en el SNC.⁽⁶⁾

Por el contrario, la acumulación de hidrógeno en el tracto gastrointestinal tiene un efecto inhibitor sobre la fermentación de polisacáridos, lo que resulta en una reducción de sus productos, incluidos los SCFA.⁽⁶⁾ Estos hallazgos sugieren que la relación simbiótica entre las bacterias productoras de hidrógeno y los microbios hidrogenotróficos, como *Methanobrevibacter smithii*, es esencial para el estado redox.

Si bien las células de la inmunidad innata producen grandes cantidades de ROS en el SNC, no está claro si la neuroinflamación induce estrés oxidativo o si los niveles elevados de ROS causan la neuroinflamación, especialmente en adultos mayores.⁽⁹⁾

Estrategias terapéuticas potenciales

Una mejor comprensión del papel de la MI en la patogenia de la EA y la estrecha asociación entre la disbiosis intestinal, el aumento de la permeabilidad intestinal y la disfunción neurológica crea oportunidades para posibles intervenciones terapéuticas.^(28,37,38)

Dieta saludable

Los patrones dietéticos influyen en la composición y abundancia de las bacterias intestinales y en mantener la homeostasis del huésped.⁽³⁷⁾ La dieta mediterránea, que incluye un alto consumo de frutas, verduras, legumbres y cereales, aceite de oliva y pescado, se describe como un patrón dietético saludable.^(16,28)

La dieta mediterránea retrasa la progresión de la EA y confiere protección de 1,5 a 3,5 años contra la EA por sus efectos antiinflamatorios que a menudo se relacionan con un aumento de *Bacteroides* y *Clostridium* phyla y una disminución de proteobacterias y *Bacillaceae*.⁽²⁸⁾

Una dieta saludable caracterizada por un alto consumo de alimentos vegetales, probióticos, antioxidantes, soja, nueces y ácidos grasos omega-3, así como un bajo consumo de grasas saturadas, proteínas de origen animal y azúcares refinados, inhibe la respuesta inflamatoria, reduce la RI y la probabilidad de EA.^(14,37)

Los flavonoides, subclase de polifenoles, probablemente combaten la disfunción neuronal y la toxicidad A β .⁽⁵⁾ Los flavonoides no absorbibles son degradados por la MI en metabolitos como ácidos fenólicos que inhiben el crecimiento de *Ruminococcus gauvreauii*, *Bacteroides galacturonicus* y *Lactobacillus* sp. y los presentes en las bayas también muestran acciones inhibitoras contra diversos microorganismos.⁽⁵⁾

Probióticos

Los probióticos son bacterias (complementos alimenticios microbianos vivos) con efectos beneficiosos sobre la salud, mientras que los prebióticos son principalmente sustancias fibrosas que sirven de alimento a estas bacterias.^(5,40)

Los probióticos más utilizados son las bacterias del ácido láctico, en particular los lactobacilos, los estreptococos, los enterococos y las bifidobacterias y algunas levaduras como *Saccharomyces boulardii*.⁽⁵⁾ Sin embargo, no todos los microorganismos pueden ser probióticos, ya que deben ser específicos de la cepa.

El tratamiento probiótico con cóctel SLAB en un modelo transgénico de ratón con EA provocó cambios en la microflora, lo que resultó en una alteración de metabolitos del intestino, como SCFA, que mejoraron las funciones cognitivas.^(14,40) La administración oral de *Bifidobacterium breve* A1 mejoró el deterioro cognitivo en ratones con EA.⁽¹⁴⁾

Las intervenciones con probióticos en personas con EA son limitadas, pero prometedoras.⁽⁴⁰⁾ El consumo de lácteos fermentados con probióticos mejora la función cognitiva en la EA.^(14,40) Estos efectos pueden ser causados por la restauración de la MI, pero también por el efecto contrario a eventos patológicos como el estrés oxidativo.^(14,40)

En un ensayo multicéntrico en ancianos sanos consumieron placebo o probióticos durante 12 semanas.⁽⁴¹⁾ Los probióticos promueven la flexibilidad mental, alivian el estrés y provocan cambios en la MI.⁽⁴¹⁾ Estos resultados evidencian las propiedades promotoras de la salud de

los probióticos, aunque se requieren más estudios.⁽⁴²⁾ De hecho, ninguna formulación probiótica se ha aprobado como terapia por las principales autoridades reguladoras médicas. Los probióticos puede causar eventos adversos graves como sepsis, especialmente entre ancianos, pacientes críticos e inmunocomprometidos.⁽⁴²⁾ Curiosamente, se implica que el uso de probióticos después del tratamiento antibiótico aumenta el riesgo de enfermedades transmisibles al inducir una disbiosis a largo plazo.

Otro evento adverso es el síndrome de serotonina, causado a menudo por el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pacientes deprimidos.⁽⁴²⁾ Los probióticos que metabolizan el triptófano combinados con estos inhibidores pueden aumentar el riesgo. En adultos mayores y deprimidos los probióticos deben administrarse con cuidado.⁽⁴²⁾

Prebióticos

La definición de prebiótico es "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped y confiere un beneficio para la salud".^(14,16) Varios ingredientes alimentarios se consideran prebióticos, entre los que se destacan el almidón resistente (RS), la insulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos y los xilooligosacáridos. El RS se ha estudiado ampliamente en ensayos clínicos y modelos animales para evaluar el potencial del tratamiento.⁽¹⁶⁾ Se ha demostrado que RS2 altera la abundancia de al menos algunos géneros y especies de bacterias intestinales.

Los FOS en frutas y verduras promueven el crecimiento de MI beneficiosa.⁽¹⁶⁾ Son eficaces para aliviar la apoptosis neuronal y regular la secreción de neurotransmisores. Estos hallazgos sugieren que el efecto en la EA está mediado, al menos parcialmente, por el control del eje microbiota-intestino-cerebro. Además, el FOS ejerció efectos beneficiosos contra la EA en ratones transgénicos.^(16,40)

Trasplante microbiano fecal

El trasplante microbiano fecal (FMT) es la transferencia de heces de donantes al tracto gastrointestinal con el objetivo de aumentar la diversidad y restaurar la función de la MI.⁽⁴⁰⁾

En la actualidad, solo se recomienda como tratamiento para la infección recurrente por *Clostridium difficile*, aunque se están realizando ensayos clínicos.

FMT podría mejorar los déficits cognitivos y disminuir la deposición de A β en el cerebro de los animales con EA.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, debido a las limitaciones de los modelos en roedores de los trastornos del cerebro humano, se recomienda cuidado con la extrapolación de los datos preclínicos.^(37,40) Supuestamente, el FMT de donantes jóvenes y saludables podría restaurar la diversidad de la MI en los ancianos.

Estrategias farmacológicas

Ninguno de los medicamentos disponibles hoy en día para la EA retarda o detiene el daño y la destrucción de las neuronas y hacen que la enfermedad sea mortal.⁽⁷⁾

La alteración de la MI puede inducir cambios en la actividad cerebral, lo que plantea la posibilidad de manipulación terapéutica del microbioma en trastornos neurológicos.^(12,38) Este campo de investigación está experimentando un gran desarrollo, pero las aplicaciones terapéuticas aún están lejanas.^(12,28,43)

Inhibidores de neurotransmisores

Los neurotransmisores acetilcolina, GABA, histamina y serotonina, también sintetizados por la MI, son moduladores críticos del eje microbiota-intestino-cerebro y juegan un papel crucial en la patogénesis de la EA.⁽¹⁶⁾

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó cinco medicamentos para el tratamiento del Alzheimer: rivastigmina, galantamina, donepezil, memantina y memantina combinada con donepezil.⁽⁷⁾ Con la excepción de la memantina, estos medicamentos mejoran temporalmente los síntomas cognitivos al aumentar la cantidad de neurotransmisores cerebrales. La efectividad de estos medicamentos varía de persona a persona y tiene una duración limitada.⁽⁷⁾

Varios ensayos clínicos sobre nuevos inhibidores y estimulación con acetilcolina en la EA están en curso, con el fin de evaluar su eficacia, seguridad y la farmacocinética.⁽¹⁶⁾ También se están probando moduladores de GABA y agonistas de GABA como terapias para la EA.

Los antagonistas del receptor H3/moléculas agonistas podrían inhibir la liberación de histamina y revertir la pérdida parcial de la función cognitiva en modelos animales.⁽¹⁶⁾ Varios

compuestos miméticos de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas o antagonistas del receptor 5-HT son seguros y mejoran los trastornos cognitivos.

GV-971

Un avance intrigante es el GV-971, un oligomanato de sodio extraído de algas que produce mejoras cognitivas en un ensayo clínico de fase 3.⁽¹⁶⁾ Se descubrió que disminuye la activación microglial y los niveles de citocinas proinflamatorias cerebrales al alterar la composición de la MI y reducir las concentraciones periféricas de fenilalanina e isoleucina generadas por la MI. El mecanismo subyacente de GV-971 que mejora la cognición a través del alivio de la neuroinflamación.

Antibióticos

Un amplio espectro de antibióticos puede afectar la composición de la MI, reducir su biodiversidad y detener la colonización durante un largo período después de la administración.⁽⁵⁾ Varios estudios con distintos antibióticos dieron como resultado cambios a corto o largo plazo en la MI tanto en animales como en humanos.

Los estudios en ratones con tratamiento antibiótico de amplio espectro a largo plazo disminuyeron la deposición de placas de A β , atenuó la localización de la placa en la reactividad glial y alteró la morfología microglial.⁽⁵⁾

Otro estudio realizado en 68 pacientes con EA avanzada demostró una correlación entre el uso de antibióticos y la supervivencia prolongada. De los pacientes que sobrevivieron durante más de seis meses, el 31% recibió tratamiento con antibióticos y el 14% recibió tratamiento paliativo.⁽⁵⁾

Ácidos grasos poliinsaturados omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (omega-3) se encuentran entre los factores dietéticos con resultados positivos más consistentes para prevenir el deterioro cognitivo en adultos mayores.⁽⁴³⁾ Los ácidos linoleico y linolénico son ejemplos de omega-3 que se obtienen a través de la dieta o la suplementación.

Los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico desempeñan un papel en el retraso del deterioro cognitivo mediante la modulación del proceso inflamatorio, o actuando sobre genes reguladores.⁽⁴³⁾ Así, el etilo de icosapento, forma purificada del ácido eicosapentaenoico, está

investigándose para evaluar la eficacia de 18 meses de terapia en 150 veteranos mentalmente sanos con riesgo de desarrollar EA y concluirá a principios de 2023.

En la misma línea, un estudio clínico de fase III (NCT00440050) con la suplementación de ácido docosahexaenoico no retrasó la progresión del deterioro cognitivo y funcional en la EA leve o moderada.⁽⁴³⁾

Consideraciones de los autores

Sin embargo, algunas cuestiones clave deben abordarse en el futuro:

1. Queda por definir con mayor precisión la MI normal o saludable debido a la gran población de microorganismos diversos que pueblan el tracto gastrointestinal humano.
2. La etiopatogenia y los factores de riesgo de la EA se conocen en parte, lo que representa un desafío para los investigadores.
3. En una enfermedad neurodegenerativa de larga duración como la EA intervienen numerosos factores como la dieta, los medicamentos, comorbilidades, hábitos tóxicos y estrés mantenido que constituyen probables variables de confusión en la investigación de esta enfermedad.
4. En lugar de estudios observacionales se deben fortalecer los causales y funcionales. Aunque el análisis de asociación puede proporcionar información importante para la deducción de causa y efecto, la correlación o asociación no significa necesariamente causalidad.
5. La investigación básica dirigida al eje microbiota-intestino-cerebro en la EA merece optimización; específicamente, se deben seleccionar bien los sistemas modelo apropiados. Deben tenerse en cuenta las interacciones específicas del huésped con la microbiota, las diferencias en el entorno y la exposición, y la complejidad estructural del cerebro.
6. Deben aplicarse los resultados de la investigación básica a la práctica médica. La mayoría de los datos sobre el papel de la MI en la EA se basan en estudios preclínicos con animales que pueden no ser extrapolables a los seres humanos.
7. Aunque se han obtenido resultados prometedores con la estrategia terapéutica reseñada anteriormente, todavía hay incongruencias y aspectos polémicos que deberán ser esclarecidos en nuevos estudios.

Conclusiones

La MI 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.

Referencias Bibliográficas

1. Chandra S, Sisodia SS, Vassar RJ. The gut microbiome in Alzheimer's disease: what we know and what remains to be explored. *Mol Neurodegener.*2023 [citado 29/03/2023];18(9).

Disponible en:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-023-00595-7>

2. Shukla P, Delotterie D, Xiao J, Pierre J, Rao R, McDonald M, Khan M. Alterations in the Gut-Microbial-Inflammasome-Brain Axis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Cells.*2021 [citado 02/02/2022];10(4):779. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067249/pdf/cells-10-00779.pdf>

3. Queiroz S, Ton A, Pereira T, Campagnaro B, Martinelli L, Picos A, et al. The Gut Microbiota-Brain Axis: A New Frontier on Neuropsychiatric Disorders. *Front Psychiatry.* 2022[citado 02/09/2022];13:872594. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198224/>

4. Concepción Ulloa V, Benavides Gómez M, Abreu Rodríguez S, Fernández de la Cruz F, Martínez Ramírez C. Estudio de la demencia Alzheimer en el área de salud del Policlínico Sur durante 2005-2006. *Gac Méd Espirit.*2008 [citado 29/09/2022];10(Supl1). Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/602>
5. Megur A, Baltriukienė D, Bukelskienė V, Burokas A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? *Nutrients.* 2020[citado 08/05/2022];13(1):37. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/37>
6. Wu S, Liu X, Jiang R, Yan X, Ling Z. Roles and Mechanisms of Gut Microbiota in Patients With Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2021[citado 25/03/2022];13:650047. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193064/>
7. Alzheimer's Association Report. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2020[citado 05/07/2022];16(3):391-460. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12068>
8. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015[citado 02/07/2022];218(1):29-34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2014.1137>
9. Onyango IG, Jauregui GV, Čarná M, Bennett JP Jr, Stokin GB. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines.* 2021[citado 02/07/2022];9(5):524. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/5/524>
10. Qian XH, Xie RY, Liu XL, Chen SD, Tang HD. Mechanisms of Short-Chain Fatty Acids Derived from Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Aging Dis.* 2022[citado 02/09/2022];13(4):1252-1266. Disponible en: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2021.1215>

11. Chen C, Hee Ahn E, Su Kang S, Liu X, Alam A, Ye K. Gut dysbiosis contributes to amyloid pathology, associated with C/EBP β /AEP signaling activation in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Adv.* 2020[citado 02/09/2022];6(31):eaba0466. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439296/>

12. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019[citado 02/11/2022];16(1):108. Disponible en:

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-019-1494-4>

13. Więckowska Gacek A, Mietelska Porowska A, Wydrych M, Wojda U. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2021[citado 20/09/2022];70:101397. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721001446?via%3Dihub>

14. Pluta R, Ułamek Koziół M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Ageing (Albany NY).* 2020[citado 16/07/2022];12(6):5539-5550. Disponible en:

<https://www.aging-us.com/article/102930/text>

15. Balan Y, Gaur A, Sakthivadivel V, Kamble B, Sundaramurthy R. Is the Gut Microbiota a Neglected Aspect of Gut and Brain Disorders? *Cureus.* 2021[citado 03/12/2022];13(11):e19740. Disponible en:

<https://www.cureus.com/articles/75003-is-the-gut-microbiota-a-neglected-aspect-of-gut-and-brain-disorders#!/>

16. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol.* 2020[citado 05/05/2022];57(12):5026-5043. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-020-02073-3>

17. Ling Z, Zhu M, Yan X, Cheng Y, Shao L, Liu X, et al. Structural and Functional Dysbiosis of Fecal Microbiota in Chinese Patients With Alzheimer's Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021[citado 12/07/2022];8:634069. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7889981/>
18. Lazar E, Sherzai A, Adeghate J, Sherzai D. Gut dysbiosis, insulin resistance and Alzheimer's disease: review of a novel approach to neurodegeneration. *Front Biosci (Schol Ed).* 2021[citado 03/09/2022];13(1):17-29. Disponible en: <https://www.imrpess.com/journal/FBS/13/1/10.52586/S550/htm>
19. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019[citado 05/07/2022];2019:4730539. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/4730539/>
20. Varesi A, Pierella E, Romeo M, Bavestrello Piccini G, Alfano C, Bjørklund G, et al. The Potential Role of Gut Microbiota in Alzheimer's Disease: From Diagnosis to Treatment. *Nutrients.* 2022[citado 03/10/2022];14(3):668. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/668>
21. Bonfili L, Cecarini V, Gogoi O, Gong C, Cuccioloni M, Angeletti M, et al. Microbiota modulation as preventative and therapeutic approach in Alzheimer's disease. *FEBS J.* 2021[citado 05/06/2022];288(9):2836-2855. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/febs.15571>
22. Xi J, Ding D, Zhu H, Wang R, Su F, Wu W, et al. Disturbed microbial ecology in Alzheimer's disease: evidence from the gut microbiota and fecal metabolome. *BMC Microbiol.* 2021[citado 02/09/2022];21(1):226. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-021-02286-z>

23. Kaur H, Nagamoto-Combs K, Golovko S, Golovko MY, Klug MG, Combs CK. Probiotics ameliorate intestinal pathophysiology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020[citado 02/08/2021];92:114-134. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.04.009>

24. Kesika P, Suganthy N, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2021[citado 25/08/2022];264:118627. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520313801?via%3Dihub>

25. Connell E, Le Gall G, Pontifex MG, Sami S, Cryan JF, Clarke G, et al. Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia. *Mol Neurodegener*. 2022[citado 03/10/2022];17(1):43. Disponible en:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-022-00548-6>

26. Peterson Tara C. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid Based Integr Med*. 2020[citado 09/11/2022];25. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586271/>

27. Nandwana V, Debbarma S. Fecal Microbiota Transplantation: A Microbiome Modulation Technique for Alzheimer's Disease. *Cureus*. 2021[citado 02/07/2022];13(7):e16503.

Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/63028-fecal-microbiota-transplantation-a-microbiome-modulation-technique-for-alzheimers-disease#!/>

28. van Olt L, Roks SJM, Kamermans A, Verhaar BJH, van der Geest AM, Muller M, et al. Contribution of Gut Microbiota to Immunological Changes in Alzheimer's Disease. *Front Immunol*. 2021[citado 02/07/2022];12:683068. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200826/>

29. Zhang Y, Geng R, Tu Q. Gut microbial involvement in Alzheimer's disease pathogenesis. *Aging (Albany NY)*. 2021[citado 02/06/2021];13(9):13359-13371. Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/202994/text>
30. Sharma VK, Singh TG, Garg N, Dhiman S, Gupta S, Rahman MH, et al. Dysbiosis and Alzheimer's Disease: A Role for Chronic Stress? *Biomolecules*. 2021[citado 05/09/2022];11(5):678. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/5/678>
31. Askarova S, Umbayev B, Masoud AR, Kaiyrykyzy A, Safarova Y, Tsoy A, et al. The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020[citado 05/05/2022];10:104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093326/>
32. Shabbir U, Sajid Arshad M, Sameen A, Oh DH. Crosstalk between Gut and Brain in Alzheimer's Disease: The Role of Gut Microbiota Modulation Strategies. *Nutrients*. 2021[citado 05/07/2022];13(2):690. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/690>
33. Hung CC, Chang CC, Huang CW, Nouchi R, Cheng CH. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022[citado 05/07/2022];14(1):477-496. Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/203826/text>
34. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020[citado 08/09/2022];11:604179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758428/>
35. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021[citado 09/09/2022];139:111661. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221004431?via%3Dihub>

36. Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L, et al. The Immunopathogenesis of Alzheimer's Disease Is Related to the Composition of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021[citado 06/04/2022];13(2):361. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/361>
37. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019[citado 07/01/2022];25(1):48-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326209/>
38. Zhong SR, Kuang Q, Zhang F, Chen B, Zhong ZG. Functional roles of the microbiota-gut-brain axis in Alzheimer's disease: Implications of gut microbiota-targeted therapy. *Transl Neurosci*. 2021[citado 30/03/2022];12(1):581-600. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tnsci-2020-0206/html>
39. Carranza Naval MJ, Vargas Soria M, Hierro Bujalance C, Baena-Nieto G, Garcia-Alloza M, Infante-Garcia C, Del Marco A. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules*. 2021[citado 07/01/2023];11(2):262. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/2/262>
40. Romanenko M, Kholin V, Koliada A, Vaiserman A. Nutrition, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry*. 2021[citado 05/08/2022];12:712673. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8374099/>
41. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Wook Baik H, et al. Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021[citado 06/07/2022];76(1):32-40. Disponible en: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/1/32/5821144>
42. Guo L, Xu J, Du Y, Wu W, Nie W, Zhang D, et al. Effects of gut microbiota and probiotics on Alzheimer's disease. *Transl Neurosci*. 2021[citado 09/07/2022];12(1):573-580. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tnsci-2020-0203/html>

43. Olloquequi J, Ettcheto M, Cano A, Sanchez López E, Carrasco M, Espinosa T, et al. Impact of New Drugs for Therapeutic Intervention in Alzheimer's Disease. Front Biosci. 2022 [citado 09/02/2023];27(5):146. Disponible en:

<https://www.imrpress.com/journal/FBL/27/5/10.31083/j.fbl2705146>

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.