



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**La disbiosis intestinal y su relación con la
enfermedad de Alzheimer**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MÉDICO

Autora: Jadán Ayala, María Gabriela

Directora: Maldonado Rengel, Ruth Elizabeth

LOJA

2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 08 de septiembre del 2023

Doctor

Victor Hugo Vaca Merino

Director de la carrera de Medicina

Loja.

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: **“La disbiosis intestinal y su relación con la enfermedad de Alzheimer”** realizado por **Jadán Ayala, María Gabriela**, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Dra. Ruth Maldonado Rengel

DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN
CI: 1103476766

Correo electrónico: remaldonado6@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

Yo, María Gabriela Jadán Ayala, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autora del Trabajo de Titulación denominado: La disbiosis intestinal y su relación con la enfermedad de Alzheimer, de la Titulación Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Capítulo 1. Microbiota intestinal, enfermedad de Alzheimer yeje cerebro-intestino-microbiota. La compleja conexión entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal; Capítulo 2. Metodología de la investigación; Capítulo 3. Resultados, discusión, conclusiones y recomendaciones, siendo Ruth Elizabeth Maldonado Rengel, directora del presente trabajo; y, en tal virtud, eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual. Además, ratifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo son de mi exclusiva responsabilidad.

Que mi obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Autorizo a la Universidad Técnica Particular de Loja para que pueda hacer uso de mi obra con fines netamente académicos, ya sea de forma impresa, digital y/o electrónica o por cualquier medio conocido o por conocerse, sirviendo el presente instrumento como la fe de mi completo consentimiento; y, para que sea ingresada al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Autor: María Gabriela Jadán Ayala

C.I.: 1105655227

Correo electrónico: mjadan@utpl.edu.ec

Dedicatoria

Dedico este trabajo de titulación a mi pequeña Nina Jadán, te amo infinitamente.

Gaby.

Agradecimiento

Expreso gratitud a mis padres, ya que nada de esto sería posible sin ellos, me ayudaron a encontrar mi camino y nunca dudaron de mi; a mis compañeros de carrera por su asistencia y amistad.

Expreso mi gratitud hacia Dra. Ruth Maldonado por su importante dirección durante este trabajo de titulación.

Índice de Contenido

Carátula	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de Contenido.....	VII
Resumen.....	1
Abstract	2
Introducción	3
Objetivo general.....	5
Capítulo uno.....	6
Marco Teórico	6
1.1 Microbiota intestinal	6
1.1.1 <i>Microbiota normal</i>	6
1.1.2 <i>Microbiota en personas con enfermedad de Alzheimer</i>	7
1.2 Enfermedad de Alzheimer	8
1.2.1 <i>Epidemiología</i>	8
1.2.2 <i>Manifestaciones clínicas</i>	9
1.2.3 <i>Diagnóstico</i>	9
1.3 Eje cerebro-intestino-microbiota. La compleja conexión entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal.	10
1.3.1 <i>El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de EA</i>	11
Capítulo dos	13
Metodología.....	13
2.1 Estrategia de búsqueda.....	13
2.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	16
2.1.2 <i>Criterios de exclusión</i>	16
2.2 Evidencias y grados de recomendación	16
Capítulo tres.....	18
Resultados	18
Discusión.....	39
Conclusiones	44
Referencias	45

Índice de Tablas

Tabla 1 Resultados obtenidos.....	14
Tabla 2 Nivel de evidencia y recomendación según el tipo de estudio.....	19
Tabla 3 Resultados de los estudios seleccionados.....	19

Índice de Figuras

Figura 1 Diagrama de flujo de resultados..... 18

Resumen

La microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la fisiología y patología del huésped, su alteración, también conocida como disbiosis, es una condición asociada no solo a trastornos gastrointestinales sino también a enfermedades que afectan a otros órganos distales como el sistema nervioso central, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (EA). Por esto, el presente trabajo se desarrolló con el objetivo de proporcionar una actualización de los avances médico - científicos respecto a la EA y su relación con la disbiosis intestinal. Para la presente revisión se realizó una búsqueda bibliográfica, en febrero del 2022, utilizando cuatro bases de datos biomédicas: Medline, BVS, Cochrane y Scopus para identificar documentos científicos primarios y secundarios que aporten información que facilite la actualización de este tema. Los estudios analizados sugieren que existe una relación, si bien, la etiopatogenia de la EA no está del todo clara, la disbiosis intestinal puede participar en el desarrollo de la misma al aumentar la permeabilidad intestinal y la consecuente translocación bacteriana, esto provocaría neuroinflamación, alteraciones cerebrovasculares y formación de amiloide contribuyendo de manera importante en el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: disbiosis intestinal, enfermedad de Alzheimer, eje intestino-cerebro.

Abstract

The intestinal microbiota plays a fundamental role in the physiology and pathology of the host, its alteration, also known as dysbiosis, is a condition associated not only with gastrointestinal disorders but also with diseases that affect other distal organs such as the central nervous system, among them Alzheimer's disease (AD). For this reason, the present work was developed with the aim of providing an update on medical-scientific advances regarding AD and its relationship with intestinal dysbiosis. For the present review, a bibliographic search was carried out in February 2022 using four biomedical databases: Medline, VHL, Cochrane and Scopus to identify primary and secondary scientific documents that provide information that facilitates the updating of this topic. The studies analyzed suggest that there is a relationship, although the etiopathogenesis of AD is not entirely clear, intestinal dysbiosis may participate in its development by increasing intestinal permeability and the consequent bacterial translocation, this would cause neuroinflammation, alterations cerebrovascular accidents and amyloid formation contributing significantly to the development of the disease.

Keywords: intestinal dysbiosis, Alzheimer's disease, gut-brain axis.

Introducción

La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos vivos en el cual están incluidas bacterias, levaduras y virus que habitan en un nicho ecológico determinado, el tubo digestivo (Zhuang et al., 2019). Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, no obstante, la microbiota siempre está sujeta a cambios en su composición acorde a la interacción con nuestro medio. Según Strasser et al. (2021) la estructura y función de la microbiota intestinal está determinada fisiológicamente por múltiples factores ambientales, entre los que la ubicación geográfica, el ejercicio, los hábitos alimentarios, las comorbilidades y el uso de fármacos, entre otros desempeñan un papel importante. El envejecimiento, especialmente después de los 70 años, se asocia con cambios en la composición de la microbiota intestinal desencadenado por la acumulación de los efectos de múltiples eventos estresantes, estos cambios generalmente incluyen una reducción de la biodiversidad, con un aumento de bacterias gram-negativas oportunistas y una menor representación de especies con supuestas funciones benéficas, de hecho, Badal et al. (2020) describe que las diferencias interindividuales en la composición de la microbiota intestinal también tienden a enfatizarse en la tercera edad. (Badal et al., 2020; Strasser et al., 2021; Zhuang et al., 2019)

Recientemente se ha planteado que, la disbiosis intestinal puede participar en el desarrollo de varias enfermedades y síndromes crónicos relacionados con la edad al modular procesos fisiopatológicos y participar en la progresión de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) a través del llamado "eje intestino-cerebro" (Yu et al., 2021). La EA es la forma más común de demencia, afecta con mayor frecuencia a las personas de la tercera edad, principalmente entre los 75 - 84 años, estimaciones de prevalencia realizada para los próximos años señalan que va en aumento y que para el año 2050 la prevalencia de la demencia se duplicará en Europa y se triplicará en todo el mundo (Scheltens et al., 2021). En Ecuador no vivimos una realidad distinta, se estima que hay aproximadamente 120 mil personas tienen Alzheimer, es una enfermedad de afecta seriamente la calidad de vida de quien la padece y la de su entorno. En el 2020,

hubo un total de 366 casos nuevos (231 femeninos y 135 masculinos) y está enumerada entre las principales causas de mortalidad femenina en nuestro país. (INEC, 2016)

Por lo mencionado anteriormente, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿La disbiosis intestinal tiene algún papel en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer? Y en caso de ser así, ¿La modulación de la microbiota intestinal por medio de la introducción terapéutica de probióticos influye en el pronóstico de la enfermedad?. Se ha considerado realizar el presente trabajo con el objetivo de resumir los hallazgos recientes sobre esta posible relación. Comprender la relación entre la microbiota intestinal y el SNC ayudará a identificar nuevas dianas terapéuticas.

Esta narración consta de tres capítulos: en el primero se realizó una revisión bibliográfica para comprender los tópicos que se tratarán más adelante; en el segundo capítulo se presenta la metodología, estrategias de búsqueda y criterios de inclusión y exclusión; en el tercer capítulo se incluye la discusión y conclusiones del actual trabajo.

Objetivo general

Realizar una revisión de bibliografía actualizada para describir los avances médico-científicos respecto a la enfermedad de Alzheimer y su relación con la disbiosis intestinal.

Capítulo uno

Marco Teórico

1.1 Microbiota intestinal

Actualmente se usan muchos términos para referirse a la microbiota, algunos son usados erróneamente como sinónimos, razón por la cual es importante hacer una revisión de la nomenclatura.

Cuando hablamos de microbiota intestinal nos referimos al conjunto de microorganismos simbióticos que habitan en el tubo digestivo. Con el paso del tiempo se dejó de llamar un simple comensal y actualmente se lo considera un órgano metabólico ya que interviene en la nutrición, regulación de la inflamación y activación del sistema inmune. Desde el inicio del parto algunos microorganismos colonizan el intestino y factores como la edad gestacional al momento del nacimiento, tipo de parto e incluso período de destete intervienen en la modificación de la microbiota del huésped, esta no se mantiene constante durante la vida adulta y siempre está en un continuo remodelamiento de tal forma que, patrones alimenticios adoptados, índice de masa corporal, edad, uso de antibióticos, enfermedades concomitantes e incluso el nivel de actividad física que realice el individuo contribuyen con estas modificaciones. (Shi et al., 2017)

Ciertos microorganismos vivos que producen efectos beneficiosos sobre la salud cuando son aplicados en cantidades adecuadas son denominados probióticos, estos contribuyen con la formación de sustancias antiinflamatorias, regulación de la respuesta del sistema inmunológico y mejora del metabolismo. Los tipos más comunes son *Bifidobacteria* y *Lactobacillus*. Por otro lado, al conjunto de microorganismos, genes y metabolitos que residen en un nicho ecológico determinado como el tracto gastrointestinal, genitourinario, respiratorio y piel se lo conoce como microbioma y a su vez, el material genético de este y su hospedador se conoce como metagenoma. (Kim et al. 2019)

1.1.1 Microbiota normal

Si bien cada individuo cuenta con un perfil único en su composición microbiana podemos agrupar ciertas características para identificar una “microbiota normal”,

aproximadamente a los tres años la composición y diversidad de la microbiota intestinal es más parecida a la microbiota intestinal adulta. Rinninella et al. (2019) describen que, este ecosistema microbiano se compone principalmente de bacterias, de las cuales la mayoría son anaerobios estrictos, y también de hongos y virus. Las bacterias se clasifican según filos, clases, órdenes, familias, géneros y especies. Los filos principales en adultos consisten en Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y Verrucomicrobia de los cuales, los dos primeros filos conforman el 90% de toda la microbiota, sin embargo, la composición está dominada por los tres primeros filos bacterianos. El filo Firmicutes está compuesto principalmente por los géneros *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*; el filo Bacteroidetes lo conforman principalmente los géneros *Bacteroides* y *Prevotella*; el filo Actinobacteria lo componen *Bifidobacteriaceae* y *Coriobacteriaceae*. Debido a ciertos factores como cambios en la digestión y absorción de nutrientes, un sistema inmunológico deprimido o enfermedades concomitantes las personas mayores a 70 años experimentan un cambio en la composición de la microbiota intestinal en el cual hay una disminución del filo Actinobacteria (*Bifidobacterium spp.*) el cual juega un papel muy importante en la estimulación del sistema inmunológico e interviene en procesos metabólicos y un aumento de *Clostridium* y *Proteobacteria*.

1.1.2 Microbiota en personas con enfermedad de Alzheimer

Los estudios clínicos de la composición microbiana fecal en pacientes con enfermedad de Alzheimer, así como la microbiota de ratones modelo con la misma afección, revelaron una disminución de la diversidad microbiana en comparación con los controles. Estas variaciones incluyen niveles reducidos de *Fusobacteriaceae*, *B. fragilis*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* y niveles elevados de *Bacteroidetes*, *E.coli*, *Verrucomicrobia*, *Prevotellaceae*, *Lactobacilos*, *Bifidobacterias*. Esta variación en la microbiota intestinal parece ser un factor común en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas al tener muchos efectos nocivos del envejecimiento, como la disminución de los niveles de neurotransmisores, la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la apoptosis. (Zhou et al., 2021)

1.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de etiopatogenia poco conocida, desde un punto de vista histopatológico se puede observar una atrofia cerebral de predominio cortical acompañada de acumulación de placas difusas y neuríticas marcadas por el depósito extracelular de proteína beta amiloide y ovillos neurofibrilares compuestos por la acumulación intracelular de proteína tau (p-tau). Afecta principalmente a personas de la tercera edad, principalmente entre los 75 a 84 años y es la causa más común de demencia en esta población, las estimaciones de prevalencia realizada para los próximos años señalan que va en aumento. (Scheltens et al., 2021)

1.2.1 Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de 50 millones de personas en todo el mundo padecen demencia. La demencia es un síndrome que cursa con un deterioro de la memoria, cambios del comportamiento e intelecto y dificultad para realizar actividades cotidianas, se estima que, para el año 2050 habrá 152 millones de personas con este diagnóstico convirtiéndose así, en una de las principales causas de discapacidad en adultos mayores. La prevalencia de demencia es alta, se estima que, entre el 60% - 70% de los casos tienen como base a la EA. Garre-Olmo (2018) coincide en mostrar que se trata de una patología que aumenta con la edad y presenta un patrón de crecimiento exponencial a partir de los 65 años, de tal forma que la incidencia es de 17,1 por 1.000 personas/año. Hay muy poca diferencia de sexo en la incidencia y prevalencia de demencia o EA, aunque en números absolutos hay más mujeres que hombres con la enfermedad. (Garre-Olmo, 2018; OMS, 2020)

El problema no es diferente cuando hablamos de América Latina y según Parra et al. (2021), el problema parece ser más serio, la prevalencia de demencia es alta y creciente, afecta al 7,1 % y 11,5 % entre personas mayores de 65 años, en comparación con una prevalencia más baja, estable o reducida en Europa y Estados Unidos.

1.2.2 Manifestaciones clínicas

Cuando hablamos de EA debemos saber que, hay síntomas cardinales en los que incluimos el deterioro de la memoria, deterioro de la función ejecutiva, síntomas neuropsiquiátricos como apatía o irritabilidad y otros dominios cognitivos como deficiencias visuoespaciales y del lenguaje. En las primeras etapas hay un deterioro de la memoria que es el síntoma inicial más común, una explicación se da por una alteración del hipocampo y estructuras del lóbulo temporal medial, afectándose así la memoria episódica declarativa, esto significa que, el individuo tendrá una alteración al recordar situaciones ocurridas en un contexto, lugar y tiempo específico; en estas etapas también suelen haber síntomas que pasan desapercibidos por el médico y no son relatados por el paciente como la alteración en la función ejecutiva las cuales normalmente permiten la toma de decisiones y elaboración de planes, el individuo se siente menos motivado o desorganizado; es muy común que los pacientes nieguen su sintomatología o traten de buscar excusas que justifiquen sus acciones, esta incapacidad para reconocer sus déficits se denomina anosognosia. En etapas avanzadas de la enfermedad hay lesiones en otras zonas cerebrales como las estructuras subcorticales que afectan la memoria procedimental, esto implica el olvido de habilidades motoras previamente adquiridas; la lesión en regiones temporales neocorticales provocaría un deterioro en la memoria semántica, es decir, el olvido de conceptos o vocabulario. (Dubois et al., 2021)

1.2.3 Diagnóstico

Según Arvanitakis et al. (2019), para dar un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer se necesita de un estudio histopatológico. Sin embargo, esto no es un examen de rutina ya que rara vez se realiza en vida y la mayoría de los estudios epidemiológicos usan criterios clínicos o técnicas de medición in vivo como la tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide. En la práctica, se suelen usar criterios para el diagnóstico de demencia por EA probable que requieren la presencia de demencia y las siguientes características:

- Dificultad para realizar actividades cotidianas.

- Disminución del desempeño.
- Que no existan otras causas que expliquen el delirio o trastorno psiquiátrico mayor, es decir, que no haya evidencia de demencia por enfermedad cerebrovascular, cuerpos de Lewys, uso de medicamentos u otras causas.
- Examen objetivo del estado mental al lado de la cama o prueba neuropsicológica.
- Deterioro cognitivo que involucra un mínimo de dos de los siguientes dominios:
 - o Capacidad para adquirir y recordar nueva información.
 - o Razonamiento y entrega de tareas complejas, juicio pobre.
 - o Habilidades visuoespaciales.
 - o Funciones del lenguaje alteradas.
 - o Cambios en la personalidad, el comportamiento o el comportamiento.

Existen otros criterios descritos por Kaushik et al. (2021) para el diagnóstico se han incluido los dominios del aprendizaje y memoria, lenguaje, función ejecutiva, atención compleja, percepción motora, y cognición social. Al igual que la versiones anteriores en esta sigue siendo necesaria la evidencia del deterioro de la memoria y algún otro dominio cognitivo.

1.3 Eje cerebro-intestino-microbiota. La compleja conexión entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal.

Hasta hace poco se le atribuía a la microbiota intestinal funciones específicas como fermentación de carbohidratos, síntesis de vitaminas y servir de barrera, sin embargo, Megur et al. (2020) describe que podría tener un papel más profundo y aún desconocido en nuestro organismo ya que interviene en la síntesis de varios neurotransmisores y neuromoduladores produciendo cambios en la comunicación bidireccional del sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central por medio del sistema nervioso autónomo, el sistema nervioso entérico y diversos neurotransmisores. Al parecer, hay tres mecanismos básicos que median la comunicación entre el intestino y el cerebro: la comunicación neuronal directa, los mediadores de señalización endocrina y el sistema inmunitario. Juntos, estos sistemas crean una red de comunicación molecular que vincula los desequilibrios sistémicos con el desarrollo de la neurodegeneración. Cuando existe un desequilibrio debido a factores como

el envejecimiento, enfermedades sistémicas, disminución de microbiota normal o sustitución por especies patógenas, se pierde el efecto antiinflamatorio y la persona experimenta un efecto proinflamatorio lo cual va a predisponerlo a un sin número de enfermedades como la obesidad, cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus y hay teorías que apuntarían que tiene cierta implicación en el desarrollo de algunos trastornos neurodegenerativos como Parkinson, Esclerosis Múltiple y enfermedad de Alzheimer.

Según la investigación realizada por Baj et al. (2019), ciertas cepas bacterianas como *Escherichia*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* son capaces de sintetizar aminoácidos como histamina, dopamina, serotonina, butirato y ácido gamma-aminobutírico, estos ingresan al torrente sanguíneo luego de atravesar la mucosa intestinal y se demostró que tienen un papel primordial al enfatizar la actividad cerebral. En adultos mayores que tenían enfermedad de Alzheimer se encontró una reducción en el número de bacterias que conformaban la microbiota y se correlacionaron con niveles más bajos de butirato lo que teóricamente sugiere un aumento en la neuroinflamación y la progresión de la pérdida cognitiva.

1.3.1 El papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de EA.

1.3.1.1 Alteración de la barrera hematoencefálica. La disbiosis intestinal puede aumentar la permeabilidad intestinal mediante la liberación de citocinas proinflamatorias. una publicación reciente de Sun et al. (2020) ha demostrado que, el desarrollo de la EA podría comenzar en el intestino y posteriormente extenderse al sistema nervioso central, en dicho estudio se inyectó oligómeros de amiloide- β 1–42 en la pared gástrica de ratones a los cuales se los dio seguimiento, luego de 1 año se observó que, las placas de amiloide estaban ampliamente distribuidas por todo el cerebro, especialmente en el hipocampo, corteza, amígdala, las paredes de los vasos sanguíneos y nervios vagos, demostrando que la aparición de amiloide bacteriano en el intestino puede desencadenar respuestas inmunitarias con formación endógena de amiloide neuronal en el cerebro contribuyendo a la neuroinflamación.

1.3.1.2 Formación de amiloide. Ciertas cepas bacterianas como *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium Tuberculosis* y *Staphylococcus aureus* son capaces de producir fibras amiloides extracelulares funcionales, así lo señala Cattaneo et al. (2017) en su investigación. Estas proteínas amiloides cumplen con una función muy importante al ayudar a las cepas bacterianas a formar biopelículas y a unirse vigorosamente entre sí para resistir la destrucción por factores inmunitarios. Al comparar la estructura primaria de los amiloides producidos por bacterias con amiloides del SNC que hallamos en la EA vemos que, difieren mucho, sin embargo, tienen mucha semejanza en su estructura terciaria. Cuando los microorganismos infecciosos atraviesan la barrera hematoencefálica producen neuroinflamación con la consecuente muerte neuronal produciendo características inflamatorias y patológicas similares a las que se observa en la EA.

1.3.1.3 La neuroinflamación. Desde hace algún tiempo sabemos que, la inflamación producida por nuestro cuerpo secundario a una infección no necesariamente es negativa ya que ayuda a regular el proceso y brinda protección contra estos microorganismos. Sin embargo, Finneran & Nash (2019) expresan que, la participación de la neuroinflamación juega un papel crucial en la progresión de los cambios neuropatológicos que se observan en la EA al activar funciones de la microglía y astrocitos. Cuando los receptores de reconocimiento de patrones se activan en la microglía, la activación de la célula y la producción de mediadores inflamatorios ocurren en presencia de una cascada de señalización distinta, se libera una amplia gama de productos proinflamatorios como las especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y citoquinas perpetuando así, las señales inflamatorias dentro del sistema nervioso central. Los astrocitos a los que nos referimos anteriormente también juegan un papel fundamental ya que intervienen en el mantenimiento de la estabilidad de la barrera hematoencefálica y la modulación de la transmisión neuronal y la integridad del sistema nervioso central. Ahmad et al. (2019) encontraron alteraciones en la morfología y función de los astrocitos en personas con EA, estas células se encuentran presentes en grupos alrededor de las placas amiloides conduciendo a la sobreexpresión de citocinas, como IL-1 β e IL-6, provocando aún más estrés oxidativo.

Capítulo dos

Metodología

2.1 Estrategia de búsqueda

La presente revisión bibliográfica hizo uso de la estrategia PICO, en la cual se desarrolló la pregunta del problema; tomando en consideración los siguientes criterios: tipo población a investigar, intervención, comparación o el grupo de control y resultados. Por lo tanto, en la población de estudio se seleccionó a las personas con diagnóstico de EA, el tipo de intervención seleccionada fue la suplementación con probióticos para restituir la flora microbiana, el grupo control fueron las personas mayores de 60 años sin diagnóstico previo de demencia y los resultados que se esperan es saber si mejora la calidad de vida del paciente al mejorar la sintomatología de la enfermedad.

Para la formulación de la ecuación de búsqueda se hizo uso de los descriptores en inglés y español conjugando operadores lógicos o "booleanos" (AND, OR, NOT) para la identificación de los artículos dentro de la literatura científica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en febrero del 2022 utilizando cuatro bases de datos biomédicas: MEDLINE a través del motor de búsqueda PUBMED, biblioteca virtual de la salud de la Organización Panamericana de la salud (BVS de la OPS), Cochrane y Scopus para identificar documentos científicos primarios y secundarios, en cuyos títulos y resúmenes aporten información que facilite la actualización del tema (tabla 1).

Tabla 1
Resultados obtenidos

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Limitadores	Artículos encontrados
PUBMED	(((Gut Microbiota[Title/Abstract]) OR (Gastrointestinal Microbiomes[Title/Abstract])) OR (Gastrointestinal Flora[Title/Abstract])) AND	Publicaciones en los últimos 5 años Libres de pago Español Ingles	239

	(Alzheimer's Disease[Title/Abstract])		
	((Microbiota-Gut-Brain Axis[Title/Abstract]) OR (Gut-Brain Axis[Title/Abstract])) AND (Alzheimer's Disease[Title/Abstract])		143
	((Gut Flora[Title/Abstract]) OR (Microbiome, Gut[Title/Abstract])) AND (Alzheimer's Disease[Title/Abstract])		15
Total PUBMED encontrados			397
Artículos repetidos			181
Artículos restantes en PUBMED			216
Biblioteca virtual de Salud (BVS)	(Flora Gastrointestinal) OR (microbioma intestinal) OR (flora intestinal) AND (enfermedad de alzheimer)	Publicaciones en los últimos 5 años. Libres de pago. Español	231
	(microflora intestinal) OR (Comunidad Microbiana Gastrointestinal) AND (enfermedad de alzheimer)	Ingles	234
Total BVS			465
Artículos repetidos			230
Artículos restantes en BVS			235
COCHRANE	"Alzheimer disease" in Title Abstract Keyword AND "Gastrointestinal Microbiome" in Title Abstract Keyword	Publicaciones en los últimos 5 años. Libres de pago. Español Ingles	2

	"Alzheimer's disease" in Title Abstract Keyword AND "microbiota" in Title Abstract Keyword	Publicaciones en los últimos 5 años. Libres de pago. Español Ingles	20
Total COCHRANE encontrados			22
Artículos repetidos			2
Artículos restantes en COCHRANE			20
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer's Disease") AND TITLE-ABS-KEY ("Microbiota, Gut")) AND (LIMIT-TO (OA , "publisherfullgold")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))	Publicaciones en los últimos 5 años. Libres de pago. Español Ingles	53
	(TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer's Disease") AND TITLE-ABS-KEY ("Microbiota-Gut-Brain Axis")) AND (LIMIT-TO (OA , "publisherfullgold")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR ,	Publicaciones en los últimos 5 años. Libres de pago. Español Ingles	49

	2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))		
Total SCOPUS encontrados			102
Artículos repetidos			49
Artículos restantes en SCOPUS			53

2.1.1 Criterios de inclusión

- Artículos originales y de revisión.
- Artículos en español y en inglés.
- Artículos relacionados con los objetivos.
- Artículos de los últimos 5 años.
- Artículos libres de pago.

2.1.2 Criterios de exclusión

- Artículos que no se relacionan con los objetivos de la investigación.
- Artículos con un nivel de evidencia 4 y 5.
- Artículos con un grado de recomendación C y D.

2.2 Evidencias y grados de recomendación

Para el actual trabajo se empleó para el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones la escala Sackett.

Tabla 2. Nivel de evidencia y recomendación según el tipo de estudio

--

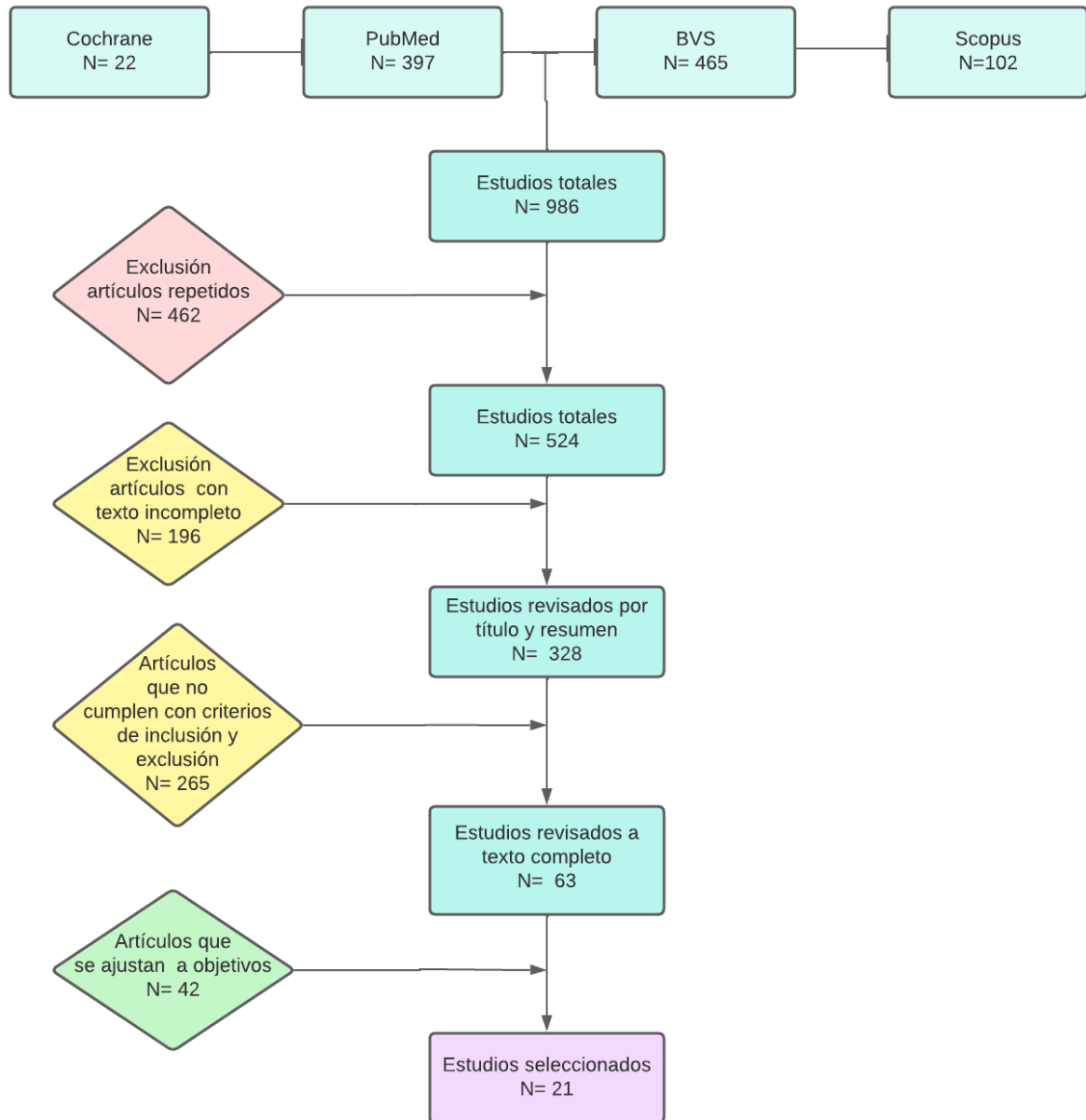
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Tipo de estudio
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos con asignación aleatoria.
	1b	Ensayos clínicos con asignación aleatoria e intervalo de confianza estrecho.
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudios de cohortes individuales y ensayos clínicos de baja calidad.
	3a	Revisiones sistemáticas con homogeneidad de estudios de casos y controles.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Series de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad.
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, basada en fisiología o en intervención teórica.

Nota: Basada en Manterola Delgado, Asenjo-Lobos y Otzen (2014).

Capítulo tres

Resultados

Debido a la heterogeneidad de la literatura biomédica se agrupó por tipos de ensayos científicos, dando como resultado: metanálisis $n = 1$, revisiones sistemáticas $n = 6$, estudios cuasiexperimentales $n = 1$, estudios experimentales $n = 4$, revisiones $n = 9$. Por otro lado, se analizó el nivel de evidencia científica existente, que se expone como resultado: nivel 3b ($n=6$) nivel 3a ($n = 5$), nivel 2b ($n = 2$), nivel 2a ($n = 4$), nivel 1a ($n = 4$).

Figura 1*Diagrama de flujo de resultados*

A continuación, se presenta la tabla con los estudios que cumplen con los criterios de elegibilidad, en donde observamos autores, el nivel de evidencia, intervención, los resultados de cada estudio

Tabla 3

Resultados de los estudios seleccionados

Título del artículo	Autor y año	Nivel de evidencia / Grado de Recomendación	País	Tipo de artículo	Resultados
<p>Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>(Den et al., 2020)</p>	<p>Nivel 1a GR A</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Metanálisis</p>	<p>Encontraron una diferencia significativa con respecto a la mejora en la cognición en las personas que usaron probióticos vs el grupo control, además el malondialdehído (MDA) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) que son biomarcadores inflamatorios y oxidativos también disminuyeron significativamente en el primer grupo.</p> <p>Los probióticos se usaron de 10^8 a 10^{11} UFC / día dosis de <i>Bifidobacterium animalis subsp lactis</i> (BB-12) y</p>

					<i>Lactobacillus paracasei subsp paracasei</i> durante 12 semanas.
Probiotics for Alzheimer's Disease: A Systematic Review	(Naomi et al., 2021)	Nivel 1a GR A	Malasia	Revisión sistemática	<p>La teoría infecciosa especula que, la etiología de la EA podrían estar implicadas las especies bacterianas <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i> y <i>Porphyromonas gingivalis</i>]. El mecanismo es a través de la infección directa, al causar la apoptosis de las neuronas en el SNC. y la inflamación severa, esto puede inducir daño a los tejidos, causando la agregación de placas y ovillos de Aβ, promoviendo así una mayor inflamación y un círculo vicioso.</p> <p>Las investigaciones in vivo y los ensayos clínicos han demostrado que, vale la pena inculcar los probióticos</p>

					en el campo terapéutico para tratar la EA.
Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease	(Ekundayo et al., 2021)	Nivel 2a GR B	Global	Revisión sistemática	<p>La disbiosis intestinal se relaciona con algunos trastornos neurológicos por diferentes mecanismos:</p> <p>1) La producción de sustancias neurotóxicas como el ácido D-láctico y el amoníaco que al alcanzar el sistema nervioso central a través de la circulación sanguínea inducen un daño neuronal.</p> <p>2) Se relaciona con una mayor liberación de citocinas y activadores inmunitarios los cuales provocan neuroinflamación que exagera mucho más el daño.</p> <p>Esta modificación en la composición de la microbiota intestinal es considerada por muchos</p>

					autores citados en esta revisión como factor causal de ansiedad, deterioro cognitivo, problemas de aprendizaje y de conducta los que a su vez han observado en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.
The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review	(Barrio et al., 2021)	Nivel 2a GR B	Global	Revisión sistemática	En los estudios analizados se encontró que los participantes con disbiosis tenían un aumento de bacterias proinflamatorias (<i>Escherichia coli</i>) y una escasez de bacterias antiinflamatorias (<i>Bacteroides</i>), las cuales al interactuar con el sistema inmunológico desencadenaban una mayor liberación de citocinas provocando una inflamación del sistema nervioso

					central, además, estos pacientes tenían depósitos amiloides y deterioro cognitivo lo que podría dar un diagnóstico precoz de EA, ya que se considera un posible estadio prodrómico de la enfermedad.
Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review	(Ticine si et al., 2018)	Nivel 2b GR B	Italia	Revisión sistemática	Varios autores concluyen que taxones de bacterias intestinales como: <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycobacteria</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Citrobacter</i> y <i>Bacillus</i> pueden producir proteínas amiloides y ser entregadas al sistema nervioso central células por medio del sistema inmunitario entérico o ingresar directamente a la circulación sistémica como consecuencia de una permeabilidad

					mucosa alterada inducida por la disbiosis.
Probiotic Supplementati on Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial	(Kim et al., 2021)	Nivel 1a GR A	Repúbli ca de Corea	Ensayo controlado aleatorio	Los pacientes que tomaron probióticos tuvieron un cambio en su microbiota intestinal que consistió en la disminución de Eubacterium, Allisonella y Prevotellaceae, estas tres especies están relacionadas con la inflamación, sin embargo, el género Allisonella que tuvo una reducción significativa produce histamina la cual provoca una respuesta inflamatoria a nivel central y sistémico. Adicionalmente, los datos arrojados por este estudio evidenciaron que en el grupo que tomo probióticos hubo un aumento de BDNF, un factor neurotrófico vital para la formación sináptica, la plasticidad

					y las respuestas neuroinmunes, esto sugiere que la suplementación para modificar la microbiota intestinal proporciona mejoras en el funcionamiento cognitivo y cerebral.
GuanXinNing Tablet Attenuates Alzheimer's Disease via Improving Gut Microbiota, Host Metabolites, and Neuronal Apoptosis in Rabbits	(Zhang et al., 2021)	Nivel 3a GR B	China	Ensayo cuasiexperimental	<p>En los conejos que recibían tabletas de GuanXinNing mejoraron los síntomas de Alzheimer al reducir los niveles de colesterol, la deposición de péptido beta amiloide y regular los trastornos de la microbiota intestinal.</p> <p>Disminuyó significativamente la relación Firmicutes/Bacteroidetes, especies que se han relacionado con la producción de N-óxido de trimetilamina (TMAO), en los análisis metabólicos se</p>

					observó una disminución en niveles de LDL y TMAO que están implicados en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer además de aumentar los niveles de glutamato el cual es un antioxidante celular.
Bifidobacterium Lactis Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate Alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model	(Cao et al., 2021)	Nivel 2b GR B	China	Ensayo clínico controlado	Los ratones que fueron tratados con Probio-M8 y por consiguiente cambiaron la composición de su microbiota intestinal tuvieron un mejor rendimiento cognitivo, el número de beta amiloide se redujo significativamente y las placas con depósito de este (con tamaños pequeños o medianos) se distribuyeron con menor proporción en el cerebro a comparación del grupo control, además que no se

					observaron signos como la apatía, psicosis y ansiedad.
Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis	(Hung et al., 2022)	Nivel 2a GR B	China	Revisión sistemática	Se encontró que, los pacientes con EA tienen en su composición microbiana intestinal un predominio de <i>Proteobacteria</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Phascolarctobacterium</i> mientras que <i>Firmicutes</i> , <i>Clostridiaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Rikenellaceae</i> fueron significativamente más bajos en comparación con la población sana. Hay hallazgos que sugieren fuertemente que la disbiosis de estos pacientes puede ser un factor de riesgo en la iniciación y progresión de la EA.
Fecal Microbiota Transplantation: A	(Nandwana & Debba	Nivel 3b GR B	India	Revisión	La revisión sugiere que la modificación de la microbiota intestinal por medio de intervención

Microbiome Modulation Technique for Alzheimer's Disease	rma, 2021)				dietética, probióticos y trasplante de materia fecal es un enfoque prospectivo para el tratamiento de distintos trastornos neurológicos, entre ellos la enfermedad de Alzheimer.
Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota	(Qian et al., 2021)	Nivel 3b GR B	China	Revisión	Algunos componentes que tienen relación directa con la microbiota intestinal como los lipopolisacáridos o las citocinas proinflamatorias producidas por células del sistema inmune influenciadas por la disbiosis (aumento de <i>Acidovorax</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Glutamicibacter</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Propionibacterium</i>) tienen una implicación en la neuroinflamación lo que desempeña un papel muy importante en

					la progresión de la patogenicidad del Alzheimer al aumentar la producción de beta amiloide, inhibir la eliminación de este por parte de la microglía y la hiperfosforilación de la proteína Tau.
The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology.	(Doi et al., 2021)	Nivel 3b GR B	Estados Unidos	Revisión	La microbiota de las personas con enfermedad de Alzheimer tiene una mayor abundancia de las familias Bacteroidaceae, Rikenellaceae y Gemellaceae, las cuales liberan amiloide funcional y desencadenan el pliegue incorrecto de las proteínas lo que a su vez promueve la neuroinflamación.
Fecal Microbiota Transplantation: A New	(Xu et al., 2021)	Nivel 3b GR B	China	Revisión	En los pacientes con enfermedad de Alzheimer hay un aumento de bacterias

<p>Therapeutic Attempt from the Gut to the Brain</p>					<p>productoras de lipopolisacáridos como <i>Escherichia</i>, <i>Shigella</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i>, <i>Burkholderiaceae</i>, <i>Staphylococcaceae</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i> y se relaciona con un aumento en la liberación de citocinas inflamatorias que contribuyen a la neuroinflamación y a la patogenia de la enfermedad.</p>
<p>Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease</p>	<p>(Kesik a et al., 2021)</p>	<p>Nivel 3a GR B</p>	<p>Tailandia</p>	<p>Revisión</p>	<p>Se encontró que el aumento de bacterias proinflamatorias como <i>Bacillus fragilis</i>, <i>Eubacterium rectale</i>, <i>Eubacterium hallii</i> están presentes en pacientes con amiloide positivo vs sujetos sanos. Los amiloides derivados de bacterias (<i>E. coli</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>S. Typhimurium</i>,</p>

					Pseudomonas fluorescens) también juegan un rol importante en la agregación del péptido beta-amiloide en la enfermedad de Alzheimer
The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?	(Megur et al., 2020)	Nivel 3b GR B	Lituania	Revisión	<p>Bacterias como <i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella enterica</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> producen fibra amiloide extracelulares, esto desencadenaría respuestas inmunitarias que tienen como fin la formación endógena de amiloide en el sistema nervioso central.</p> <p>Estudios clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer mostraron que, su microbiota intestinal tenían niveles reducidos de</p>

					<p>Fusobacteriaceae, Firmicutes, Actinobacteria y Bifidobacterium y niveles elevados de Bacteroidetes. El uso de antibióticos como rifampicina y minociclina en modelos animales redujo los niveles de péptido beta-amiloide en el cerebro, se asocia con una menor neuroinflamación y mejora en la memoria.</p>
<p>The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology.</p>	<p>(Rutsh et al., 2020)</p>	<p>Nivel 3a GR B</p>	<p>Suiza</p>	<p>Revisión</p>	<p>El perfil microbiano de las heces en los pacientes con Alzheimer muestra un aumento de Bacteroidetes y disminución de Ruminococcaceae, Turicibacteraceae y Clostridiaceae.</p> <p>En estudios experimentales realizados en humanos se encontró que, la suplementación con</p>

					<p>probióticos (Bifidobacterium longum) indujo efectos antiinflamatorios y supresión de la acumulación de péptido beta-amiloide en el sistema nervioso central debido a los cambios en la microbiota intestinal.</p>
<p>Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment.</p>	<p>(Liu et al., 2020)</p>	<p>Nivel 3a GR B</p>	<p>China</p>	<p>Revisión</p>	<p>La disbiosis intestinal (aumento de <i>Escherichia coli</i>, <i>Shigella</i> y disminución de <i>Eubacterium rectale</i>, <i>Firmicutes</i>, <i>Bifidobacterium</i>) contribuye a la progresión de la enfermedad de Alzheimer al aumentar la formación de placa amiloide y la neuroinflamación. La suplementación con probióticos en los estudios experimentales realizados en humanos no demostró un cambio</p>

					la composición de la flora intestinal (según la secuenciación del ARNr 16s). Los probióticos se han sido promocionados al público general, sin embargo, las distintas formulaciones pueden tener resultados clínicos contradictorios.
d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease	(Chang et al., 2020)	Nivel 2a GR B	China	Revisión sistemática	Se han observado alteraciones de la microbiota intestinal y los metabolitos, incluido el glutamato, en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas entre ellas pacientes con EA. <i>Corynebacterium glutamicum</i> , <i>Brevibacterium lactofermentum</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> y <i>Campylobacter jejuni</i> , son especies que afectan el metabolismo del glutamato (principal neurotransmisor

					<p>excitatorio del cerebro) esta probablemente es una de las razones por la cual hay un deterioro de la memoria y el aprendizaje contribuyendo significativamente con el desarrollo o progresión de la EA.</p>
<p>Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice</p>	<p>(Yang et al., 2020)</p>	<p>Nivel 1a GR A</p>	<p>China</p>	<p>Ensayo clínico controlado</p>	<p>La suplementación con probióticos (ProBiotic-4) moduló la disbiosis de la microbiota intestinal y los déficits del eje microbiota-intestino-cerebro, mejorando la disfunción cognitiva en los ratones seniles. Dichos hallazgos proporcionan una nueva diana terapéutica para el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento.</p>

<p>Obesity Impairs Short-Term and Working Memory through Gut Microbial Metabolism of Aromatic Amino Acids</p>	<p>(Arnoriaga-Rodríguez et al., 2020)</p>	<p>Nivel 3a GR B</p>	<p>España</p>	<p>Estudio cuasiexperimental</p>	<p>En este estudio se encontró que varias especies del filo Firmicutes (<i>Clostridium</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Eubacterium</i>, y la familia <i>Selenomonadaceae</i>) se asociaron con puntuaciones positivas de memoria y por otro lado, el aumento de especies de los filos Bacteroidetes y Proteobacteria se asociaron a puntuaciones negativas de memoria.</p>
<p>Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease</p>	<p>(Pluta et al., 2020)</p>	<p>Nivel 3b GR B</p>	<p>Polonia</p>	<p>Revisión</p>	<p>Están ampliamente estudiados los efectos de los probióticos que contienen <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> ya que tienen un papel en la disminución de la neuroinflamación, mejora de la función cognitiva y memoria de adultos mayores con problemas de memoria.</p>

					Esto ha sido replicado en pacientes con deterioro cognitivo leve, Alzheimer y adultos sanos obteniendo resultados beneficiosos en los participantes.
--	--	--	--	--	--

Discusión

En el presente trabajo de investigación se resumieron los hallazgos más recientes sobre el papel de la disbiosis en el desarrollo de la EA por medio de la disfunción del eje intestino-cerebro. La composición microbiana intestinal actúa como un factor de influencia significativo en diversos trastornos neurológicos relacionados con la edad. Varios factores extrínsecos (dieta, estilo de vida e infección) e intrínsecos (genética, metabolitos, respuesta inmunitaria y hormonas) influyen en la composición de la microflora intestinal, que a su vez produce neurotransmisores (colina, triptófano, AGCC y hormonas) en el tracto gastrointestinal que regula el sistema nervioso central (Doifode et al., 2021). El envejecimiento provoca una alteración en la composición microbiana intestinal con una gran abundancia de bacterias proinflamatorias y una baja distribución de bacterias antiinflamatorias que inducen una inflamación sistémica local que conduce a una mayor permeabilidad del tracto gastrointestinal afectando, de este modo, a la función de la barrera hematoencefálica promoviendo así, la neuroinflamación, la lesión neuronal y muerte. (Megur et al., 2020)

En la investigación realizada por Kesika et al. (2021) se encontró que, los amiloides derivados de bacterias (curli, tau, A β y prion) son factores iniciadores de la agregación del péptido β amiloide en la EA. El amiloide producido por la cepa bacteriana incluye curli (*E. coli*), TasA (*Bacillus subtilis*), FapC (*Pseudomonas fluorescens*), modulinas solubles en fenol (*Staphylococcus aureus*), etc., contribuye a la aparición de Alzheimer al promover mal plegamiento de oligómeros y fibrillas de amiloide. Esto coincide con datos obtenidos de la investigación de Ticinesi et al. (2018) en donde se concluyó que, taxones de bacterias intestinales como: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Mycobacteria*, *Klebsiella*, *Citrobacter* y *Bacillus* pueden producir proteínas amiloides y ser entregadas al sistema nervioso central células por medio del sistema inmunitario entérico o ingresar directamente a la circulación sistémica, como consecuencia de una permeabilidad alterada de la barrera hematoencefálica. (Kesika et al., 2021; Ticinesi et al., 2018)

Múltiples estudios indican actualmente que, la participación de la neuroinflamación juega un papel crucial en la progresión de los cambios neuropatológicos que se observan en la EA. Es bien conocido que, los factores clave responsables de la inducción de la neuroinflamación son la microglía y los astrocitos activados, estas células están encargadas de la producción de mediadores inflamatorios como especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y citoquinas (Ahmad et al., 2019; Qian et al., 2021). La presencia de células microgliales activadas y astrocitos reactivos asociados con componentes del complemento activados en la vecindad de las placas amiloides son los rasgos característicos de la neuroinflamación. También se observaron marcadores inflamatorios mejorados en la sangre y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EA. El envejecimiento junto con infecciones crónicas repetidas conduce a la exposición a exotoxinas como lipopolisacáridos (LPS) y amiloide bacteriano, lo que provoca una activación alterada de las células microgliales que agrava la respuesta inflamatoria y la fibrilación amiloide en el cerebro que conduce a la patogénesis de la EA (Ekundayo et al., 2021).

Un hallazgo interesante en un estudio reciente realizado por Arnoriaga-Rodríguez et al. (2020) encontraron que, el trasplante de materia fecal de humanos con obesidad a ratones produjo una disminución en las puntuaciones de memoria, la secuenciación del ARN de la corteza prefrontal medial de estos ratones demostró que, la memoria a corto plazo está asociada fuertemente con vías de aminoácidos aromáticos, genes inflamatorios y grupos de especies bacterianas. Diversas investigaciones realizadas tanto en modelos humanos como animales demuestran el efecto benéfico que tiene el uso de probióticos para disminuir la neuroinflamación y mejorar la cognición, ejemplo de esto es un estudio realizado por Yang et al. (2020) en donde, la suplementación con *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei* pudo modular la disbiosis bacteriana existente, mejorando así la disfunción cognitiva en los ratones SAMP8 (Senescence-- Accelerated Mouse Prone 8), que son un modelo de envejecimiento acelerado que desarrolla patologías características de la

EA. Estas investigaciones marcan un precedente para pensar nuevas dianas terapéuticas a utilizarse como estrategia para reducir los trastornos neurológicos.

En un ensayo cuasiexperimental Zhang et al. (2021) donde utilizaron 18 conejos machos blancos de 2-3 meses, estos se dividieron en tres grupos cada uno conformado por 6 conejos; el primer grupo recibió comida normal, el segundo siguió una dieta específica y el tercero fue tratado con 250 mg/kg de GuanXinNing (ácido salvianólico, ácido rosmarínico, ácido ferúlico, ácido clorogénico y ácido cafeico) por 12 semanas y se realizaron pruebas de comportamiento, detección de parámetros bioquímicos sanguíneos y exámenes histopatológicos. En los conejos que recibían este tratamiento se encontró una mejoría de los síntomas de Alzheimer al reducir los niveles de colesterol, la deposición de péptido beta amiloide y regular los trastornos de la microbiota intestinal. Otro estudio realizado por Cao et al. (2021) que involucraba ratones, los cuales, se mantuvieron en un entorno controlado, se dividieron en dos grupos: en el primer grupo se administraron probióticos (*Bifidobacterium Lactis*) y el segundo grupo fue de control, se hicieron estudios inmunohistoquímicos, perfiles de microbioma y pruebas de comportamiento. Al concluir los experimentos se sacrificaron los ratones y se recogió tejido cerebral, aquellos que fueron tratados con *Bifidobacterium Lactis* y por consiguiente cambiaron la composición de su microbiota intestinal, tuvieron un mejor rendimiento cognitivo, el número de beta amiloide se redujo significativamente y las placas con depósito de este (con tamaños pequeños o medianos) se distribuyeron con menor proporción en el cerebro a comparación del grupo control. Además que, no se observaron signos como la apatía, psicosis y ansiedad. (Cao et al., 2021; Zhang et al., 2021)

En el caso de los humanos, también hay estudios clínicos. Kim et al. (2021) realizaron un ensayo controlado aleatorio en el que participaron 63 personas mayores de 65 años, 31 personas recibieron placebo (500 mg de aceite de soja) y 32 personas recibieron probióticos (109 UFC de *Bifidobacterium bifidum* BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI en aceite de soja). Los pacientes que tomaron probióticos tuvieron un cambio en su microbiota intestinal que consistió en la disminución de Eubacterium, Allisonella y Prevotellaceae. Estas tres

especies, están relacionadas con la inflamación, sin embargo, el género *Allisonella* que tuvo una reducción significativa produce histamina la cual, provoca una respuesta inflamatoria a nivel central y sistémico. Adicionalmente, los datos arrojados por este estudio evidenciaron que, en el grupo que tomo probióticos hubo un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un factor neurotrófico vital para la formación sináptica, la plasticidad y las respuestas neuro inmunes. Esto sugiere que, la suplementación para modificar la microbiota intestinal proporciona mejoras en el funcionamiento cognitivo y cerebral. Un estudio de Den et al. (2020) evidencia una diferencia significativa con respecto a la mejora en la cognición en las personas que usaron probióticos (*Bifidobacterium animalis subsp lactis* (BB-12) y *Lactobacillus paracasei subsp paracasei* durante 12 semanas) vs el grupo control, además el malondialdehído (MDA) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) que son biomarcadores inflamatorios y oxidativos también disminuyeron significativamente en el primer grupo (Den et al., 2020; Kim et al., 2021).

La razón por la que los probióticos son capaces de producir los cambios descritos en los modelos experimentales, según Rutsch et al. (2020) tiene que ver con el perfil microbiano. Estudios clínicos realizados en esta población mostraron que su microbiota intestinal tenía niveles reducidos de Fusobacteriaceae, Firmicutes, Actinobacteria y *Bifidobacterium* y niveles elevados de Bacteroidetes. En estudios experimentales en humanos descritos en dicha investigación se encontró que, la suplementación con probióticos (*Bifidobacterium longum*) indujo efectos antiinflamatorios y supresión de la acumulación de péptido beta amiloide en el sistema nervioso central debido a los cambios en la microbiota intestinal. Pluta et al. (2020) afirma estos hallazgos, encontró que la microbiota intestinal en estos pacientes constaba de una disminución de Firmicutes y aumento de *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Helicobacter pylori* y *Borrelia burgdorferi*. El aumento de estas especies conlleva a una producción de monoaminas, metionina, glutamato y homocisteína, las cuales llegan al sistema nervioso central a través del sistema linfático y circulatorio afectando así su actividad, lo que puede evidenciarse clínicamente

como cambios de comportamiento. Este autor también concluye que, la suplementación con probióticos que contienen *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tiene un papel en la disminución de la neuroinflamación, mejora de la función cognitiva y memoria de adultos mayores con problemas de memoria (Pluta et al., 2020; Rutsch et al. 2020).

Conclusiones

Los estudios analizados en modelos humanos y animales, sugieren que, la disbiosis intestinal juega un papel importante al influir en la comunicación bidireccional que existe entre el cerebro y el intestino. La información recopilada indica que, la alteración de la microbiota intestinal puede participar en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer al aumentar la permeabilidad intestinal y la consecuente translocación bacteriana. Esto provocaría neuroinflamación, cambios epigenéticos, alteraciones cerebrovasculares y formación de amiloide contribuyendo de manera importante en el desarrollo de la enfermedad.

La composición de la microbiota intestinal difiere entre los pacientes con Alzheimer y los adultos sin demencia. Se cree que, este cambio conformacional en el primer grupo aumenta la concentración de lipopolisacárido y la neuroinflamación que contribuye a la neurotoxicidad amiloide. La producción de péptido beta amiloide podría estar asociada con *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Mycobacterium spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, y *Streptococcus spp.*

La modificación de la microbiota intestinal por medio de la suplementación con probióticos podría proporcionar un enfoque novedoso para la prevención y el tratamiento de la EA. Los estudios clínicos realizados en humanos evidenciaron una mejoría en la memoria, reducción de la inflamación y el estrés oxidativo en pacientes con EA.

Referencias

- Ahmad, M. H., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2019). Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *59*, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.034>
- Arnoriaga-Rodríguez, M., Mayneris-Perxachs, J., Burokas, A., Contreras-Rodríguez, O., Blasco, G., Coll, C., Biarnés, C., Miranda-Olivos, R., Latorre, J., Moreno-Navarrete, J.-M., Castells-Nobau, A., Sabater, M., Palomo-Buitrago, M. E., Puig, J., Pedraza, S., Gich, J., Pérez-Brocal, V., Ricart, W., Moya, A., ... Fernández-Real, J. M. (2020). Obesity Impairs Short-Term and Working Memory through Gut Microbial Metabolism of Aromatic Amino Acids. *Cell Metabolism*, *32* (4), 548–560. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.09.002>
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*, *322* (16), 1589–1599. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
- Badal, V. D., Vaccariello, E. D., Murray, E. R., Yu, K. E., Knight, R., Jeste, D. V., & Nguyen, T. T. (2020). The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients*, *12* (12). <https://doi.org/10.3390/nu12123759>
- Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, *20* (6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>
- Barrio, C., Arias-Sánchez, S., & Martín-Monzón, I. (2021). The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, *137*, 105640. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105640>

- Borsom, E. M., Lee, K., & Cope, E. K. (2020). Do the Bugs in Your Gut Eat Your Memories? Relationship between Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*, *10* (11). <https://doi.org/10.3390/brainsci10110814>
- Cao, J., Amakye, W. K., Qi, C., Liu, X., Ma, J., & Ren, J. (2021). Bifidobacterium Lactis Probio-M8 regulates gut microbiota to alleviate Alzheimer's disease in the APP/PS1 mouse model. *European Journal of Nutrition*, *60* (7), 3757–3769. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02543-x>
- Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., Ferrari, C., Guerra, U. P., Paghera, B., Muscio, C., Bianchetti, A., Volta, G. D., Turla, M., Cotelli, M. S., Gennuso, M., Prella, A., Zanetti, O., Lussignoli, G., Mirabile, D., INDIA-FBP Group. (2017). Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*, *49*, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>
- Chang, C.-H., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2020). d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *21* (8). <https://doi.org/10.3390/ijms21082676>
- Den, H., Dong, X., Chen, M., & Zou, Z. (2020). Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging*, *12* (4), 4010–4039. <https://doi.org/10.18632/aging.102810>
- Doifode, T., Giridharan, V. V., Generoso, J. S., Bhatti, G., Collodel, A., Schulz, P. E., Forlenza, O. V., & Barichello, T. (2021). The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological Research*, *164*, 105314. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105314>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations

- of the International Working Group. *Lancet Neurology*, 20 (6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Ekundayo, T. C., Olasehinde, T. A., Okaiyeto, K., & Okoh, A. I. (2021). Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 648484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648484>
- Finneran, D. J., & Nash, K. R. (2019). Neuroinflammation and fractalkine signaling in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16 (1), 30. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1412-9>
- Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Revista de neurologia*, 66 (11), 377–386. <https://doi.org/10.33588/rn.6611.2017519>
- Hung, C.-C., Chang, C.-C., Huang, C.-W., Nouchi, R., & Cheng, C.-H. (2022). Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 14 (1), 477–496. <https://doi.org/10.18632/aging.203826>
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58 (1), 1–15. <https://doi.org/10.3233/jad-161141>
- Kaushik, S., Vani, K., Chumber, S., Anand, K. S., & Dhamija, R. K. (2021). Evaluation of MR Visual Rating Scales in Major Forms of Dementia. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 12 (1), 16–23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716806>
- Kesika, P., Suganthy, N., Sivamaruthi, B. S., & Chaiyasut, C. (2021). Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 264, 118627. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118627>
- Kim, C.-S., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D.-M. (2021). 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. *The Journals of Gerontology*, 76 (1), 32–40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>

- Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29 (9), 1335–1340. <https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- Liu, S., Gao, J., Zhu, M., Liu, K., & Zhang, H.-L. (2020). 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>
- Markulin, I., Matasin, M., Turk, V. E., & Salković-Petrisic, M. (2022). Challenges of repurposing tetracyclines for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 57, 5026–5043. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02457-2>
- Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., & Burokas, A. (2020). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame?. *Nutrients*, 13 (1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
- Nandwana, V., & Debbarma, S. (2021). Fecal Microbiota Transplantation: A Microbiome Modulation Technique for Alzheimer's Disease. *Cureus*, 13 (7), e16503. <https://doi.org/10.7759/cureus.16503>
- 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). <https://doi.org/10.3390/nu14010020>
- Paley, E. L. (2019). Discovery of Gut Bacteria Specific to Alzheimer's Associated Diseases is a Clue to Understanding Disease Etiology: Meta-Analysis of Population-Based Data on Human Gut Metagenomics and Metabolomics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72 (1), 319–355. <https://doi.org/10.3233/jad-190873>
- Parra, M. A., Baez, S., Sedeño, L., Gonzalez, C., Santamaría-García, H., Aprahamian, I., Bertolucci, P. H., Bustin, J., Camargos, M. A., Cano-Gutierrez, C., Caramelli, P., Chaves, L., Cogram, P., Beber, B. C., Court, F. A., de Souza, L. C., Custodio, N., Damian, A., de la Cruz, M., ... Ibanez, A. (2021). Dementia in Latin America: Paving

- the way toward a regional action plan. *Alzheimer's & Dementia*, 17 (2), 295–313.
<https://doi.org/10.1002/alz.12202>
- Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., & Czuczwar, S. J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging*, 12 (6), 5539–5550.
<https://doi.org/10.18632/aging.102930>
- Qian, X.-H., Song, X.-X., Liu, X.-L., Chen, S.-D., & Tang, H.-D. (2021). Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota. *Ageing Research Reviews*, 68, 101317. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101317>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiiano, 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).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 11, 604179. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J., & van der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 397 (10284), 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- Shi, N., Li, N., Duan, X., & Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 4, 14.
<https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
- Strasser, B., Wolters, M., Weyh, C., Krüger, K., & Ticinesi, A. (2021). The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients*, 13 (6). <https://doi.org/10.3390/nu13062045>
- Sun, Y., Sommerville, N. R., Liu, J. Y. H., Ngan, M. P., Poon, D., Ponomarev, E. D., Lu, Z., Kung, J. S. C., & Rudd, J. A. (2020). Intra-gastrointestinal amyloid- β 1-42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology. *The Journal of Physiology*, 598 (19), 4209–4223. <https://doi.org/10.1113/jp279919>

- Ticinesi, A., Tana, C., Nouvenne, A., Prati, B., Lauretani, F., & Meschi, T. (2018). Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, *13*, 1497–1511. <https://doi.org/10.2147/cia.s139163>
- Tran, T., Corsini, S., Kellingray, L., Hegarty, C., Le Gall, G., Narbad, A., Müller, M., Tejera, N., O'Toole, P., Minihane, A., & Vauzour, D. (2019). APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB Journal*, *33* (7), 8221–8231. <https://doi.org/10.1096/fj.201900071R>
- Vendrik, K. E. W., Ooijevaar, R. E., de Jong, P. R. C., Laman, J. D., van Oosten, B. W., van Hilten, J. J., Ducarmon, Q. R., Keller, J. J., Kuijper, E. J., & Contarino, M. F. (2020). Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 98. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00098>
- Xu, H.-M., Huang, H.-L., Zhou, Y.-L., Zhao, H.-L., Xu, J., Shou, D.-W., Liu, Y.-D., Zhou, Y.-J., & Nie, Y.-Q. (2021). Fecal Microbiota Transplantation: A New Therapeutic Attempt from the Gut to the Brain. *Gastroenterology Research and Practice*, *2021*, 6699268. <https://doi.org/10.1155/2021/6699268>
- Yang, X., Yu, D., Xue, L., Li, H., & Du, J. (2020). Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *Acta Pharmaceutica Sinica*, *10* (3), 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>
- Yu, D., Meng, X., de Vos, W. M., Wu, H., Fang, X., & Maiti, A. K. (2021). Implications of Gut Microbiota in Complex Human Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, *22* (23). <https://doi.org/10.3390/ijms222312661>
- Zhang, F., Xu, Y., Shen, L., Huang, J., Xu, S., Li, J., Sun, Z., He, J., Chen, M., & Pan, Y. (2021). GuanXinNing Tablet Attenuates Alzheimer's Disease via Improving Gut Microbiota, Host Metabolites, and Neuronal Apoptosis in Rabbits. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2021*, 9253281. <https://doi.org/10.1155/2021/9253281>

- Zhang, M., Zhao, D., Zhou, G., & Li, C. (2020). Dietary Pattern, Gut Microbiota, and Alzheimer's Disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68 (46), 12800–12809. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08309>
- Zhou, Y., Wang, Y., Quan, M., Zhao, H., & Jia, J. (2021). Gut Microbiota Changes and Their Correlation with Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81 (2), 583–595. <https://doi.org/10.3233/jad-201497>
- Zhuang, L., Chen, H., Zhang, S., Zhuang, J., Li, Q., & Feng, Z. (2019). Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17 (1), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2018.10.002>