



Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: revisión bibliográfica

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Abril 2022



Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: revisión bibliográfica

Bleidy Yelissa Prieto Cerquera
Angie Daniela Salazar Quintero

Asesora:

Karen Andrea Cubillos Abello MSc.

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Abril 2022



Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: revisión bibliográfica

Aprobada: _____

Jurados: _____

Asesora: **Karen Andrea Cubillos Abello MSc.**

**Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca
Facultad de Ciencias de la Salud
Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico
Bogotá, Abril 2022**

Revisión bibliográfica

Agradecimientos

Primero daré gracias a mis padres Jhon y Jacqueline por ser el pilar fundamental en este camino, a mis hermanos y a mis tías Yuli y Yaned por estar ahí apoyándome cuando más lo necesité, a Stefany por ser mi amiga incondicional desde el primer día, a Daniela y a Karen nuestra querida docente y asesora, que hicieron esto posible y por ultimo y no menos importante a Dios, por darme la fortaleza para superar cada uno de los obstáculos presentados durante mi carrera.

Bleidy P.

A nuestra directora Karen Andrea Cubillos Abello Msc, por sus enseñanzas, por su paciencia, y sobre todo por su exigencia. A mi hermano, mis amigos, mis amigas y familia que me animaron en todo momento y que se alegraron con cada uno de mis triunfos, como si fuese el de ellos. Finalmente agradecer a todos los docentes del programa de Bacteriología con los cuales tuve la oportunidad de adquirir y mejorar mis conocimientos y a las personas que apoyaron mi proceso de practica formativa en el Jardín Botánico de Bogotá y en el Hospital San Juan de Dios en Sonsón – Antioquía, finalmente a mis compañeros de pregrado y en especial a mi compañera de trabajo de grado Bleidy Yelissa Prieto Cerquera por aportar y compartir sus conocimientos y ayuda en la elaboración de este documento.

Daniela S.

Dedicatoria

A mis padres por haber sido un apoyo incondicional para llegar hasta este punto y estar ahí en el camino hacia mis objetivos, además por su infinita bondad y amor incondicional. Por sus sabios consejos, compañía y motivación constante que me ha permitido formarme y construirme como persona y profesional.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen

Introducción

Objetivos

1. Marco Teórico

1.1 Antecedentes

1.2 Enfermedades Neurodegenerativas

1.2.1 Enfermedad de Alzheimer

1.2.1.1 Características Clínicas

1.2.1.2 Diagnóstico

1.2.2 Enfermedad de Parkinson

1.2.2.1 Características Clínicas

1.2.2.2 Diagnóstico

1.3 Microbiota Intestinal

1.3.1 Funciones de la Microbiota

1.3.2 Métodos para el estudio de la microbiota intestinal

2. Diseño metodológico

2.1 Tipo de investigación

2.2 Alcance de la investigación

2.3 Población objeto de muestra

2.4 Muestra del análisis

3. Resultados

3.1 Fuentes de investigación

3.2 Resultados de la revisión bibliográfica

3.2.1 Ecología intestinal de la Enfermedad de Alzheimer

3.2.2 Ecología intestinal de la Enfermedad de Parkinson

3.2.3 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro

3.2.4 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad y la inmunidad

3.2.5 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad de Alzheimer

3.2.6 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad de Parkinson

4. Discusión

5. Conclusiones

6. Referencias Bibliográficas

Índice de figuras

Figura 1. Artículos consultados sobre microbiota intestinal y enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Parkinson EP y Enfermedad de Alzheimer EA) incluyendo la comparación con personas sanas

Figura 2.Modulación del eje microbiota-intestino-cerebro

Índice de Tablas

Tabla 1. Comparación de la composición de la microbiota intestinal normal con la microbiota de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas: revisión bibliográfica

RESUMEN

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo, compuesta por bacterias, virus y hongos, que se adquieren después del nacimiento y que cumplen varias funciones importantes. La microbiota intestinal está determinada por factores como la edad, la alimentación, la genética, el ambiente, entre otros. Se ha descubierto que existe una relación entre la disbiosis o alteración de la composición de la microbiota y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (EP) y el Alzheimer (EA).

Estudios evidencian que el intestino y el sistema nervioso central (SNC) se comunican entre sí. La secuenciación del gen de ARN ribosómico 16S (ARNr) pone en evidencia que la microbiota intestinal bacteriana se encuentra alterada en algunas enfermedades neurodegenerativas y comprueba que la diversidad de la microbiota intestinal disminuye sobre todo en edades adultas. Esto, explica que el envejecimiento puede aumentar la inflamación intestinal y cambiar los taxones bacterianos; así se incrementan las bacterias proinflamatorias y disminuyen las bacterias antiinflamatorias, desencadenando inflamación sistémica del SNC, lo que resulta en una neurodegeneración.

En esta monografía se ofrece una revisión bibliográfica, donde se busca comparar la microbiota intestinal en personas sanas y en personas con enfermedades neurodegenerativas y relacionar la disbiosis intestinal con el desarrollo de estas enfermedades. Así mismo, se pretende contribuir en futuras investigaciones sobre el uso de estrategias que permitan mejorar el proceso de diagnóstico y pronóstico temprano en el desarrollo de enfermedades crónicas del sistema nervioso y así llegar a evitar la manifestación de síntomas neurológicos que bajan la calidad de vida humana.

Palabras claves: Microbiota intestinal, Enfermedades neurodegenerativas, Parkinson, Alzheimer

Introducción

Revisión bibliográfica

El Parkinson y el Alzheimer son trastornos neurodegenerativos comunes en la etapa de la vejez y se consideran fuente de discapacidad a nivel mundial. La enfermedad de Parkinson se considera el trastorno neurológico con mayor índice de crecimiento en la población. Dorsey et al., mencionan que de 1990 a 2015 el número de personas con esta enfermedad se duplicó a más de 6 millones y se prevé que esta cifra se duplique a más de 12 millones para 2040. Factores como el aumento de la longevidad, el tabaquismo y el aumento de la industrialización, podrían elevar la cifra a más de 17 millones¹. De igual manera, la enfermedad de Alzheimer tiene una prevalencia mundial de 24 millones y se prevé que se cuadruplica para el año 2050. Solo en los Estados Unidos esta enfermedad es la causa más frecuente de demencia y está caracterizada por un deterioro progresivo de la función cognitiva, en particular el dominio de la memoria; causando costos de atención médica estimados en \$172 mil millones por año¹. Como se mencionó anteriormente, las personas que padecen estas patologías tienen un grado considerable de discapacidad y por tanto requieren de cuidados y atención especial por parte del sistema de salud y de su familia.

Desafortunadamente, no existe un tratamiento que erradique por completo estas enfermedades, debido a que, por lo regular son diagnosticadas cuando ya hay aparición de síntomas neurológicos irreversibles, disfunción e incluso pérdida neuronal².

Las evidencias sugieren que la disbiosis intestinal está relacionada con los síntomas no motores de las enfermedades neurodegenerativas, y que la inflamación intestinal podría estar asociada a la patogénesis de estas enfermedades³. En el intestino, cuando se presenta una respuesta inflamatoria se induce la alteración de la barrera de la mucosa intestinal, provocando una exposición alta de la microbiota. La interacción entre el sistema nervioso entérico, el sistema inmunológico y la microbiota se extiende al cerebro a través de una variedad de estímulos que se producen entre estos sistemas y su red de comunicación, lo que podría verse como un eje integrado microbiota-inmunológico-neuro intestino-cerebro⁴.

A lo largo de la historia de la medicina se han desarrollado múltiples teorías para dar explicación al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, se ha atribuido su origen a enfermedades tumorales, a edades avanzadas, factores ambientales y genéticos⁵. Nuevas investigaciones incluyen la relación que tiene la disbiosis de la microbiota intestinal con el desarrollo de estas enfermedades. La microbiota intestinal está compuesta por bacterias, virus y hongos que en conjunto se comportan de manera benéfica y normal en el cuerpo humano;

Revisión bibliográfica

cuando existe un desequilibrio en esta composición, se aumenta el riesgo de padecer ciertas enfermedades incluyendo las enfermedades neurodegenerativas⁶.

Con esta revisión bibliográfica, se pretende conocer la microbiota intestinal en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas y evaluar su relación en el desarrollo de la enfermedad, con el fin de crear bases para futuras investigaciones que determinen biomarcadores para el diagnóstico precoz de estas condiciones clínicas.

Objetivos

Objetivo general

Revisar la variabilidad de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Objetivos específicos

- Comparar la microbiota intestinal de personas sanas con la microbiota de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.
- Identificar los principales géneros bacterianos presentes en la microbiota intestinal de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.
- Establecer la influencia de la microbiota intestinal en enfermedades neurodegenerativas.

1. Marco teórico

1.1 Antecedentes

Los primeros indicios de investigación sobre los cuerpos de Lewy datan desde el año 1997 en un estudio realizado por Spillantini et al, donde se comprobó que son inclusiones neurofibrilares cito plasmáticas presentes en la enfermedad de parkinson (EP) y que están constituidos principalmente por agregados mal plegados de la proteína alfa sinucleína; en ese momento se desconocía el origen de esta agregación proteica; sin embargo, los autores afirmaron que permanecían durante todas las fases de la enfermedad⁷. Este trabajo de Spillantini es pertinente con la compilación investigativa aquí planteada, ya que aborda un

Revisión bibliográfica

concepto clave para el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad de Parkinson y a su vez sirve como base teórica para el estudio de Braak et al en el año 2004, donde describen las etapas de progresión de la EP y como se desarrolla esta patología en el SNC. Por consiguiente, indica que el proceso comienza en el núcleo motor dorsal del nervio vago (bulbo raquídeo) y luego asciende hasta llegar a la corteza cerebral⁸.

Sudo et al, luego de la investigación realizada en el año 2004 afirman que la microbiota intestinal adquirida después del nacimiento puede afectar el desarrollo normal cerebral y plantea la respuesta fisiológica al estrés durante este desarrollo neuronal. Esto se realizó, mediante el estudio de la reacción hipotalámica - pituitaria - suprarrenal (HPA) encargada de la programación de ciertos eventos en la vida temprana de ratones, comparándola con la reacción que podría tener al estrés cuando estos animales están libres de gérmenes (GF) y libres de patógenos específicos (SPF). Los objetos de estudio fueron mantenidos de acuerdo a las condiciones necesarias, es decir, los ratones estuvieron en un ambiente estéril con agua y comida, con la diferencia que a los GF se les administró *E. coli* enteropatógeno por vía oral; luego, ambos grupos fueron sometidos a 1 hora de estrés por inmovilización o exposición a éter. La medición de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y corticosteroides se realizó en sangre a partir de punción cardiaca, dando como resultado que la elevación de ACTH y corticosterona en plasma, en respuesta al estrés fue sustancialmente mayor en ratones GF que en ratones SPF, En conclusión la colonización intestinal con microorganismos patógenos en la etapa postnatal altera la respuesta del HPA al estrés, indicando así, que la interacción de la microbiota con el cerebro también es bidireccional al igual que el eje cerebro-intestino, por tanto se debe tener en cuenta que esta relación puede impactar permanentemente el procesamiento neuronal de la información sensorial con respecto al eje endocrino del estrés y que este podría influir en las enfermedades neurodegenerativas⁹.

Braak et al. dos años más tarde (2006) realizan un estudio con personas que padecían la EP en diferentes etapas, con el fin de encontrar inclusiones de alfa sinucleína gástrica en los plexos del intestino (Meissner y Auerbach). Mediante la técnica de inmunocitoquímica logran encontrar inclusiones inmunorreactivas de alfa-sinucleína en neuronas del plexo de Meissner submucoso, cuyos axones se proyectan hacia la mucosa gástrica y terminan en la proximidad directa de las glándulas gástricas. La existencia de una cadena neuronal en la anatomía del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso entérico (SNE) deja claro que existe una ruta por la cual un patógeno neurotrópico posiblemente ingresa al revestimiento del epitelio

Revisión bibliográfica

gástrico, induciendo el plegamiento incorrecto y la agregación subsecuente de alfa-sinucleína, lo cual es una de las principales características de la EP¹⁰. Este estudio da indicios que pueden existir patógenos que ingresan al SNE ya sea por vía aérea o por medio de alimentos y son capaces de estimular el mal plegamiento de proteínas como la alfa sinucleína, que atraviesa el revestimiento gástrico propagándose hasta el SNC y por medio de axones largos desencadenar síntomas en la enfermedad de Parkinson.

Díaz et al. en el año 2011 realizaron una investigación experimental para probar la hipótesis de que la microbiota intestinal normal puede afectar el desarrollo del cerebro y las funciones conductuales. Esto se llevó a cabo en un estudio con ratones adultos SPF y ratones GF, quienes fueron sometidos a pruebas de actividad exploratoria y ansiedad. Se midió la actividad motora espontánea de los ratones en un tiempo determinado, dando como resultado que los ratones GF mostraron una mayor distancia física total recorrida y una mayor exploración del campo abierto; adicionalmente, se realizaron mediciones de noradrenalina (NA), dopamina (DA) y serotonina en la corteza frontal, el cuerpo estriado y el hipocampo de los dos grupos de ratones, dando como resultado que la tasa de renovación de NA, DA y serotonina fue significativamente mayor en el cuerpo estriado de los ratones GF en comparación con los ratones SPF. La conclusión de este estudio es que posiblemente la microbiota intestinal provoque señales a través del nervio vago al cerebro y viceversa, además, que estos efectos en la microbiota pueden estar promovidos por la modulación de transmisores como la serotonina dentro del intestino³. Lo anterior, sugiere que algunos mecanismos de señalización afectan los circuitos neuronales involucrados en el control motor y la conducta de ansiedad, determinando así, que pacientes con enfermedades gastrointestinales pueden desarrollar más fácilmente enfermedades neurodegenerativas o un funcionamiento inadecuado del cerebro y su comportamiento.

Forsyth et al. en un estudio realizado en el año 2011 mostraron los análisis que se le realizaron a pacientes con EP en primeras etapas de la enfermedad y se compararon con personas sanas; se encontró que el aumento de la permeabilidad intestinal se correlaciona fuertemente con marcadores de mayor exposición a endotoxinas bacterianas como la proteína de unión a lipopolisacáridos (LPS) y con un marcador indicativo de una mayor carga de estrés oxidativo en el intestino. Las endotoxinas bacterianas en conjunto con el estrés oxidativo intestinal pueden ser responsables de la acumulación anormal de α -sinucleína en neuronas entéricas¹¹. Por lo tanto, tal aumento de endotoxinas bacterianas podrían iniciar una cascada de eventos proinflamatorios que promueven la EP en individuos genéticamente susceptibles.

El estreñimiento es uno de los síntomas no motores más característicos de la EP, por esto Cersosimo et al en el 2012, en el documento “Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms” analizaron la presencia de síntomas gastrointestinales en pacientes con EP y en personas sanas. A los participantes, se les realizó una encuesta para identificar la presencia de síntomas gastrointestinales como disinergia defecatoria, boca seca, hinchazón abdominal, saciedad precoz, ardor en el estómago, entre otros. Adicionalmente, a los pacientes con EP, se les evaluó el momento de aparición de estos síntomas respecto al inicio de las manifestaciones motoras; dando como resultados que, entre todos los síntomas gastrointestinales, la boca seca, babeo, disfagia, estreñimiento y disinergia defecatoria fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con EP que en las personas sanas. Sin embargo, aunque la prevalencia de boca seca en pacientes con EP confirma evidencia de alfa-sinucleína en glándulas salivales, el estreñimiento y la disinergia defecatoria siguen siendo los síntomas premotores que demuestran mayor importancia en la enfermedad de Parkinson¹².

Las fibras amiloides son agregados compuestos por formas proteicas ordenadas, que se han asociado con ser los principales desencadenantes de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y diversas enfermedades priónicas¹³. Los amiloides son altamente resistentes a la digestión y desnaturalización de proteasas y se requiere tratamiento con desnaturalizantes fuertes, como ácido fórmico. Blanco et al en el 2012 hacen una revisión detallada de los amiloides microbianos, enfocándose principalmente en aquellos que son funcionales, de los más importantes son las fibras de curli producidas por la bacteria *Escherichia coli* extracelularmente y su papel en la promoción de la formación de biopelículas y otros comportamientos comunitarios¹³, Hill et al., en 2015 describe con detalle la composición de esta fibra y su influencia en la EA. En los últimos años se ha identificado que los amiloides funcionales, son una guía para coordinar la agregación de proteínas ordenadas y evitan que diferentes procesos celulares no se vean afectados negativamente. El estudio indica que no todas las fibras amiloides son patológicas y no pueden ser asociadas como la principal causa del desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, pues se ha detectado que forman parte del ciclo biológico celular normal; sin embargo, la formación de amiloides en el momento y lugar equivocado o su unión con otros componentes hace que sean causantes probables del desarrollo de patologías como el Alzheimer¹⁴. Por lo anterior, es importante resaltar que, para esta recopilación bibliográfica, la investigación de Blanco et al. aporta información

Revisión bibliográfica

fundamental sobre la diversidad, bio génesis y formación de los amiloides producidos por microorganismos¹³.

Icaza et al con la revisión “Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad” del año 2011 buscan familiarizar al lector con los términos empleados en el estudio de la microbiota intestinal, dando a conocer las implicaciones de la dieta y la influencia del medio ambiente en esta microbiota y su relación con las enfermedades; demostraron que la microbiota intestinal es necesaria para un correcto desarrollo corporal, inmunitario y nutricional, por esta razón, se han asociado alteraciones en esta microbiota con la presencia de enfermedades o condiciones clínicas como el asma y la obesidad¹⁵. A su vez Parashar et al en el año 2017 aclara la importancia de tener en cuenta que la microbiota intestinal (MI) puede influir de manera significativa en componentes a nivel neurológico como la cognición, el aprendizaje y la memoria, esto su vez modula el desarrollo y el comportamiento del cerebro, estableciendo una conexión con el desarrollo de trastornos neurológicos como la EA, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la ansiedad, el estrés y mucho más. Se ha demostrado que los pacientes con EP sufren de disbiosis transgénica, dando luz a la comprobación de varias hipótesis existentes de la relación microbiota intestinal - cerebro, pero aún no se sabe si es una causa o un efecto. Además, se habla de las diversas estrategias que se pueden utilizar para estudiar el efecto de la modificación genética en el cerebro y su comportamiento en la etiología de la EP¹⁶.

En el año 2014 Holmqvist et al. aportan la primera base experimental que apoya la hipótesis de Braak, la cual asegura que la EP es diseminada al SNC a partir del SNE, esto demostrado a partir de un lisado de cerebro postmortem de pacientes que padecieron la EP y que contenían diferentes formas de α -sinucleína (monomérica, oligomérica y fibrilar) y α -sinucleína recombinante que fue inyectada cerca al plexo mesentérico en un modelo animal. Esto evidenció que la α -sinucleína presente en el lisado cerebral de la EP humana y las distintas formas de α -sinucleína recombinante se transportan a través del nervio vago y alcanzan el núcleo motor dorsal en el tronco encefálico propagándose desde el intestino al cerebro, a su vez su transporte está asociado a microtúbulos y este a su vez en la translocación de α -sinucleína agregada en las neuronas¹⁷.

En el año 2014 Scheperjans, et al. comparan los microbiomas fecales de 72 pacientes con EP y 72 sujetos de control mediante la pirosecuenciación de las regiones V1-V3 del gen bacteriano del ARN ribosómico 16S. Se establecieron las familias, géneros y especies bacterianas que

Revisión bibliográfica

predominan en la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se observó reducción de la familia bacteriana *Prevotellaceae* en estos pacientes y un aumento de la familia *Enterobacteriaceae*. La disminución de *Prevotellaspp.* incrementa la permeabilidad intestinal y el aumento de las Enterobacterias se asocia con la inestabilidad postural y la dificultad para caminar. La disfunción gastrointestinal se caracteriza por síntomas como el estreñimiento, que es un síntoma no motor importante en la EP que está presente años antes a la aparición de los síntomas motores. Se ha demostrado que la microbiota intestinal interactúa con el sistema nervioso autónomo y central a través de diversas vías, incluido el SNE y el nervio vago, también es evidente que las estructuras afectadas tempranamente y con mayor frecuencia con alfa-sinucleína son el sistema nervioso entérico (SNE) y los nervios parasimpáticos. En consecuencia, es importante tener en cuenta que la abundancia de *Prevotellaceae* puede tener efectos protectores contra la EP y que cuando no es menos abundante puede ser indicador de una barrera mucosa alterada¹⁸. Con los datos obtenidos, el estudio sugiere que el análisis del microbioma fecal podría funcionar como un biomarcador potencial de la EP.

Además, Tan et al. en 2014 confirmó el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO) en una cuarta parte de los pacientes con enfermedad de Parkinson, incluidos aquellos diagnosticados recientemente con la enfermedad; no se asoció el SIBO con peores síntomas gastrointestinales, aunque predice una peor función motora¹⁹.

En otro escrito realizado por Hill et al. en el 2015 se describe que la patogenia de las enfermedades que acumulan amiloides, incluida la EA, implican una marcada respuesta inflamatoria en los sitios de depósito, y esto está mediado por células microgliales, los "macrófagos itinerantes" del SNC. El autor también describió que muchas especies de diferentes microbiotas, incluidos hongos y bacterias, secretan amiloide. Por ejemplo, *Escherichiacoli*, perteneciente a la microbiota intestinal produce amiloides extracelulares conocidos como fibras curli que están compuestas por la subunidad estructural principal CsgA siendo un componente secretor común en el desarrollo de biopelículas. Los amiloides están compuestos por péptidos como A β 40 que se asocian con el endotelio vascular cerebral formando núcleos de placa senil asociados a la EA¹⁴. La revisión concluye que si se comprende correctamente la relación de los ecosistemas microbianos humanos y sus amiloides debería dar una idea de cómo manejar la salud del paciente, el envejecimiento y la enfermedad.

Revisión bibliográfica

Zhao et al. durante el año 2015 realizaron una interesante investigación donde se habla que los amiloides generados por las comunidades microbianas del tracto gastrointestinal pueden contribuir a la carga y a la formación de amiloides a nivel sistémico y del SNC. Los microorganismos y sus desechos secretores son activadores proinflamatorios e inmunes innatos extremadamente potentes e inductores de las proteínas y citocinas del complemento, que posteriormente afectan la permeabilidad vascular, la inmunogenicidad y la generación de radicales libres²⁰. Estos promueven aún más la agregación amiloide y la degeneración inflamatoria característica de los procesos neuropatológicos de la EA relacionados con la edad que también involucran mecanismos defectuosos de depuración del péptido A β .

Del mismo modo en este año Keshavarzian et al. en el año 2015 mediante el estudio de mucosas sigmoideas y materia fecal buscaban analizar el contenido bacteriano a partir muestras de pacientes con enfermedad de Parkinson y personas sanas, para comprobar la influencia que podía tener la disbiosis en el desarrollo de la enfermedad. Demostraron la evidencia de disbiosis proinflamatoria en los pacientes, lo que podría conllevar a un incorrecto plegamiento de la alfa-sinucleína inducido por inflamación y una evolución crítica de la EP²¹; por esto, se hace importante estudiar las interacciones del SNE con el SNC. Alarcón et al. en el capítulo de Procedimientos de microbiología Clínica de 2016 habla de la influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de las enfermedades del SNC; la microbiota intestinal y el sistema nervioso central están conectados por medio del eje cerebro-intestino y se mantienen un diálogo bidireccional originado principalmente a través del nervio vago. La comunicación se da mediante sistemas de señalización neuronal, hormonal e inmunológico desde el intestino hasta el cerebro, además, este sistema permite al cerebro controlar y ordenar funciones gastrointestinales, como la peristalsis, la producción de mucina y funciones inmunes, por otro lado la actividad de la microbiota y sus metabolitos influencia las funciones cerebrales. Los *lactobacillos* y las *bifidobacterias* que habitan en la microbiota son capaces de sintetizar ácido gamma-aminobutírico (GABA), el cual es un principal neurotransmisor cerebral, mientras que *E. coli*, *Bacillus* y *Saccharomyces* son productores de norepinefrina; *Candida*, *Streptococcus*, *E. coli* y *Enterococcus* excretan serotonina; y finalmente dopamina es uno de los productos finales del metabolismo de *Bacillus* y *Serratia*⁵.

Sharon et al. en el año 2016 en su escrito destacaron, que el desarrollo de un cerebro funcional y saludable depende de eventos prenatales y posnatales que incluyen señales ambientales originadas en gran parte en el microbiota y su asociación con bacterias simbióticas. La

Revisión bibliográfica

microbiota está compuesta por un conjunto de seres vivos que así como necesita productos para su desarrollo, producen desechos como los Ácidos Grasos de Cadenas Cortas (AGCC), que en funcionamiento normal son beneficiosos para el ser humano pero cuando se da un desequilibrio pueden ser patógenos²². Marcus et al. en estudio realizado durante el año 2016 mencionan que estos AGCC conllevan a alteraciones en el sistema nervioso entérico y por ende contribuyen a la dismotilidad gastrointestinal en la EP confirmando así, que existe una asociación entre la enfermedad de Parkinson y la abundancia de cierta microbiota intestinal²³.

Sampson et al. en 2016 comprobaron que las bacterias intestinales regulan los déficits motores característicos y la fisiopatología de las sinucleinopatías, utilizando ratones que sobreexpresan α -sinucleína (α Syn) y ratones libres de gérmenes, donde estos últimos cuando reciben administración oral de metabolitos microbianos específicos, en ellos se promueve la neuroinflamación y síntomas motores de la EP. Además, los microorganismos intestinales pueden desempeñar un papel fundamental y funcional en la patogénesis de sinucleinopatías como la EP basándose en la ocurrencia común de síntomas gastrointestinales como lo es el estreñimiento, la disbiosis entre pacientes y la evidencia de que la microbiota afecta el funcionamiento del SNC²⁴.

En el año 2017 Petrov, et al. utilizaron el método de secuenciación de ARNr 16S de alto rendimiento de genomas bacterianos de la microbiota intestinal de pacientes con EP y pacientes sanos, revelan que en pacientes con EP se reduce el número de bacterias como *Dorea*, *Bacteroides* spp, *Bacteroides coprocola*, *Blautia glucerasea*, *Dorea longicatena*, *Bacteroides doreraea*, *Bacteroides plebeus*, *Prevotellacopri*, *Coprococcus eutactus* y *Ruminococcus callidus*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides massiliensis*, *Stoqefichus massiliensis*, y aumentan bacterias como *Christensenella*, *Catabacter hongkongensis*, *Lactobacillus mucosae*, *Catabacter*, *Lactobacillus*, *Oscillospira*, *Bifidobacterium*, *Christensenella minuta*, *Ruminococcus bromii* y *Papillibacter cinnam*. Este cambio en la microbiota puede ser una posible causa de una acumulación de α -sinucleína lo que induce a la generación de cuerpos de Lewy y a su vez produce inflamación intestinal²⁵. La caracterización de estos microorganismos presentes en la microbiota intestinal de pacientes con EP y su análisis, permite que sean usados como biomarcadores para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Revisión bibliográfica

Mangiola et al., en el artículo “Gut microbiota and aging” publicado en el 2018 menciona, que la inflamación intestinal está presente en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, lo cual es producto de una estrecha relación entre el sistema gastrointestinal y las funciones cognitivas. La microbiota intestinal cambia marcadamente del duodeno al íleon y la carga microbiana aumenta hasta diez veces más en el colon, esto debido al aumento del pH, el tránsito gastrointestinal, la disponibilidad de nutrientes, la secreción de mucina, la función inmunológica, la edad y la salud del huésped. Los mediadores de la inflamación, el sistema inmunológico y la modulación de la microbiota intestinal pueden facilitar un proceso de envejecimiento fisiológico²⁶. El documento concluye que los cambios fisiológicos y no fisiológicos relacionados con la edad, asociados con los hábitos alimentarios y el estilo de vida, afectan la diversidad y composición microbiana. La microbiota intestinal juega un papel clave en las funciones biológicas que concurren en el mantenimiento de la salud y edad del huésped.

Difoide et al en el artículo “The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer’s disease pathophysiology” publicado en 2020 hacen una revisión a diferentes estudios que detallan la asociación del eje microbiota-intestino-cerebro y EA. Discuten diversas alteraciones en la microbiota intestinal y la permeabilidad del intestino, que en general afectan la homeostasis cerebral. El autor resalta que estudios recientes han implicado al desequilibrio en la microbiota intestinal con las enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA), argumentando que hay una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro que se produce a través del sistema inmunitario, el nervio vago, el sistema nervioso entérico, así como los metabolitos microbianos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), las proteínas y los metabolitos del triptófano. Este autor también expuso que con el aumento de la edad el contenido bacteriano cambia, por ejemplo, en el estudio de Claesson citado en este artículo se manifestó que la composición bacteriana entre los géneros *Firmicutes* y *Bacteroides* presenta un desequilibrio de 0,6 con prevalencia de *Bacteroides*, además se encontró disminución de géneros beneficiosos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Difoide también resalta como conclusión que en la enfermedad de Alzheimer hay disminución de las familias *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Mogibacteriaceae*, *Turicibacteraceae* y *Peptostreptococcaceae*, y aumento de las familias *Bacteroidaceae*, *Rikenellaceae* y *Gemellaceae*.⁶

Menozzi et al., en el artículo “The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance” escrito en el año 2021 realizan una revisión sobre la importancia del

Revisión bibliográfica

eje “intestino - cerebro” en la patogénesis de la EP, empezando por la identificación de los trastornos gastrointestinales y relacionándolos con la enfermedad de parkinson. Los hallazgos en humanos tienen limitantes debido a la edad, la diversidad geográfica, la etnia, el consumo de medicamentos, la dieta, el género, etc, sin embargo, existen varios informes de que el microbioma intestinal de los pacientes con EP es diferente en comparación con la de las personas sanas. Los principales hallazgos incluyen una disminución del género *Prevotella*, familia *Lachnospiraceae*, incluidos los géneros productores de AGCC *Blautia* y *Roseburia*, y el género *Faecalibacterium*, además de un aumento en *Lactobacillaceae* y géneros *Akkermansia* y *Bifidobacterium*.²⁷ Los autores sugieren más estudios teniendo en cuenta las diferentes variantes de la población de estudio, pues la evidencia creciente demuestra que la relación recíproca entre las manifestaciones gastroenterológicas y las neurológicas de la EP comienza en la fase prodrómica de la enfermedad de una forma leve y se puede confundir con síndrome intestinal pero que puede conducir a una α -sinucleinopatía que luego será dirigida al SNC por medio del nervio vago desencadenando la patología de EP. Por tanto, es importante reconocer la presencia de trastornos gastrointestinales en una fase temprana y así, identificar a las personas en riesgo para brindarles terapias modificadoras de la enfermedad antes de la diseminación central de la α -sinucleína patológica.

1.2 Enfermedades Neurodegenerativas

El término “Enfermedades Neurodegenerativas” se refiere a la afectación del sistema nervioso central donde se da la muerte o pérdida progresiva de la funcionalidad de las neuronas. El SNC está compuesto por la médula espinal y el cerebro o encéfalo. El cerebro se considera el órgano más complejo del cuerpo compuesto principalmente por dos células llamadas neuronas y glías, siendo las primeras las más importantes y funcionales.²⁸ La muerte de estas células provoca pérdida de la comunicación y da como resultado la enfermedad neurodegenerativa caracterizada entre otros síntomas por ataxia, pérdida de la memoria, el habla, y dificultad para realizar actividades cotidianas en el ser humano.

De todas las enfermedades neurodegenerativas la enfermedad de Alzheimer (EA) se considera de las más comunes y la enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda más prevalente.²⁹

1.2.1 Enfermedad de Alzheimer

Revisión bibliográfica

La EA comúnmente se caracteriza por presentar deterioro en la memoria, la cognición y las funciones motoras, a nivel histopatológico se observa la agregación de péptidos beta amiloide ($A\beta$) mal plegado en las placas seniles del cerebro, ovillos de tau hiperfosforilados, una proteína asociada a microtúbulos⁶, que forma los ovillos neurofibrilares, pérdida de neuronas colinérgicas², atrofia de neuritas, aumento del estrés oxidativo y señales proinflamatorias³⁰. Además, la enfermedad ha mostrado ser causante de un deterioro en el equilibrio del calcio, el metabolismo energético, la degeneración vascular, en muchos casos neuroinflamación³¹ y neurodegeneración común, progresiva e irreversible con una pérdida gradual de la memoria, el juicio y la capacidad funcional³⁰. Evolutivamente la patología se caracteriza por tener un empeoramiento progresivo, aunque se pueden presentar períodos de estabilidad clínica^{32, 33}.

La EA se clasifica en dos categorías que están basadas en la edad en que se manifiesta la enfermedad. En la primera categoría la EA tiene un inicio temprano (EOAD) que comienza antes de los 65 años y la segunda categoría es de inicio tardío (LOAD) que comienza posterior a los 65 años. La EOAD que representa del 1 al 5% de todos los casos se asocia en su mayoría con las mutaciones en los genes que codifican Preseniles 1 y 2 (*PSEN1* y *PSEN2*) que se caracterizan por ser de herencia autosómica dominante y con la escisión de proteína precursora amiloide (APP) proteína transmembrana que está involucrada en varios procesos biológicos como el desarrollo neuronal, la señalización o el transporte intracelular que genera como producto placas amiloides de $A\beta$. Estas mutaciones conllevan al aumento en la producción total de $A\beta$ y un aumento en la producción de $A\beta_{42}$, el cual es más amiloidogénico. La mayoría de los casos de EA son del tipo LOAD, donde están implicados diferentes genes, que contribuyen a la susceptibilidad de padecer la enfermedad. Estos genes codifican proteínas que están implicadas en el metabolismo de la APP, la respuesta inmunitaria, la inflamación, el tráfico intracelular o el metabolismo de los lípidos, lo que indica los factores patogénicos potenciales.³²

1.2.1.1 Características Clínicas

Esta enfermedad neurodegenerativa presenta una variedad de síntomas de gran predominio, como son los trastornos amnésicos, que afectan principalmente la memoria episódica reciente, dificultando retener información nueva y la memoria semántica. El lenguaje también se ve comprometido, evidenciándose en la dificultad para encontrar palabras, dificultad para la comprensión y afasia logopédica o afasia progresiva. Hay síntomas que aparecen en la forma

Revisión bibliográfica

temprana de la enfermedad, pero no son de fácil detección, como son los trastornos atencionales, particularmente la atención selectiva y con el progreso de la EA se afectan la atención dividida y la atención sostenida. A su vez, las habilidades visoespaciales disminuyen. Otros síntomas característicos de la patología son los cambios de conducta o psicológicos de la demencia, estos son la ansiedad, la apatía y/o la depresión que puede aparecer precozmente; la agitación que es otro síntoma suele aparecer en estadios más avanzados, algunas veces esto aparece acompañado con ideas delirantes, alucinaciones, actividad motora aberrante, alteración del sueño, desinhibición, trastornos alimenticios y euforia, síntomas que aportan significativamente al compromiso funcional del paciente y a la sobrecarga del cuidador.³³

Las ideas delirantes presentes en los pacientes con la EA muchas veces se asocian con agresividad, estas ideas se hacen notorias cuando el paciente: (1) Cree constantemente que cualquier persona le está robando; (2) padece paramnesia reduplicativa, es decir cree que su casa no es su casa; (3) Síndrome de Capgras donde para el paciente su cónyuge o cuidador es un impostor; (4) Sentimiento de abandono permanente y (5) la idea delirante de que le están siendo infiel. Así mismo, la persona que padece esta patología tiene falsas percepciones y falsas identificaciones como la presencia de extraños en la casa (Síndrome del huésped fantasma), diálogo con su propia imagen en el espejo como si se tratara de otra persona (Signo del espejo) o consideran que los personajes vistos en la televisión se hallan presentes en la habitación.³³

Actualmente no se conoce con certeza la causa de la enfermedad de Alzheimer, pero se ha demostrado que el inicio de la enfermedad se produce entre 10 a 20 años antes de la aparición de los síntomas clínicos. Con la evidencia se cree, que algunos de los factores que pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad incluyen hábitos en el estilo de vida como la dieta, ejercicio, historial educativo, cognición y envejecimiento, inmunosenescencia, infecciones crónicas, inflamación crónica, infecciones latentes, problemas de sueño y otros.³⁴

1.2.1.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico el profesional de la salud se apoya en la presencia de síntomas conductuales característicos, como depresión o ideación delirante, trastornos neurovegetativos, es decir trastornos alimenticios y antecedentes familiares positivos para EA. La historia clínica también es fundamental para guiar el examen general del paciente y los exámenes complementarios pertinentes. El profesional registra los dominios cognitivos afectados, la forma de comienzo de

Revisión bibliográfica

la enfermedad, como progresa y el impacto en sus funciones. También se debe indagar sobre la historia educativa y laboral, conocer sus antecedentes y las habilidades aplicadas en su labor y si existe exposición a sustancias tóxicas; su historial médico, fijándose en especial en enfermedades con posible impacto en la función cognitiva o comorbilidades. También es importante, se indagar si existen antecedentes familiares de demencia, para así darle importancia a las formas hereditarias o con compromiso genético sospechado, es importante que una persona confiable e independiente aporte información que corrobore los datos suministrados por el paciente.³³

En la actualidad el diagnóstico de la EA es clínico, y se encuentra asociando diferentes campos, como el neurológico, psiquiátrico y neuropsicológico. Se debe efectuar una entrevista al paciente, un informante confiable ya sea familiar o amigo que conviva o que tenga pleno conocimiento de la condición del paciente, se realiza examen físico, evaluación neurocognitiva, exámenes complementarios de laboratorio como el cuadro hemático y estudios de neuroimágenes. Esto es aplicable desde la aparición de los primeros síntomas específicos de la enfermedad, donde se incluye, las etapas de predemencia y de demencia. A su vez se requiere la evidencia de trastornos mnésicos específicos o afección en la memoria, y debe confirmar presencia de la enfermedad por marcadores biológicos amiloide β 42, TAU total y Fosfo TAU en LCR. En cuanto a las imágenes diagnosticas se evidencian marcadores de amiloide en tomografía por emisión de protones (PET), atrofia temporal medial en imágenes por resonancia magnética (MRI) y/o hipo metabolismo temporoparietal en PET con fluorodesoxiglucosa.³³

1.2.2 Enfermedad de Parkinson

Según Wills et al la enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo con mayor prevalencia después del Alzheimer, que afecta a los adultos de 60 años o más.³⁵ La etiología de esta enfermedad es desconocida, y en términos generales la causa subyacente sería la combinación de factores ambientales y genéticos.³⁶ Esta enfermedad está caracterizada por la pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars del mesencéfalo a causa de la formación de cuerpos de Lewy, los cuales, son acumulación progresiva de la proteína alfa-sinucleinopatía (α -syn) mal plegada que induce a la polimerización de la proteína TAU, conllevándola a su hiperfosforilación. La α -sinucleína hiperfosforilada se presenta hasta en un 90% en casos de personas con Parkinson y sólo en un 4% en casos normales³⁷. El aumento de proteína TAU hiperfosforilada lleva a la interrupción

Revisión bibliográfica

del proceso de formación de microtúbulos, lo que causa aberraciones estructurales y funcionales de la neurona³⁸.

Como se mencionó anteriormente algunos factores como lo son la genética y/o factores ambientales han sido relacionados con la etiología de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los casos reportados (95%) la causa de desarrollo de esta enfermedad es de tipo desconocido³⁹.

1.2.2.1 Características Clínicas

La clínica de la EP se caracteriza por la manifestación de trastornos motores (TM) y trastornos no motores (TNM), estos son de difícil identificación en la fase inicial de la enfermedad, pues se pueden evidenciar síntomas generales como dolor muscular o entumecimiento, lo cual significa un problema en el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Cuando se habla de TNM algunos investigadores los clasifican en diversos grupos de síntomas como lo son: trastornos neuropsiquiátricos y de la conducta donde se incluye demencia, depresión, ansiedad, psicosis; Trastornos autonómicos (exceso de transpiración, hipotensión ortostática, hipotensión postural, disfunción sexual, trastornos gastrointestinales, genitourinarios, y diaforesis), trastornos del sueño (insomnio, somnolencia, trastorno de conducta en fase REM, apneas), trastornos sensoriales (alteraciones visuales, olfativas, auditivas y dolorosas) y trastornos sensitivo motores (fatiga, diplopía y síndrome de piernas inquietas).^{40, 41}

El índice del dolor en la EP varía según la metodología utilizada para evaluarlo.⁴² Algunos autores atribuyen que el dolor producido en esta enfermedad proviene del sistema nervioso central, mientras que otros consideran que es secundario a la rigidez, discinesias o distonía⁴³. Sin embargo, la experiencia clínica muestra que estos pacientes pueden llegar a convivir con diferentes tipos de dolor, lo que da indicios de que no hay un solo mecanismo sino varios que lo producen. A pesar de que existen diversas formas de clasificar el dolor, la más utilizada, es la clasificación de Ford⁴⁴, que catalogó el dolor en la EP en cinco tipos: musculoesquelético, radicular neuropático, neuropático central, distónico y acatisico.

Revisión bibliográfica

En cuanto a la manifestación de los TM son graduales y, pueden empezar con pérdida de la destreza para realizar movimientos finos tales como escritura, también los pacientes manifiestan torpeza para caminar lo que hace que sean más propensos a caídas e inestabilidad postural⁴⁵. Esta enfermedad presenta síntomas motores asociados a la pérdida de neuronas dopaminérgicas que incluyen acinesia, rigidez muscular, temblor en reposo, dificultad para caminar y trastorno de la marcha y TNM como la demencia, depresión, pérdida del olfato y disfunción gastrointestinal (GI) como náuseas, disfagia, salivación anormal, estreñimiento y disfunción defecatoria².

1.2.2.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la EP es notablemente clínico, los criterios para realizarlo fueron estandarizados por la UK Parkinson Disease Society - Brain Bank basados en cuatro signos que son: bradicinesia-acinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural⁴⁶.

El primer signo para el diagnóstico de síndrome parkinsoniano incluye la presencia de bradicinesia, que es la lentitud en el inicio del movimiento voluntario con reducción progresiva de la velocidad y la amplitud del mismo tras una acción repetida, acompañado por alguno de los siguientes síntomas: rigidez muscular, temblor de reposo a 4-6 hercios, inestabilidad postural no debida a afectación visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva primaria.

En el segundo signo se incluyen los criterios de exclusión de la enfermedad de Parkinson, en esta parte se debe tener en cuenta si el paciente tiene antecedentes como; Ictus (derrame cerebral) de repetición con una progresión escalonada de los signos parkinsonianos, traumatismos craneoencefálicos repetidos, encefalitis, crisis oculógiras, tratamiento con neurolépticos al inicio de la sintomatología, existencia de más de un familiar afecto, afectación estrictamente unilateral después de tres años, parálisis supranuclear de la mirada, aparición de demencia de forma precoz con alteración en memoria, lenguaje y praxias, Signo de Babinski, presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en un scanner cerebral, respuesta negativa a una dosis suficiente de levodopa (una vez excluida malabsorción).

Como tercer y último paso confirmatorio de la EP se debe de tener tres o más de estos criterios combinados con uno del primer paso: inicio unilateral de temblor en reposo con trastorno progresivo, excelente respuesta a la levodopa, medicamento que reemplaza la dopamina en el

Revisión bibliográfica

cerebro y es el tratamiento predilecto en los pacientes que padecen EP (70-100% de los casos), corea grave inducida por levodopa, respuesta a la levodopa durante cinco años o más y curso clínico de diez años o más⁴⁶.

Por otro lado, las personas suelen desarrollar gradualmente los síntomas no motores como: trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés, biomarcador más específico), somnolencia diurna excesiva, pérdida del olfato, constipación, disfunción urinaria, trastornos gastrointestinales, hipotensión arterial ortostática (no atribuida a exceso de agentes hipotensores) y depresión. Hay que tener en cuenta que estos síntomas por lo regular las personas no los mencionan a no ser que se les pregunté pues creen que no son específicos de la enfermedad, pero cuando se asocian con otros síntomas y características se determina que pueden influenciar en la posibilidad al desarrollo de la EP⁴⁷.

El diagnóstico definitivo confirmatorio se obtiene con el hallazgo neuropatológico característico de la enfermedad, es decir cuerpos y neuritas de Lewy y postmortem se observa la pérdida neuronal a nivel del SNC.

1.3 Microbiota intestinal

La microbiota se refiere al conjunto de microorganismos que colonizan diferentes espacios en el organismo, como el tracto genitourinario, gastrointestinal, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel. El ecosistema bacteriano está conformado por especies nativas, pero también por especies que llegan de manera transitoria, ya sea mediante los alimentos o por medio de la respiración, cumpliendo con múltiples funciones, como las endocrinas, la señalización neurológica, la modificación de la densidad mineral ósea, la maduración del sistema inmune, la inhibición de patógenos, la síntesis de vitaminas (K, B12 y folato), el metabolismo de las sales biliares y la modulación de algunos fármacos⁴⁸.

La microbiota intestinal (MI) hace referencia a una comunidad de microorganismos vivos que residen en el intestino desde el día del nacimiento y que tiene complejas funciones, esta microbiota se ve influenciada por factores como la nutrición, el medio ambiente e incluso el tipo de nacimiento (vaginal o cesárea)⁴⁹. El microbioma de los niños nacidos por vía vaginal se caracteriza por los taxones de *Prevotella* y *Lactobacillus*, mientras que el de los niños nacidos por cesárea está dominado por las especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*, y son portadores con mayor frecuencia de *Klebsiella* y *Enterobacter*. Además, la colonización con

Revisión bibliográfica

Bifidobacterias y *Bacteroides* se retrasa en los niños nacidos por cesárea. Estas diferencias parecen tener efectos que persisten hasta la edad adulta y los niños nacidos por vía vaginal tienen un riesgo menor de desarrollar alergias, asma y obesidad. Durante los primeros 3 años de vida el microbioma cambia, pero luego es relativamente constante durante toda la vida⁵⁰. Estudios han demostrado que la presencia de géneros *Bacteroides* está fuertemente determinada por el medio ambiente y que el envejecimiento en adultos sanos se correlaciona con un aumento en la diversidad de especies microbianas, conocido como diversidad alfa⁵⁰. Así mismo, la mayoría de los estudios han encontrado que las *Bifidobacterias* y ciertos *Firmicutes* disminuyen en las heces de adultos sanos en comparación con sujetos jóvenes⁵¹.

La microbiota intestinal concurrente en humanos presenta dos familias representativas de microorganismos, que son *Firmicutes* y *Bacteroides*. La microbiota presente a nivel intestinal en humanos se ha diferenciado en microbiota esencial o beneficiosa y patógenos oportunistas que pueden provocar diferentes afecciones a la salud. Las especies de *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, etc.), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*), *Enterococcus*, *Propionibacterium* y *Peptostreptococcus* pertenecen a los microorganismos benéficos. Los patógenos presentes en el intestino comprende a *Bacteroides*, *Bacilos*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Actinobacterium*, *Peptococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y levaduras. Un desequilibrio entre los grupos microbianos presentes a nivel intestinal pueden causar disbiosis, lo que facilita la aparición trastornos gastrointestinales como síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer colorrectal y trastornos metabólicos², dando lugar a que otros sistemas del cuerpo se vean afectados y probablemente se causen daños a largo plazo.

1.3.1 Funciones de la Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal mantiene una relación simbiótica con la mucosa del intestino y reparte importantes funciones tanto como metabólicas, inmunológicas y de protección en el intestino de los individuos sanos. La MI se considera un órgano con gran capacidad metabólica y plasticidad funcional que obtiene sus nutrientes a partir de la dieta del huésped.^{52.53}

Mediante estudios de colonización intestinal controlada, se han logrado identificar dos funciones importantes de la microbiota intestinal:

Revisión bibliográfica

- *Funciones de nutrición y metabolismo:* La comunidad microbiana posee gran diversidad de genes y esto hace que pueda proporcionar variedad de enzimas y vías bioquímicas que ayudan a la metabolización de sustratos y residuos dietéticos no digeribles en el huésped. La fermentación de hidratos de carbono no digeribles tiene lugar fundamentalmente en el ciego y tiene como fin ser una fuente de energía importante para la proliferación bacteriana, además también hace parte de la producción ácidos grasos de cadena corta que el anfitrión puede absorber. Las funciones metabólicas también incluyen la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco.
- *Funciones de protección:* La microbiota utiliza un efecto barrera en el que evita tanto la colonización de bacterias extrañas, como la proliferación de bacterias oportunistas que están presentes en el intestino y que pueden desestabilizar el equilibrio entre las especies residentes alterando su funcionamiento. El efecto de barrera se debe a la capacidad de ciertas bacterias para secretar sustancias antimicrobianas, que inhiben la proliferación de otras bacterias, y también a la competición entre bacterias por los recursos del sistema, ya sea nutrientes o espacios ecológicos.⁵⁴

1.3.2 Métodos para el estudio de microbiota intestinal bacteriana

El estudio de la microbiota intestinal ha tomado gran importancia debido a su influencia en diferentes patologías del ser humano. Existen diferentes técnicas y métodos para el análisis, tanto de composición, como de funcionalidad de la microbiota; sin embargo, se debe tener en cuenta la elección de la muestra, la conservación y transporte y el método que se utilizará para la extracción de ácidos nucleicos⁵⁵, criterios que pueden alterar el resultado final del estudio.

La muestra de elección para el estudio de la MI es la materia fecal, por su rápida y fácil obtención y método de recolección no invasiva. La principal desventaja que tiene, es que no representa la totalidad de la microbiota adherida al epitelio intestinal y que las bacterias del tramo intestinal superior pueden estar totalmente degradadas impidiendo su correcta detección. La biopsia, es otra de las muestras de elección para el estudio de la MI; sin embargo, su uso no es muy frecuente por el método invasivo de recolección. El análisis del exudado rectal podría reproducir los perfiles de la microbiota similar a los encontrados en materia fecal⁵⁵. Esta

Revisión bibliográfica

muestra se obtiene de forma sencilla y se puede conservar fácilmente (-80°C); sin embargo, como se mencionó antes esta muestra no representa el total de la microbiota.

El conocimiento de la microbiota se ha ampliado tras la utilización de las técnicas moleculares de secuenciación masiva, especialmente las de segunda generación, conocidas como “nextgenerationsequencing” (NGS). La determinación de la composición de la microbiota siempre ha sido mediante cultivos microbiológicos, pero en la actualidad se ha evidenciado que la mayor parte de los microorganismos de este ecosistema no se pueden cultivar con los medios tradicionales, por lo tanto la detección de microorganismos no cultivables se realiza a partir de la secuenciación de ADN. El uso actual de técnicas moleculares como las basadas en la secuenciación masiva, especialmente la secuenciación del gen que codifica la subunidad 16S del ARNr (gen ADNr 16S) y las herramientas de análisis masivo de datos que existe, han permitido identificar y asignar una organización taxonómicamente a la mayoría de los microorganismos⁵⁵

Para la caracterización de la composición y cantidad de microbiota intestinal, y su evolución a través del tiempo o de otras variables clínicas, la estrategia más utilizada es la *metataxonomía*, en esta técnica a partir de una muestra de materia fecal, se realiza extracción del ADN total, luego se amplifica el gen ADNr 16S con cebadores universales y por último se secuencian masivamente. A cada secuencia se le asigna el grupo taxonómico mediante búsquedas en las bases de datos públicas como “Ribosomal Database Project” (RDP) y después se analizan los resultados con herramientas bioinformáticas, para validar la calidad (identidad $\geq 98\%$) y longitud (≥ 200 pb) de las secuencias necesarias para la clasificación⁵⁵.

En cuanto al estudio fisiológico y funcional de la microbiota intestinal la técnica más utilizada es la metagenómica, esta técnica consiste en extraer el ADN de una muestra de materia fecal, luego realizar la amplificación y secuenciación de los genes que codifican para la subunidad 16s del ARN ribosomal.⁵⁶ Este gen como ya se sabe es común en todas las bacterias, pero contiene regiones constantes y variables, que nos permiten la caracterización taxonómica bacteriana a partir de la diferencia en la secuenciación de nucleótidos del gen 16S de las bacterias que componen una comunidad, en este caso la microbiota intestinal, permitiendo clasificarlas desde phylum hasta el nivel de genero y especie. Este perfil taxonómico se logra a partir de comparación con secuencias de este mismo gen registradas en las bases de datos⁵⁶.

Revisión bibliográfica

2. Diseño metodológico

2.1. Tipo de investigación

Cualitativo. Se realizó recopilación bibliográfica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Ncbi, Scielo, Elsevier, revistas médicas como, Journal of Applied Microbiology, Nature briefing, revista gastroenterología de Mexico, Seimc y Journal of Neuroscience con el fin de identificar investigaciones que se llevaron a cabo con diferentes poblaciones para así identificar la relación que existe entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como lo son EP y EA.

2.2 Nivel o alcance de la investigación

Descriptiva. Esta monografía busca describir la diferencia entre la microbiota intestinal de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y aquellos que no presentan estas patologías.

2.3 Población objeto de muestra

Hombres y mujeres mayores de 50 años sanos y pacientes con enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer.

2.4 Metodología

En los artículos revisados se llevan a cabo diferentes métodos experimentales de determinación de familias bacterianas, en los que se obtienen muestras de pacientes con las enfermedades neurodegenerativas en comparación con una población sana que cumpla con las características requeridas para cada estudio.

3. Resultados

3.1 Fuentes de investigación y selección de estudios

La búsqueda se realizó utilizando como palabras clave microbiota intestinal, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, microbiota intestinal en EP, microbiota intestinal EA, eje microbiota intestino cerebro.

De las referencias analizadas en esta revisión bibliográfica, 24 artículos corresponden a información sobre la microbiota intestinal de personas sanas y 51 corresponden a la microbiota

Revisión bibliográfica

de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y además, entre estos 51 artículos se encuentra la información sobre cada patología como lo es EA y EP. La recopilación de esta investigación corresponde a la figura 1.

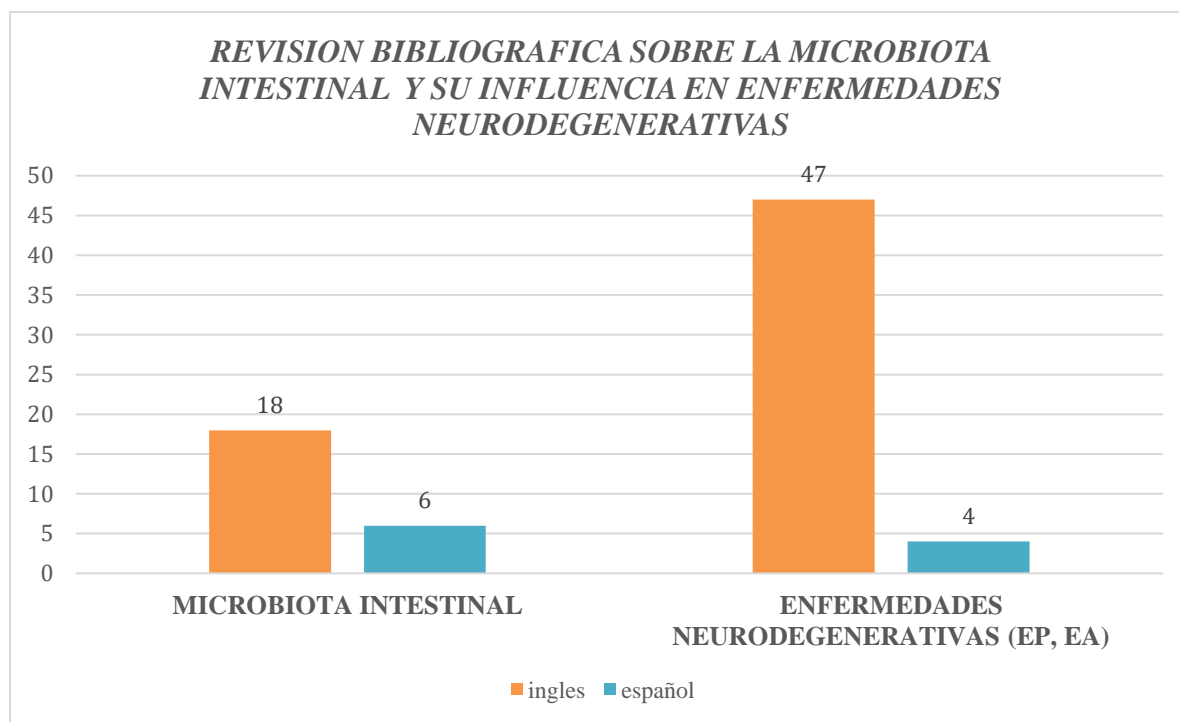


Figura 1. *Artículos consultados sobre microbiota intestinal y enfermedades neurodegenerativas (Enfermedad de Parkinson EP y Enfermedad de Alzheimer EA) incluyendo la comparación con personas sanas

3.2 Resultados de la revisión bibliográfica

3.2.1 Ecología intestinal en pacientes con la enfermedad de Alzheimer

Se ha comprobado que la composición de la microbiota intestinal en los pacientes con EA, presentan alteraciones, usando métodos de secuenciación del gen de ARN ribosómico 16S (ARNr), de los cuales los filos más dominantes encontrados fueron *Firmicutes* (78%) y *Bacteroides* (15%), y las familias más dominantes fueron *Lachnospiraceae* (39%), *Ruminococcaceae*(29%) y *Bacteroidaceae*(8%). Lo que hace interpretar que en la microbiota intestinal observada en estudios de la microbiota de la EA tiene una disminución de especies bacterianas anti-inflamatorias tales como *Bifidobacterium* y un aumento de la abundancia de especies bacterianas pro-inflamatorias tales como *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que puede

Revisión bibliográfica

aumentar el nivel inflamación en el plasma y en el SNC (Tabla 1). Esto valida la hipótesis de que la microbiota intestinal tiene fuertes conexiones con la patogénesis de la EA y su desequilibrio puede desencadenar varias patologías adicionales en el cerebro como inflamación, degeneración cerebro vascular, agregación de A β y patología de tau⁵⁷.

En experimento con ratones se evidencia el aumento de *Bifidobacterium*spp y la reducción de *Campylobacteriales* luego de suministrar una formulación de bacterias de ácido láctico y *Bifidobacterias*. Las cepas de *Bifidobacterium* poseen propiedades antiinflamatorias atribuidas principalmente a pequeños compuestos no lipofílicos termoestables resistentes a los tratamientos con proteasas y nucleasas. Adicionalmente se ha encontrado que ciertas especies del género *Bifidobacterium* podrían modular negativamente los niveles de ARNm de citocinas proinflamatorias producidas a partir de macrófagos estimulados por LPS. *Campylobacterjejuni* y *Campylobactercolise* tienen efectos inmunomoduladores y se han detectado en células mononucleares de sangre periférica.

También se han demostrado que ciertas cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* secretan neurotransmisores esenciales como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la acetilcolina que están mediados por el impacto positivo que producen los probióticos en la conducta en disfunciones neurológicas⁵⁸.

3.2.2 Ecología intestinal en pacientes con la enfermedad de Parkinson

Aunque los estudios difieren en cuanto a los resultados del contenido de la microbiota intestinal, el estudio más reciente realizado en el año 2021 realiza un metaanálisis donde arroja como resultado disminución significativamente de los filos *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae* en pacientes con EP en comparación con los controles sanos, por lo que podrían ser una microbiota potencialmente "beneficiosa" en la EP. Además, las familias de *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Verrucomicrobiaceae* y *Christensenellaceae* mostraron abundancia⁵⁹. (Tabla 1). Como ya sabemos el aumento de bacterias proinflamatorias, desencadena una respuesta inmune que activa las microglías y juega un papel clave en el daño de las neuronas dopaminérgicas y la agregación de α -sinucleína. Algunas bacterias como las *Prevotellaceae* son productoras

Revisión bibliográfica

productoras de ácidos grasos de cadena corta y tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes potenciales, que podrían ayudar a regular la neuroinflamación y la permeabilidad intestinal y rescatar el daño neuronal, por tanto este desequilibrio provoca una cascada de reaccion a favor del deposito de alfa sinucleina mal plegada y por tanto desarrollo de la EP.

<i>Microbiota intestinal normal</i>	<i>Microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (EP, EA)</i>	
	<i>Microorganismos en concentración aumentada</i>	<i>Microorganismos en concentración disminuida</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Escherichiaspp.</i>	<i>Prevotellaceae</i>
<i>Firmicutes</i>	<i>Shigellaspp</i>	<i>Coprococcus</i>
<i>Prevotella</i>	<i>Verrucomicrobiaceae</i>	<i>Firmicutes</i>
<i>Bifidobacterium spp</i>	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Clostridiumcoccoides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Proteobacteria</i>	<i>Clostridiumleptum</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Bacillusfragilis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>Akkermansia</i>	<i>Faecalibacterium</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Christensenella</i>	<i>Lachnospiraceae</i>
<i>Propionibacterium</i>	<i>Catabacter</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Oscillospira</i>	<i>Stoquefichusmassiliensis</i>
	<i>Papillibactercinnam</i>	<i>Ruminococcuscallidu</i>
		<i>Blautiaglucerasea</i>
		<i>Dorealongicata</i>
		<i>Bifidobacterium</i>
		<i>Lactobacillus</i>

--	--	--

Tabla 1. *Comparación de la composición de la microbiota intestinal normal con la microbiota en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

3.2.3 Eje Microbiota-Intestino-cerebro

Al nacer, el intestino fetal humano es estéril y no hay presencia de microorganismos, una vez que el humano se va desarrollando el tracto gastrointestinal se va colonizando y aumenta la cantidad de microbios y a la vez su diversidad. Los microorganismos tienen diferentes funciones a nivel intestinal dentro de las cuales está la fermentación de carbohidratos, sintetizar vitaminas, metabolizar moléculas esenciales como los ácidos biliares, esteroides o fármacos, producir ácidos grasos y proteger al cuerpo de patógenos externos⁶⁰. Además, microorganismos presentes en el intestino pueden influir en la regulación del sistema inmunológico modulando la comunicación del SNC con el sistema inmunológico. Algunas bacterias intestinales pueden participar en la síntesis de moléculas neuroactivas y metabolitos que pueden modular la patogénesis de diversos trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer².

Uno de los factores principales detrás de algunos trastornos gastrointestinales es la disbiosis intestinal, que puede aumentar los niveles normales de lipopolisacáridos, citoquinas proinflamatorias, células T auxiliares y monocitos aumentando la permeabilidad intestinal y de la BHE² que es una red de vasos sanguíneos y tejido compuesto de células unidas entre sí, que evitan el paso de sustancias perjudiciales penetren en el encéfalo, a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Cuando se produce una acumulación de proteínas mal plegadas, daño axonal y desmielinización neuronal se facilita la patogénesis de trastornos neurodegenerativos. El intestino está estrechamente relacionado con el sistema nervioso central (SNC), donde el primero se comunica con el SNC a través del sistema nervioso simpático y parasimpático, es aquí donde entra el denominado Eje Intestino-Cerebro. El SNC se comunica a través de vías autónomas (SNA) aferente y eferente con el músculo y la capa mucosa del intestino, de esta forma, el cerebro modula la motilidad intestinal, la inmunidad, la permeabilidad y la secreción de moco. Así mismo, el intestino también se comunica con el eje hipotalámico-pituitario-

Revisión bibliográfica

adrenal (HPA), el cual puede activarse en respuesta a factores ambientales, como el estrés, que lleva al cuerpo a producir la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo, que circula a través del torrente sanguíneo llegando a la pituitaria anterior para posteriormente estimular la liberación de hormona adenocorticotrópica que conduce a la secreción de cortisol de las glándulas suprarrenales, donde actúa sobre el intestino alterando su permeabilidad⁶¹.

3.2.4 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad y la inmunidad

La capacidad que tiene el organismo de reconocer gran cantidad de antígenos procedentes de la microbiota intestinal promueve una gran función de inmunotolerancia que evita la translocación bacteriana, la sobreinfección y la inflamación local⁶⁰. Además, esta exposición constante y variada le provee al sistema inmunológico la ventaja de reconocer gran cantidad de antígenos, fortalecer memoria inmunogénica y mejorar la capacidad de respuesta innata y adaptativa.⁷²

3.2.5 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad de Alzheimer

El intestino tiene una íntima relación bidireccional con el SNC. El intestino se comunica con el SNC a través del sistema nervioso simpático y parasimpático y el SNC se comunica con el intestino y la capa mucosa del intestino, a través de las vías autónomas (SNA) aferentes y eferentes, por lo que le permite al cerebro modular fisiológicamente funciones corporales como la motilidad intestinal, la permeabilidad, la secreción de moco y la inmunidad. También, el intestino se comunica con el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA)². Lo anterior evidencia que la microbiota intestinal puede afectar la función del SNC, específicamente al eje cerebro-intestino-microbiota a través de la síntesis directa de varios neurotransmisores y neuromoduladores como la serotonina, la dopamina o los Ácidos grasos de cadena corta (AGCC), destacando que la señalización de la microbiota intestinal puede modular la función de las células intestinales, que producen diferentes hormonas y neurotransmisores, que pueden contribuir negativamente a la patogénesis de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA).³²

Varios estudios han demostrado que el eje cerebro-intestino-microbiota puede contribuir significativamente en la EA. La memoria y el aprendizaje en estado de deterioro implican la

Revisión bibliográfica

señalización disfuncional del glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, observando alteraciones de la microbiota intestinal y de los metabolitos, incluido el glutamato, en pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas⁴⁵. El intercambio bidireccional de información entre el microbioma intestinal y el cerebro sugiere que el contenido intestinal puede afectar el desarrollo, la maduración, la actividad cognitiva, las funciones y la salud del cerebro. Debemos enfatizar con alta probabilidad que las bacterias y hongos del intestino pueden causar neuroinflamación y reacciones autoinmunes durante el envejecimiento y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer³⁴. La composición equilibrada de la microbiota intestinal y sus metabolitos, interfieren positivamente con las citocinas inflamatorias, la concentración de hormonas intestinales y la proteólisis, reduciendo la carga de A β y mejorando la función cognitiva³⁰.

El eje microbiota-intestino-cerebro tiene vías de comunicación claves, donde se presentan numerosos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede enviar señales al cerebro donde se incluye la activación del nervio vago, la producción de antígenos microbianos que reclutan respuestas de células B inmunitarias, la producción de metabolitos microbianos como ácidos grasos de cadena corta [AGCC] y la señalización entero endocrina de las células epiteliales intestinales que liberan CCK y células L que liberan GLP-1, PYY y otros péptidos. A través de estas vías de comunicación, el eje microbiota-intestino-cerebro controla procesos fisiológicos centrales, como la neurotransmisión, la neurogénesis, neuroinflamación y señalización neuroendocrina. La desregulación de la microbiota intestinal conduce a alteración de procesos centrales y contribuye potencialmente a los trastornos relacionados con neurodegeneración y estrés⁶³(Figura 2).

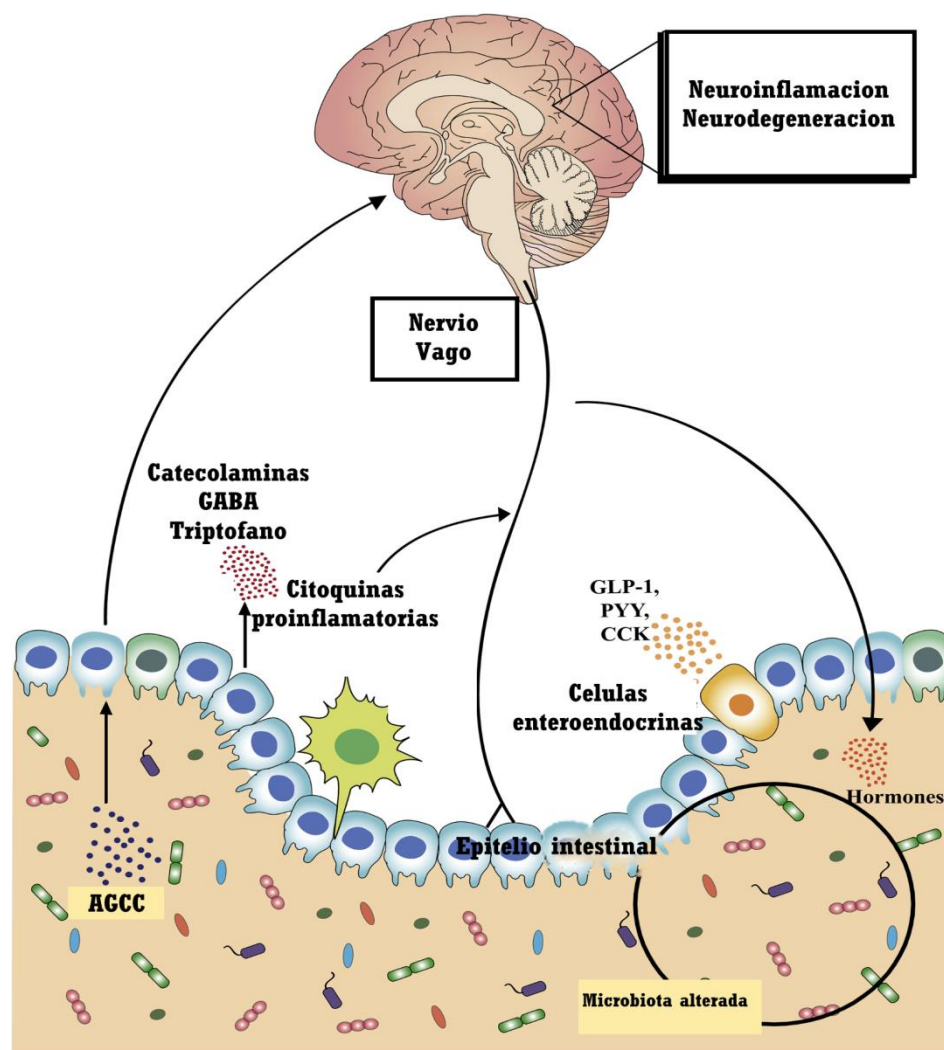


Figura 2. Modulación del eje microbiota-intestino-cerebro. Modificado de Foster et al.⁶¹

3.2.6 Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en enfermedad de Parkinson

Entre los síntomas no motores más característicos en la enfermedad de Parkinson se encuentra la disfunción gastrointestinal, este trastorno representa una fuente importante de discapacidad funcional, reducción de la calidad de vida y es un determinante crucial en la eficacia del tratamiento; Además de que la presente evidencia da indicios de que los cambios patológicos en el TGI preceden las manifestaciones neurológicas y por eso puede ser un indicio para el diagnóstico temprano y control de la patogénesis en la EP.

La valoración de agregados de α -sinucleína en el TGI de pacientes en la fase prodrómica o con manifestaciones de la EP ha sido objeto de estudio de varios investigadores en los últimos años, pero hasta ahora se han reportado datos contradictorios. Se ha observado un depósito de α -sinucleína fosforilada en las fibras nerviosas submucosas o en los ganglios de sujetos con

Revisión bibliográfica

trastorno idiopático de la conducta del sueño (iREM) de movimientos oculares rápidos (MOR), así como en el estómago, en biopsias duodenales y colónicas realizadas en pacientes con EP años antes de la presentación de signos motores^{64,65} Por tanto, aunque estos hallazgos pueden apoyar la presencia de cambios patogénicos en la fase prodrómica de la EP, todavía hay una relativa falta de casos que muestran patología aislada de α -sinucleína en el tracto GI. Además, en otros estudios se informó una inmunorreactividad similar de α -sinucleína o α -sinucleína fosforilada comparando muestras intestinales de pacientes con EP y controles sanos de la misma edad⁶⁴. Varios factores pueden explicar la variabilidad de estos hallazgos patológicos por ejemplo la falta de protocolos inmunohistoquímicos estandarizados, diferentes sitios del tracto gastrointestinal examinados y distribución amplia y heterogénea de las ramas nerviosas periféricas⁶⁷.

Existen trastornos GI que aunque parecen no ser específicos de la EP tiene mucha relación y se pueden explicar mediante el eje, el vaciamiento gástrico retardado (VGR) es una motilidad reducida del estómago en ausencia de obstrucción mecánica, cuando es sintomático se denomina gastroparesia aunque poco pacientes con la EP refieren síntomas sugestivos de gastroparesia como (como náuseas, vómitos, distensión abdominal postprandial, saciedad temprana o dolor abdominal)^{12, 66} el VGR se encuentra en el 70-100% de los pacientes con EP⁶⁷. y puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. Durante el tratamiento de la EP, dado que la absorción de levodopa ocurre en el duodeno proximal, el VGR es quien limita la velocidad de este proceso⁷³.

4. Discusión

Desde la primera pronunciación de Braak en el año 2004 sobre la posible influencia de la microbiota intestinal en la EP, se han presentado varios autores interesados no solo en la relación del sistema entérico con dicha enfermedad sino también con la enfermedad de Alzheimer y el cerebro en general.⁸

En el año 2014 Scheperjans, et al. realizaron el primer aporte experimental sobre el contenido predominante de la microbiota en pacientes con EP, encontrando reducción de la familia bacteriana *Prevotellaceae* y un aumento de la familia *Enterobacteriaceae*¹⁸; en concordancia con Keshavarzian et al. quienes afirmaron en el 2015, que el aumento de esta familia bacteriana contribuye con el aumento de la inflamación, lo cual podría desencadenar el mal plegamiento

Revisión bibliográfica

proteico de la alfa-sinucleína y formación de cuerpos de Lewy^{21,25}, como lo mencionó Petrov, et al. dos años más tarde. Menozzi et al., en el año 2021 con su estudio en humanos encontraron que el género *Prevotella*, familia *Lachnospiraceae*, incluidos los géneros productores de AGCC *Blautia* y *Roseburia*, y el género *Faecalibacterium* disminuyen en la patología de Parkinson; además se presentó un aumento en la familia *Lactobacillaceae* y géneros *Akkermansia* y *Bifidobacterium*²⁷.

En una publicación realizada por Eliza Menozzi en el año 2021 sobre la relación del eje microbiota y EP, se resalta la importancia de tener en cuenta el comportamiento del SIBO, el cual se ha demostrado que aumenta en pacientes con EP y se ha asociado con la progresión de los síntomas motores^{19,27}. Aunque la falta de protocolos estandarizados para la identificación de SIBO hace que se tenga una interpretación limitada sobre la importancia de esto en la enfermedad de parkinson, Tan et al confirman que los pacientes SIBO positivos pueden mostrar una mayor permeabilidad intestinal lo que facilita la translocación bacteriana, crea un entorno proinflamatorio y promueve la activación microglial y la neurodegeneración que desencadena la acumulación anormal de α -sinucleína en las neuronas entéricas^{75,76}.

Aun cuando se tiene gran evidencia de la relación que tiene el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado con el deterioro motor de la EP, no es posible confirmar que se debe erradicar SIBO completamente ni con qué tratamiento hacerlo, pero se ha sugerido que algunas especies del intestino delgado como *Enterococcus faecalis* y otras especies que poseen la tirosina descarboxilasa bacteriana (tyrDC) enzima capaz de descarboxilar la levodopa a dopamina, pueden servir como biomarcadores para monitorear la eficacia de la levodopa^{70,71} (medicamento usado para mejorar la función motora de pacientes con EP), por tanto sin duda merece mayor atención.

Los estudios que se han realizado a partir de materia fecal demuestran que la microbiota intestinal está compuesta aproximadamente por 50% de especies bacterianas y esta población se compone de trillones de microorganismos pertenecientes fundamentalmente a los filo *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias*, con un predominio de los dos primeros⁷² en las enfermedades neurodegenerativas abordadas en esta revisión. Varios autores concuerdan con el predominio de estos géneros en la microbiota intestinal y afirman que el intercambio bidireccional de información entre esta microbiota y el cerebro puede afectar el desarrollo, la maduración, la actividad cognitiva, las funciones y la salud del SNC

Revisión bibliográfica

desencadenada por neuro inflamación y reacciones autoinmunes durante el envejecimiento, que potencializan el desarrollo de enfermedades como Alzheimer y Parkinson³⁴.

Braak y sus colegas plantearon la hipótesis de que la enfermedad de Parkinson comienza en el intestino y se propaga del intestino al cerebro a través del eje intestino-cerebro, es decir, el nervio vago y la médula espinal. De hecho, las fibras parasimpáticas del nervio vago que inervan el intestino, entre otras regiones, surgen del núcleo motor dorsal (DMVX). Los cuerpos de Lewy (proteínas agregadas, principalmente alfa sinucleína y ubiquitina), que son el sello distintivo de la EP, se encontraron en el ENS en casos post mortem de EP temprana¹¹. Estos agregados de proteínas se relacionan con el avance de la enfermedad de Parkinson y posteriormente fueron encontradas en la médula espinal, la corteza prefrontal y la región del cerebro medio de los sujetos post mortem. Holmqvist et al. mostraron que la alfa- sinucleína inyectada en la pared intestinal de ratas migró al tallo cerebral a través del medio vago a una velocidad estimada de 5 a 10 mm/día. El conjunto de estos fenómenos sugiere que los cambios en la microbiota intestinal podrían tener un efecto directo sobre el SNC a través del eje intestino-cerebro con una inflamación sistémica leve crónica que posiblemente impulse la patogénesis¹⁷.

El estudio de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedades neurodegenerativas es fundamental, dado que se ha demostrado que al realizar modificaciones en esta microbiota se puede modular la expresión de varios genes involucrados en la EP y EA, y adicionalmente regular los niveles de proteínas relacionadas con neurotransmisores que influyen en el desarrollo cerebral y en el mejor funcionamiento intestinal a través de reacciones neuroquímicas donde están implicadas bacterias esenciales de las vías inflamatorias como *Bifidobacterium spp*⁶. Bonfili et al, argumentan en su estudio que existe una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro que se produce a través del sistema inmunitario, el nervio vago y el sistema nervioso entérico³⁰, lo que puede desencadenar en varias patologías adicionales en el cerebro como inflamación, degeneración cerebrovascular, agregación de A β y patología de tau⁵⁷.

En la revisión bibliográfica no se encontró específicamente un documento que sugiera de manera precisa algún género bacteriano como biomarcador para la detección temprana de la EA y EP; sin embargo, se recomienda hacer estudios experimentales con muestras de materia fecal de pacientes con enfermedades neurodegenerativas o que tengan algún factor de riesgo

Revisión bibliográfica

para padecerlas usando métodos moleculares como la metagenómica. Lo anterior, para darle más fuerza a las teorías planteadas por los autores aquí consignados y continuar con la búsqueda de biomarcadores que faciliten la detección temprana de estas patologías.

5. Conclusiones

La composición de la microbiota intestinal cambia en los individuos debido a una serie de factores que incluyen el modo de parto, la alimentación infantil, los hábitos dietéticos, la cultura, la región geográfica, la edad, el sexo, etc., sin embargo los estudios realizados demuestran que los filos más representativos de microorganismos son *Firmicutes* y *Bacteroides* entre otros .

En las personas con EP y EA aunque no se da un cambio completo de la microbiota intestinal, si se presenta alteración en el contenido; en la EP se nota cambio en la abundancia de *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Verrucomicrobiaceae* y *Christensenellaceae*. y en la EA los filos más dominantes encontrados fueron *Firmicutes* y *Bacteroides*. Lo que se traduce en una disminución de especies bacterianas anti-inflamatorias y un aumento de la abundancia de especies bacterianas pro-inflamatorias desencadenando así un incremento en la producción de sustancias pro inflamatorias en el SNE y por consiguiente en el SNC.

Aunque con el paso de los años se han realizado diversos estudios para establecer la influencia directa de la microbiota intestinal en el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas aún, no es posible afirmar tal relación y por tanto no es posible asignar un biomarcador que ayude al diagnóstico temprano de estas patologías, sin embargo se sigue trabajando y se sugiere realizar estudios personalizados con pacientes y animales, teniendo en cuenta los factores que influyen en el contenido de la microbiota intestinal para poder encontrar la especificidad y la sensibilidad que se necesita para que junto a la clínica se pueda evitar el trascender de los síntomas neurológicos de estas enfermedades.

6. Referencias bibliográficas

1. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8. doi: 10.3233/JPD-181474. PMID: 30584159; PMCID: PMC6311367. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30584159/>
2. Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroimmunology*, Review article volume 328, p 98-104, march 15, 2019. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(18\)30454-5/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(18)30454-5/fulltext)
3. Diaz R, Wang S, Anuar F, Qian Yu, Björ B. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS* February 15, 2011 108 (7) 3047-3052. [Internet]. [Consulted 15 March 2021] Available in: <https://www.pnas.org/content/108/7/3047/>
4. Chen Q, Haikal C, Li W, Li J. Gut Inflammation in Association With Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 218. Published online 2019 Sep 13. doi: 10.3389/fnmol.2019.00218. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6753187/>
5. Alarcon T, D' Auria G, Delgado S, Moreno R, Ferrer M. Microbiota. *Procedimientos de microbiología Clínica. SEIMC.* 59. MICROBIOTA. 2016. [Internet]. [Consulted 17 March 2021] Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59.pdf>
6. Difoide T, Giridharana V, Generoso J, Bhatti G, Collodel A, Schulz P, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological Research*, Volume 164, February 2021, 105314. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820316224>
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388(6645):839-40. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://www.nature.com/articles/42166>
8. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):121-34. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338272/>

Revisión bibliográfica

9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 24 June 2004. [Internet]. [Consulted 14 March 2021] Available in: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2004.063388>
10. Braak H, de Vos RAI, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006;396(1):67–72. [Internet] [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16330147/>
11. Forsyth C, Shannon K, Kordower J, Voigt R, Shaikh M, Jaglin J, Keshavarzian E, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. 2011; 6 (12): e28032. doi: 10.1371 / journal.pone.0028032. Epub 2011 1 de diciembre. [Internet]. [Consulted 16 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145021/>
12. Cersosimo M, Raina G, Pecci C, Pellene A, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *Mayo* de 2013; 260 (5): 1332-8. doi: 10.1007 / s00415-012-6801-2. Epub 2012 21 de diciembre. [Internet]. [Consulted 13 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263478/#:~:text=GIS%20significantly%20more%20prevalent%20in,defecatory%20dysfunction%20preceded%20motor%20manifestations.>
13. Blanco LP, Evans ML, Smith DR, Badtke MP, Chapman MR. Diversity, biogenesis and function of microbial amyloids. *Trends Microbiol*. 2012;20(2):66–73. [Internet] [Consulted 24 March 2021] Available in: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(11\)00208-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X11002083%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(11)00208-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0966842X11002083%3Fshowall%3Dtrue)
14. Hill J, Lukiw W. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front. Aging Neurosci.*, 10 February 2015. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00009/full>
15. Icaza M.E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Elsevier. 28/11/2013. [Internet] [Consulted 13 March 2021] Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0375090613001468>

Revisión bibliográfica

16. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson 's disease. *ParkinsonismRelatDisord*. 2017 May;38:1-7. doi: 10.1016. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: [https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020\(17\)30036-6/fulltext](https://www.prd-journal.com/article/S1353-8020(17)30036-6/fulltext)
17. Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 128, 805–820 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1343-6>. [Internet] [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296989/>
18. Scheperjans F, Aho V, Pereira P, Koskinen K, Paulin L, et al. Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Movement Disorders*, Vol. 00, No. 00, 2014. [Internet] [Consulted 24 March 2021] Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/#:~:text=The%20relative%20abundance%20of%20Enterobacteriaceae,is%20related%20to%20motor%20phenotype.>
19. Tan A.H, Mahadeva S., Thalha A.M, Gibson P.R, Kiew C.K, Yeat C, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease. *ParkinsonismRelatDisord*. 2014 May;20(5):535-40. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.019. Epub 2014 Mar 2. [Internet]. [Consulted 9 March 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24637123/>
20. Zhao Y, Dua P, Lukiw WJ. Microbial sources of amyloid and relevance to amyloidogenesis and Alzheimer's disease (AD). *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2015;5(1):177. [Internet]. [Consulted 14 March 2021] Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428612/>
21. Keshavarzian A. Green S. Engen P. Voigt R. et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. 2015 Sep;30(10):1351-60. doi: 10.1002/mds.26307. Epub 2015 Jul 16. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179554/>
22. Sharon G, Sampson T, Geschwind D, Mazmanian S. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, Volume 167, Issue 4, 3 November 2016, Pages 915-932. [Internet] [Consulted 14 March 2021] Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416314477>
23. Marcus M. Spiegel J. Ulrich Dillmann K. Grundmann D. Philippeit D. Et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonismo y trastornos relacionados* Volumen 32 , noviembre de 2016 , páginas 66-72. [Internet] [Consulted 15 March 2021] Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1353802016303236>

Revisión bibliográfica

24. Sampson T, Debelius J, Thron T, Stafshede P, Knight R, Mazmanian S. Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, volume 167, issue 6, p1469-1480.e12, december 01, 2016. [Internet] [Consulted 23 March 2021] Available in: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(16\)31590-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867416315902%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(16)31590-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867416315902%3Fshowall%3Dtrue)
25. Petrov V. A., Saltykova I.V., Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G., Dorofeeva, Y.B, et al. Analysis of gut microbiota in patients with parkinson's disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 162(6), 734-737. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <http://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2091/10.1007/s10517-017-3700-7>
26. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22 (21): 7404-7413. [Internet]. [Consulted 16 March 2021] Available in: <https://www.europeanreview.org/article/16280>.
27. . Menozzi E, Macnaughtan J. Schapira A (2021) The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance, *Annals of Medicine*, 53:1, 611-625, DOI: 10.1080/07853890.2021.1890330 [Internet]. [Consulted 20 Septiembre 2021]. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2021.1890330>
28. G. Sharma, A.R. Sharma, S.S. Lee, M. Bhattacharya, J.S. Nam, C. Chakraborty *Advances in nanocarriers enabled brain targeted drug delivery across blood brain barrier Int. J. Pharm.*, 559 (2019), pp. 360-372 Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2163/science/article/pii/S0378517319300973>
29. Nirale P, Paul A, Yadav K, Nanoemulsions for targeting the neurodegenerative diseases: Alzheimer's, Parkinson's and Prion's. *Life Sciences Volume* 245, 15 March 2020, 117394. Disponible en: <https://ezproxy.unicolmayor.edu.co:2163/science/article/pii/S0024320520301417>
30. Bonfili L, Cercarini V, Berardi S, Scarpona S, Sucholdolski J.S, Nasuti C, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep*. 2017; 7: 2426. Published online 2017 May 25. doi: 10.1038/s41598-017-02587-2. [Internet]. [Consulted 06 May 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445077/>
31. Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Revista de microbiología aplicada*, Volumen 127, Número pag. 954-967, 28 de marzo de 2019.

Revisión bibliográfica

- [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jam.14264>
32. Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Jan 31;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30646475/>
33. Allegri R, Arizaga R, Bavec C, Colli L, Demey I, Fernandez M, et al. Enfermedad de Alzheimer. *Guia Practica Clinica. Neurología Argentina. Guia- Articulos especiales de los grupos de Trabajo de la Sociedad Neurologica Argentina.* Enero del 2021 DOI: 10.1016/S1853-0028(11)70026-X [Internet]. [Consultado 22 Septiembre 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-alzheimer-guia-practica-clinica-S185300281170026X>
34. Pluta R, Ułamek M, Januszewski S, Czuczwar S. Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging, Volumen 12 , Número 6 págs. 5539 - 5550,* 19 de marzo de 2020. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.aging-us.com/article/102930/text>
35. Willis, A. W. (2013). Parkinson disease in the elderly adult. *Mo.Med., 110,* 406-410 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179875/>
36. Martínez R et al. Actualización de la enfermedad de Parkinson. Vol. 27. Núm.3. Tema central: Enfermedades neurológicas degenerativas páginas 363-379 (Mayo 2016) <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-actualizacion-en-la-enfermedad-de-S0716864016300>
37. Waxman, E. A. & Giasson, B. I. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by alpha-synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. 2011 *J.Neurosci., 31,* 7604-7618. <https://www.jneurosci.org/content/31/21/7604>
38. Haggerty, T., Credle, J., Rodriguez, O., Wills, J., Oaks, A. W., Masliah, E. et al. (2011). Hyperphosphorylated Tau in an alpha-synuclein-overexpressing transgenic model of Parkinson's disease. *Eur.J.Neurosci., 33,* 1598-1610. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453448/>
39. Mizuno, Y., Hattori, N., Kitada, T., Matsumine, H., Mori, H., Shimura, H. et al. (2001). Familial Parkinson's disease. Alpha-synuclein and parkin. *Adv.Neurol., 86,* 13-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11553970/>

Revisión bibliográfica

40. Baumann, C. R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18, S90-S92. doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70029-3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166466/>
41. Kotan, D., Tatar, A., Aygul, R., y Ulvi, H. (2013). Assessment of nasal parameters in determination of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of International Medical Research*, 41(2), 334-339. doi.org/10.1177/0300060513476433. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060513476433>
42. Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A., y Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *PAIN®*, 141(1-2), 173- 177. doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.004 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19100686/>
43. Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J., y Prentice, W. M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Pain and Symptom Management*, 32(5), 462-469. doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.05.020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17085272/>
44. Ford, B. (2010). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(S1). doi: 10.1002/mds.22716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187254/>
45. Chang C, Lin C & Lane H D-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr; 21(8): 2676. Published online 2020 Apr 11. doi: 10.3390/ijms21082676. [Internet]. [Consulted 22 September 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7215955/>
46. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55(3): 181-184. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1564476/>
47. Rodríguez P. Diagnóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson Diagnosis and medical treatment of the Parkinson's disease. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*. 2020;10(1):e285 Disponible en: <https://orcid.org/0000-0003-1559-4019>
48. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2369-79. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1600266>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27974040/>
49. Moreno del Castillo M. et al. Microbioma humano Vol. 61, n.o 6, Noviembre-Diciembre 2018. <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n6/2448-4865-facmed-61-06-7.pdf>
50. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017; 42: 318-25.

Revisión bibliográfica

[Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28825919/>

51. Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016; 16: 90. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-016-0708-5>

52. An R, Wilms E, Masclee A, Smid H, Zoetendal E.G, et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider?. *BJM Journal* 2018; 67: 2213–22. [Internet]. [Consulted 23 March 2021] Available in: <https://gut.bmj.com/content/67/12/2213> (35)

53. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787-8803. doi:10.3748/wjg.v21.i29.8787. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/#B34>

54. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *NutrHosp.* 2007;22(Supl. 2):14-9 ISSN 0212-1611 • CODEN NUH0EQ S.V.R. 318. [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia2.pdf>

55. Alarcón Cavero T, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016. [Internet]. [Consultado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia59mod.pdf>

56. Carlo Bressa. Técnicas de análisis de la microbiota intestinal. Universidad Europea. [Internet]. [Consultado 28 Febrero 2022]. Disponible en: <https://value.universidadeuropea.com/tecnicas-de-analisis-de-la-microbiota-intestinal/>

57. Vogt N, Kerby R, Dill-McFarland K, Harding S, Merluzzi A, Johnson S, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports* volume 7, Article number: 13537 (2017). [Internet]. [Consulted 22 September 2021]. Available in: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13601-y>

58. Barret E, Ross R.P, O'Toole PW, Fitzgerald GF & Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. 21 May 2012 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>. [Internet]. [Consulted 22 September 2021].

Revisión bibliográfica

Available in: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>

59. Ting et al. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis *Frontiers in Aging Neuroscience*. volumen 13 (2021) DOI=10.3389/fnagi.2021.636545 [Consultado 7 de marzo de 2022]. disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2021.636545>
60. Gómez Duque, M., & Acero, F. (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 20(2), 74–82. Disponible en: <https://doi.org/10.31260/ReperMedCir.v20.n2.2011.680>
61. Morais, L.H., Schreiber, H.L. & Mazmanian, S.K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 19, 241–255 (2021). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
62. Merino RJA, Taracena PS, Díaz GEJ, Rodríguez WFL. Microbiota intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med.* 2021; 19 (1): 92-100. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/98577>
63. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2017;7:124–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
64. Hilton D, Stephens M, Kirk L, et al. Accumulation of α -synuclein in the bowel of patients in the pre-clinical phase of Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2014;127(2):235–241. [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240814/>
65. Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, et al. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol.* 2016;79(6):940–949. [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27015771/>
66. Harapan BN, Frydrychowicz C, Classen J, et al. No enhanced (p-) α -synuclein deposition in gastrointestinal tissue of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;80:82–88. [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971383/>
67. Borghammer P. How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology. *Mov Disord.* 2018;33(1):48–57 [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843014/>

Revisión bibliográfica

68. Lubomski M , Davis RL , Sue CM. DGastrointestinaldysfunction in Parkinson'sdisease.. J Neurol. 2020 ; 267 (5): 1377 - 1388 [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31989280/>
69. Heetun ZS ,Quigley EM. Gastroparesis and Parkinson'sdisease: a systematicreview. ParkinsonismRelatDisord2012 ; 18 (5): 433 - 440 . [Internet]. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22209346/>
70. MainiRekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibitionofaninterspeciesgutbacterialpathwayfor Levodopa metabolism. Science. 2019;364(6445):eaau 6323. [Internet]. [Consultado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aau6323>
71. W. Zhu, MG Winter, et al. La edición de precisión de la microbiota intestinal mejora la colitis. *Naturaleza* 553 , 208–211 (2018). [Consultado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323293/>
72. Draganov PV & Mai V. Recentadvances and remaining gaps in ourknowledgeofassociationsbetweengut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. Published online 2009 Jan 7. doi: 10.3748/wjg.15.81 [Internet]. [Consulted 23 March 2021]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653298/>
73. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesisof Parkinson disease—thegut–brain axis and environmentalfactors. *NatureReviewsNeurology* volume 11, pages 625–636 (October 2015). [Internet]. [Consulted 06 May 2021]. Available in: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2015.197>
74. Doi H, Sakakibara R, Sato M, et al. Plasma levodopa peakdelay and impairedgastricemptying in Parkinson'sdisease. *J Neurol Sci*. 2012;319(1–2):86–88. [Consulted 21 september 2021]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22632782/>
75. Gabrielli M, Bonazzi P, Scarpellini E, et al. Prevalenceofsmall intestinal bacterialovergrowth in Parkinson'sdisease. *MovDisord*. 2011;26(5):889–892. [Internet]. [Consultado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.23566>
76. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, et al. The role ofsmall intestinal bacterialovergrowth in Parkinson'sdisease. *MovDisord*. 2013;28(9):1241–1249. [Internet]. [Consultado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25522>