

## **Impacto de la microbiota intestinal como desencadenante de la enfermedad de Parkinson**

### **Impact of the intestinal microbiota as a trigger of parkinson's disease**

Karen Alexandra Morales Villacis<sup>1</sup> ([kmorales6391@uta.edu.ec](mailto:kmorales6391@uta.edu.ec)) (<https://orcid.org/0009-0006-9584-9964>)

Verónica Elizabeth Padilla Vinueza<sup>2</sup> ([ve.padilla@uta.edu.ec](mailto:ve.padilla@uta.edu.ec)) (<https://orcid.org/0000-0001-6869-7738>)

### **Resumen**

Años atrás se pensaba que la microbiota intestinal solo desempeñaba su acción en el proceso de la digestión, hoy se sabe que cumple un accionar crucial en la salud neurológica a tal nivel que se la ha asociado con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. El objetivo de este trabajo de investigación es analizar el papel de la microbiota como desencadenante de la enfermedad de Parkinson. Se trata de una revisión de la literatura relacionada con la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson, se realizó la recolección y análisis de bibliografía publicada durante los últimos 5 años tanto en idioma inglés como español con conclusiones significativamente relevantes. Estudios recientes sugieren que alteraciones en la composición de la microbiota influyen en la inflamación y el metabolismo lo que los convierte en factores que contribuyen a la progresión de esta enfermedad. Se concluye que la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro, subraya la importancia de la microbiota en la modulación del sistema nervioso central, ya que inicia procesos inflamatorios sistémicos que influyen de manera significativa en el inicio de la enfermedad de Parkinson.

**Palabras clave:** microbiota, enfermedad de Parkinson, inflamación, neurodegeneración

### **Abstract**

Years ago, it was believed that the gut microbiota only played a role in the digestion process. Today, it is known that it has a crucial impact on neurological health, to the extent that it has been associated with the development of Parkinson's disease. The objective of this research work is to analyze the role of the microbiota as a trigger for Parkinson's disease. This is a review of the literature related to gut microbiota and Parkinson's disease, which involved the collection and analysis of published bibliography over the last five years in both English and Spanish, yielding significantly relevant conclusions. Recent studies suggest that alterations in microbiota composition influence inflammation and metabolism, contributing factors to the progression of this disease. It is concluded that the bidirectional communication between the gut and the

<sup>1</sup> Interna Rotativa de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

<sup>2</sup> Médico con especialidad en Medicina familiar y comunitaria. Docente de la Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

brain, known as the gut-brain axis, underscores the importance of microbiota in modulating the central nervous system, as it initiates systemic inflammatory processes that significantly influence the onset of Parkinson's disease.

**Key words:** Microbiota, Parkinson's disease, inflammation, neurodegeneration

## Introducción

Desde hace años las enfermedades neurodegenerativas en todo el mundo, han sido responsables de causar daños neurológicos irreversibles, capaces de limitar de forma abrupta la calidad de vida de millones de personas, dentro de ellas se destaca la enfermedad de Parkinson (EP) posicionada en segundo lugar después de la enfermedad de Alzheimer como una de las principales patologías neurológicas que causan efectos a largo plazo en el paciente, disminuyendo sus capacidades cognitivas y motoras del paciente y, siendo responsable del desarrollo de la alta tasa de prevalencia de discapacidades y decesos en todo el mundo (Lafebre et al., 2024).

Según la Organización Mundial de la Salud (2023), la EP es una patología neurológica con mayor aumento en el mundo, debido a su acelerada capacidad de deterioro progresivo del sistema nervioso central, como consecuencia de esto su prevalencia ha incrementado rápidamente en los últimos 26 años, llegando a presentar para el año 2021 cifras de aproximadamente 9 millones de personas afectadas mundialmente, además, se han reportado 325.000 decesos por lo que se ha convertido en un problema para el sistema de salud a nivel mundial (Lafebre et al., 2024). En países industrializados como Estados Unidos alrededor de 1.2 millones de personas viven con EP, sin embargo, cada año son diagnosticadas más de 85.000 casos nuevos (Díaz, 2024).

La etiología de la EP no está totalmente clara hasta la actualidad, aunque se sabe que es una patología multifactorial. Afecta principalmente a la población adulta mayor, con una prevalencia de cercana al 0.4% y el 1.5% en pacientes mayores de 60 años, pudiendo llegar al 4% en adultos mayores de 80 años o más; su incidencia oscila entre 0,09 y 0,19 por 1.000 habitantes/año. Varios datos epidemiológicos han establecido que tanto la prevalencia como la incidencia de la EP es de 1,6 a 3 veces mayor en la población masculina que en la femenina (Díaz, 2024).

En los últimos años la enfermedad de Parkinson en Latinoamérica ha presentado un incremento en la prevalencia de más del 19% en países como Chile, Bolivia, Honduras y Paraguay. Lo cual se atribuye además del envejecimiento a la tasa de esperanza de vida de la población que en países latinoamericanos corresponde a los 78.5 años. En Ecuador la población del adulto mayor representa el 7.5% de la población general, en donde las enfermedades neurodegenerativas son responsables de varios fallecimientos, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), la EP se encuentra en el puesto número 30 como principal desencadenante de decesos en el año 2021, lo que representa alrededor del 1.56% de los fallecimientos del año (Maldonado Cornejo et al., 2022).

Por otra parte, varios estudios sugieren que la EP podría originarse a su vez a nivel del sistema nervioso entérico para posteriormente avanzar al cerebro, dicha teoría surge del estudio de los microorganismos que residen en nuestro sistema digestivo, ya que los mismos son capaces de originar enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (Vázquez, 2021). Al producirse una disbiosis de la microbiota intestinal normal se induce al sobrecrecimiento de las bacterias lo cual favorece a la acumulación de la proteína alfa-sinucleína a nivel intestinal, este evento puede ocasionar que la proteína alcance el sistema nervioso central y genere consigo varias reacciones que desencadenen la enfermedad de Parkinson de forma esporádica (Meza et al., 2023).

Además, las personas que son predisponentes a manifestar una enfermedad de Parkinson esporádica tienden a presentar estreñimientos frecuentes mucho tiempo antes de manifestar la enfermedad. Por ello, este estudio busca conocer el origen de la disbiosis intestinal y los factores predisponentes para que alcance el cerebro y produzca cambios capaces de causar una enfermedad neurodegenerativa como la del Parkinson (Maldonado Gomez et al., 2023).

El objetivo de este trabajo es analizar el papel de la microbiota como desencadenante de la enfermedad de Parkinson. Con el logro de este objetivo se podrá obtener una comprensión integral de cómo los cambios en la composición y función de la microbiota intestinal afectan la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, así como evaluar su impacto en el desarrollo de la neuroinflamación y el papel protector de los probióticos en su desarrollo.

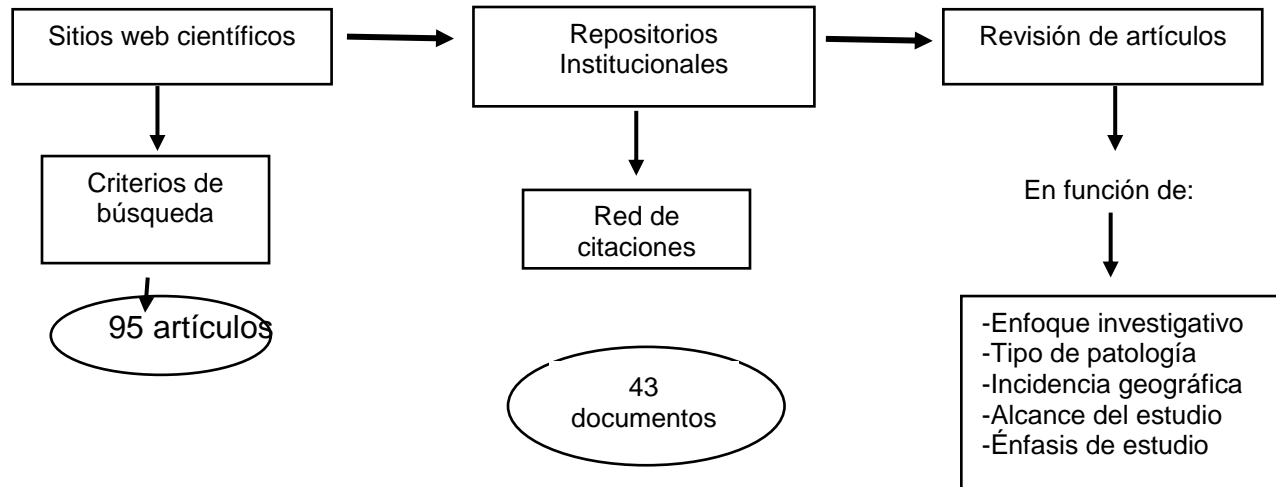
### **Materiales y métodos**

Se realizó la búsqueda de la literatura relacionada con el tema de estudio disponible en las diferentes bases de datos mediante palabras claves como “gut microbiota”, “Parkinson's disease”, “alterations of the intestinal microbiota”, “Central Nervous System”, “Use of probiotics and prebiotics” y para su delimitación se utilizaron los operadores “AND” y “OR”, se emplearon buscadores científicos y académicos como Science Direct, PubMed, Scopus, y Dynamet. Dentro de los artículos recopilados podemos encontrar revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, metaanálisis, estudios de cohorte, revisiones narrativas y además artículos originales publicados a partir del año 2019 hasta la actualidad en idioma inglés y español.

En la búsqueda se encontraron 95 artículos relacionados al tema de estudio de los cuales a través de criterios de inclusión y exclusión se descartaron 53 por no cumplir con los parámetros necesarios para la investigación. Por lo que el estudio se realizó el estudio con un total de 42 artículos.

## Figura 1

### Revisión de documentos



Fuente: Elaboración propia.

## Resultados

Es conocido que la salud de una persona depende de su estilo de vida, genética, envejecimiento, exposición al medio ambiente y el uso del sistema sanitario, debido a que la población microbiana se encuentra presente en todos los entornos que rodean a los seres humanos, la homeostasis de las colonias microbianas que residen en el tracto gastrointestinal es responsable de mantener la salud de la misma, como de inducir las distintas patologías. (Hirayama y Ohno, 2021). La microbiota intestinal es un conjunto de 35 billones microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal de cada persona y representan alrededor del 1 al 3% del peso corporal total. Aquellos que residen a nivel del tracto gastrointestinal se conforman por genes conocidos como microbiomas, encargados de la codificación de enzimas y metabolitos microbianos (Maldonado Gomez et al., 2023).

La principal función de estos microorganismos es facilitar la digestión y absorción de los nutrientes que constituyen la dieta de todo ser humano, así como la maduración y funcionamiento normal del sistema nervioso e inmunológico, determinando esta simbiosis la salud o enfermedad del huésped (Martínez et al., 2023). En el organismo adulto, la microbiota que más abunda es la colonizadora del colon, específicamente la que se encuentra en el colon sigmoideas y recto e incluso la microbiota se conforma a partir de poblaciones progresivas de microorganismos. Ésta es adquirida al momento del nacimiento y reemplazada al morir (Miralles, 2023).

La microbiota intestinal son todas las bacterias y hongos presentes en el intestino, tanto estos microorganismos como sus productos metabólicos bacterianos tienen un importante papel en el desarrollo de la EP ya que favorece un entorno proinflamatorio

en el intestino (Vascellari et al., 2020). Se ha demostrado que el intestino afecta al cerebro mediante el eje cerebro-intestino siendo esta una comunicación directa entre estos dos órganos y que la microbiota intestinal desempeña una función significativa tanto en el mantenimiento de la salud como en el desarrollo de enfermedades (Vascellari et al., 2020).

Por tal motivo, cualquier modificación en la microbiota intestinal conduce a la disbiosis intestinal, factor importante de sospecha del origen de la EP (KleineBardenhorst et al., 2023). Los estudios para entender cómo se desencadena la neurodegeneración intestinal se siguen desarrollando, aunque se sabe que el comienzo de la disfunción en la integridad de la barrera intestinal se dé por la acción de ciertos factores proinflamatorios generados por bacterias intestinales específicas (Nowak et al., 2022).

Varias estrategias se han desarrollado con la finalidad de mantener el equilibrio del microbiota intestinal humana, siendo los probióticos y prebióticos una de las más aceptadas ya que han demostrado mejorar la calidad de vida del paciente y a su vez reducir el riesgo de presentar diferentes patologías. Los alimentos probióticos son organismos vivos capaces de producir cambios beneficiosos en el organismo, mientras que los alimentos prebióticos poseen una considerable cantidad de fibra que nutre de forma ideal a la microbiota intestinal humana (Castañeda, 2018).

#### *Eje intestino-microbiota-cerebro*

El eje intestino-microbiota-cerebro hace referencia a la extensa red de conexiones que conforman varios sistemas cardinales para permitir la comunicación recíproca entre los microorganismos intestinales y el sistema nervioso. Está conformado por seis importantes factores, la microbiota, el sistema nervioso entérico, sistema nervioso autónomo, sistema nervioso central, sistema neuroendocrino y sistema neuroinmune formando en conjunto una comunicación bidireccional (Gómez et al., 2019).

Para que se genere la comunicación entre los sistemas se requiere de la intervención de vías específicas, sean directas o indirectas, que cuentan con vías neuronales, transmisores químicos y el sistema inmunológico. La alteración del sistema nervioso a través de señales nerviosas indirectas producidas en la regulación microbiana del sistema neuroendocrino, permiten que los microorganismos sean capaces de alterar y afectar las conductas alimenticias de su hospedador, como su apetito, por medio de su capacidad de regular la elaboración de las señales endocrinas de las células enteroendócrinas a nivel del epitelio intestinal (Gómez et al., 2019).

Además, la microbiota intestinal, puede dar origen a neurotransmisores como la serotonina, dopamina, noradrenalina y GABA, aminoácidos como la tiramina y triptófano y compuestos metabólicos microbianos como los AGCC y 4-etilfenilsulfato, estos metabolitos tienen la capacidad de trasladarse a través del sistema portal, donde tienen la habilidad de interactuar en el sistema inmunológico del hospedador, consiguiendo fácilmente influir en el metabolismo, alterar las células neuronales del sistema nervioso entérico y las vías aferentes del nervio vago que envían señales

directamente al cerebro. La barrera intestinal puede sufrir daños cuando se presentan ciertas patologías neuropsiquiátricas como la depresión, ansiedad o trastornos como el autismo (Gómez et al., 2019).

### *Relación entre microbiota intestinal y Parkinson*

Las modificaciones en la microbiota intestinal han emergido como un enfoque crucial para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Parkinson. Aunque los síntomas evidentes suelen aparecer en fases avanzadas, ya se han identificado una serie de alteraciones no motoras que están estrechamente vinculadas con el desarrollo de la enfermedad. Entre estas se incluyen la disfagia, disfunciones intestinales, inflamación, retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y un tránsito intestinal prolongado con defecación incompleta, los cuales a menudo pasan desapercibidos, lo que facilita la rápida progresión de la enfermedad (Tolosa et al., 2021).

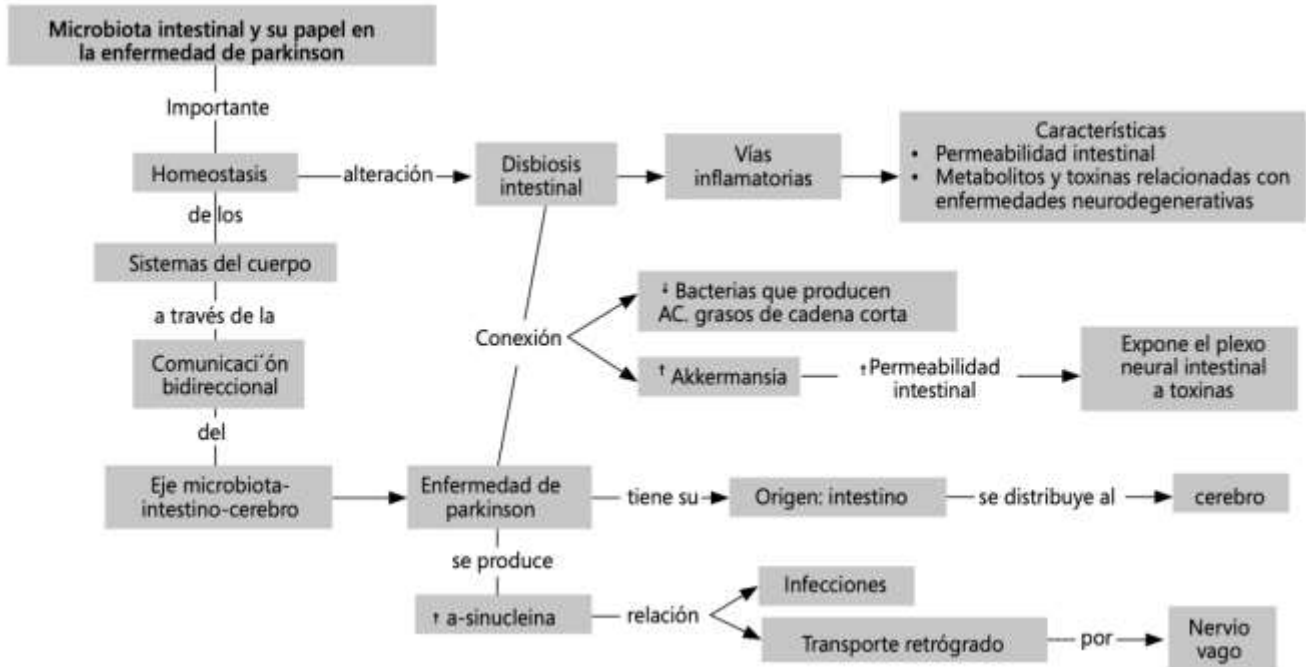
Tal y como indican Xiao et al. (2021) en su estudio Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation en donde analizan cómo las bacterias intestinales influyen en la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína, proteína que se encuentra en grandes cantidades en las neuronas dopaminérgicas y su acumulación en el cerebro, se la utiliza como biomarcador para la EP tanto cerebral como en el líquido cefalorraquídeo. Se indica que algunas de estas bacterias generan ácidos biliares secundarios que pueden inducir la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro.

En particular, estas bacterias producen una enzima denominada  $\beta$ -glucuronidasa, que transforma los ácidos biliares primarios en ácidos biliares secundarios lo que inicia la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en las células cerebrales. Un estudio enfocado en evaluar la composición de la microbiota intestinal y el desarrollo de la EP encontró que la microbiota de pacientes enfermos con EP tenía disminuidas ciertas especies de géneros de la Prevotella y la Faecalibacterium lo cual estaba asociado con una gravedad mayor de los síntomas motores que experimentan los pacientes con EP (Miquel et al., 2022).

Varios estudios sugieren que la bacteria *Helicobacter pylori* (HP) tiene un papel importante en la EP, desde su etiopatología hasta el desarrollo de síntomas motores en pacientes, una de las bases de estos estudios es la asociación que existe entre las úlceras gástricas con la infección por HP y la EP; se ha demostrado que la erradicación de la infección por HP mejora los síntomas de la EP y se recomienda en pacientes con EP tratados con dopamina con la finalidad de mejorar la biodisponibilidad del fármaco y por tanto disminuir la sintomatología motora (Tolosa et al, 2021).

## Figura 2

*Mecanismos de acción de la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson: inflamación, metabolitos microbianos y otras posibles vías de interacción*



Fuente: Maldonado Gomez et al. (2023)

### Propuestas de tratamiento

Se espera que las futuras investigaciones permitan el desarrollo de suplementos probióticos que favorezcan un perfil microbiano con efectos terapéuticos en la EP, se ha descrito que una mezcla de ácido oleico linoleico generado por *Lactobacillus johnsonii* AS1 posee un efecto neuroprotector contra la 1-metil-4-fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina en ratones, regulando el reclutamiento y la actividad del monocito-microglía en ratones y modificando el curso de la EP (Almeida et al., 2021). Desde la perspectiva de El-Ahmady et al. (2021) se sugiere que el consumo de niacina presente en granos y tubérculos tiene un efecto antioxidante y antiinflamatorio, por lo que podría jugar un papel protector en la neurodegeneración.

Actualmente ya existe una popular intervención dietética enfocada en el tratamiento sintomático de la EP, se basa fundamentalmente en el rol del complejo B1 y su influencia en la formación hipotalámica de dopamina o sobre el tratamiento de las disautonomías, la finalidad es evitar el desarrollo de infecciones urinarias, estreñimiento y disfunción eréctil; se trata de un yogur bioactivo con probióticos y prebióticos que activan un efecto sinérgico entre el huésped y los microorganismos de la microbiota (Ccoyori y Huahuatico, 2022).

Se recomienda el aumento del consumo de probióticos ya que estos seleccionan bacterias de tal manera que el impacto final sobre la microbiota intestinal pueda ser mantenido e incluso reforzado. Los productos fermentados no solo ejercen efectos sobre el crecimiento y actividad metabólica proteolítica propia, sino que mejoran la tolerancia de algunos nutrientes; mejoran problemas endoteliales y participan junto con los prebióticos en los mecanismos de inmunomodulación (Taype, 2023). El empleo de prebióticos promueve el crecimiento y actividad de un pequeño número de microorganismos quinonas, microorganismos procedentes de nuestra microbiota intestinal original que ha coexistido, ha sido influenciado y modificado por nuestra alimentación, situación propia de los prebióticos desequilibrados (Aparicio, 2022).

El trasplante de microbiota fecal (FMT) o de microbiota intestinal, aunque sigue en investigaciones, se trata de un tratamiento paliativo eficaz con otras patologías que tienen afectación del sistema gastrointestinal, como el trastorno del espectro autista o enfermedades inflamatorias intestinales. El reemplazo de la microflora intestinal en pacientes con EP puede lograr mejoría en la sintomatología.

## **Discusión**

La enfermedad de Parkinson (EP) es considerada como una enfermedad neurodegenerativa que afecta al sistema nervioso y provoca una variedad de signos motores y no motores (Teleanu et al., 2022). Su etiología es desconocida, aunque existen varios factores de riesgo como los genéticos y ambientales (Jagaran y Singh, 2021). La EP afecta principalmente a la población de adultos mayores entre los 60 y 80 años de edad a nivel mundial, generando altas tasas de fallecimientos, discapacidades y afectación en la calidad de vida de los pacientes (Sonat et al., 2022).

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después del Alzheimer, afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 60 años. Las causas exactas de la EP no se comprenden completamente, pero se cree que tanto factores genéticos como ambientales desempeñan un papel importante. Las mutaciones en ciertos genes, así como la exposición a toxinas ambientales como pesticidas o metales pesados, se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, la interacción entre la genética y los factores ambientales en el desarrollo del Parkinson todavía está bajo investigación (Bloem et al., 2021).

Fisiopatológicamente la EP se origina a partir de la pérdida de neuronas a nivel de la sustancia negra pars compacta, las mismas son encargadas de secretar dopamina a nivel de las terminales axónicas del cuerpo estriado. Por ello los daños neurológicos implicados en el control del movimiento y las diferentes funciones cerebrales se originan a nivel del tallo cerebral y los ganglios basales, por ende, las zonas que tienden a afectarse en la EP son la sustancia negra, cuerpo estriado, globo pálido, núcleo subtalámico, tálamo y la vía nigroestriada, que en conjunto todas estas estructuras permiten el funcionamiento normal de las diferentes interconexiones nerviosas (Nunes, 2023).



Con el tiempo y el avance de las investigaciones han surgido diferentes teorías respecto a su causa, una de ellas se centra en el proceso de la neuroinflamación, producto del estrés oxidativo y de alteraciones gastrointestinales además de la alteración en la proteína  $\alpha$ -sinucleína que también participa en el desarrollo de esta patología (Franco, 2023). La  $\alpha$ -sinucleína se caracteriza por ser una proteína sináptica localizada en el citoplasma celular presente en forma de monómeros o tetrámeros, sin embargo, su mayor segregación y liberación se produce en las neuronas a nivel de sus terminales presinápticas, donde intervienen en la neurotransmisión y el equilibrio sináptico.

El problema se origina a partir de la acumulación anormal de la  $\alpha$ -sinucleína, que al encontrarse sometida a diferentes componentes como fosforilación, detergentes y el desarrollo de un sin número de mutaciones acaban por favorecer a la alteración de la estructura normal de dicha proteína, es decir, se forman oligómeros solubles que fácilmente inducen la muerte celular por su acumulación anormal (Lafebre et al., 2024). La alteración de la  $\alpha$ -sinucleína induce a la producción de un componente histológico conocido como los cuerpos de Lewy que generan un efecto neurotóxico capaz de degenerar aceleradamente la capacidad intelectual de los pacientes (Maldonado Gomez et al., 2023).

La falta de dopamina es la causante de la aparición de los principales síntomas motores como los temblores, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural, además de los síntomas no motores como el deterioro cognitivo, la depresión y los trastornos del sueño que son comunes en los pacientes con EP. El inicio de la enfermedad suele ser gradual y la progresión varía de persona a persona (Castelli et al., 2021).

Al ser una patología multifactorial, la combinación de factores ambientales, genéticos y los relacionados con la edad originan daños celulares y moleculares a lo largo del tiempo favoreciendo la disminución de las capacidades físicas y mentales lo cual induce fácilmente a que una persona sea susceptible a padecer las diferentes enfermedades. Mayoritariamente se presenta en adultos mayores entre los 60 y 80 años edad y afecta a la población masculina más que a la femenina (Meza et al., 2023).

El envejecimiento fisiológico de un individuo también es considerado como un factor de riesgo, aunque, no es responsable de causar directamente la enfermedad, ya que los cambios biológicos y celulares que se producen de manera normal inducen a que se aumente el riesgo de desarrollar la enfermedad. Esto se desarrolla ya que, al existir una acumulación de daños celulares debido al estrés oxidativo, inflamación crónica y acumulación de desechos celulares, se pueden afectar las células nerviosas de las distintas zonas del cerebro, además de producir una disminución de la capacidad física y mental por lo cual la capacidad del organismo también se vuelve menos eficiente, disminuyendo la capacidad de la reparación celular y el mantenimiento del ADN, volviendo susceptibles a las células nerviosas (Weintraub et al, 2022).

Estudios recientes han demostrado que existe mayor prevalencia de casos identificados en países industrializados, donde los individuos que trabajan en la

agricultura se encuentran expuestos a pesticidas como el paraquat y la rotenona, al mismo tiempo también los individuos que laboran en las industrias metaleras tienden a exponerse de manera prolongada al cobre y al plomo. Dicha exposición es considerada altamente tóxica, por lo cual varios estudios han evidenciado, que la exposición a los pesticidas representa el 9% de la probabilidad de desarrollar enfermedades, mientras que la exposición a los metales pesados como el plomo y el cobre, representan el 4% de probabilidad de desencadenar esta enfermedad (Díaz, 2024).

Se sabe actualmente que el exceso de peso corporal en una persona, puede tomarse en cuenta como desencadenante de la EP, ya que el aumento de masa corporal puede conllevar al aumento de la inflamación crónica y el estrés oxidativo en el organismo humano; al combinarse estos dos procesos fácilmente se puede inducir al daño celular, dentro de las cuales se afectan las células del sistema nervioso dando paso a las distintas enfermedades neurodegenerativas como la EP (Lafebre et al., 2024). Por otra parte, el exceso de peso también puede producir cambios en la homeostasis de la microbiota intestinal, ya que la evidencia más reciente menciona que la salud intestinal puede influir en la salud del sistema nervioso y el consecuente desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (Meza et al., 2023).

El diagnóstico de la EP es netamente clínico, por lo cual se requiere de la intervención eficaz de los profesionales de la salud, los mismos deben guiarse a través de la búsqueda de 2 o más criterios clínicos como son los trastornos motores como bradicinesias, temblor en reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural sin embargo, al no existir biomarcadores específicos de la enfermedad ni estudios de imagen que corroboren daños estructurales relacionados únicamente con la enfermedad, han convertido a la EP en un desafío para el sistema de salud ya que mientras más tarde se diagnostique dicha patología, los daños ya no podrán ser revertidos.

No existe un tratamiento que logre curar el trastorno neurodegenerativo como tal por lo cual se busca tratar los signos y síntomas lo más antes posible con el objetivo de evitar la aparición de efectos adversos en los pacientes. Es por ello que se ha establecido un tratamiento farmacológico que se divide en 2 grupos: terapéutica clínica y terapéutica neuroprotectora, sin embargo, aún no existe evidencia que demuestre que la terapia neuroprotectora ofrezca beneficios para los pacientes (Marino et al, 2020).

Los estudios de Maldonado Gomez et al. (2023) mencionan que los tratamientos experimentales en modelos animales de la enfermedad, la disbiosis microbiana ha demostrado ser una condición suficiente para desencadenar el deterioro motor característico de la EP, la restauración del equilibrio de la microbiota mediante el uso de heces frescas de ratones sanos o probióticos es suficiente para detener la progresión de los síntomas motores directamente relacionados con un aumento de la neuroinflamación. Se ha observado una relación entre la alteración de la microbiota y su relación con el sistema inmune en animales y humanos.

Desde esta perspectiva, menciona Maldonado Gomez et al. (2023) que en estudios post-mortem han detectado una reducción en la microbiota intestinal, biodiversidad, así

como un aumento del número de bacterias en la población corredora en comparación con la sedentaria. Los animales ejercitados atraviesan con claridad el desarrollo del diagnóstico clínico, algunos síntomas parecen ser condición suficiente y necesaria, mientras que otros son refinados hasta la conciencia y no. Así, ni el sidero de los sujetos sanos, ni los medicados con agentes modulan añuncimaros colinérgicos cerebrales y tengas del control motor.

Los estudios de Cabrera (2020) en la EP, la disbiosis de la microbiota intestinal ocurre debido a la reducción de microorganismos como *Prevotella*, mientras que los lactobacilos tienden a aumentar como resultado de una insuficiencia de grelina, una hormona intestinal que regula la homeostasis de los niveles de dopamina. Esto exacerba la disminución gradual de bacterias antiinflamatorias como los coprococos, rosaburias y *Blautias*, colonias que se encuentran en bajas cantidades en pacientes con Parkinson. Además, la reducción de las lactocobacterias favorece la aparición de alteraciones fenotípicas proinflamatorias en la microbiota intestinal, lo que contribuye al incremento de la permeabilidad intestinal y a la disminución de la función de la dopamina.

En tal sentido, Campo (2022), en un estudio de 62 pacientes con enfermedad de Parkinson, la tasa de FMT se estimó en 70%. Sin embargo, la duración de estos efectos a largo plazo es desconocida, ya que ninguno de los pacientes del estudio estuvo bajo seguimiento a largo plazo. Estos hallazgos deben ser considerados con cautela, ya que diversos compuestos y mediadores se encuentran aumentados tanto en sangre como en el sistema nervioso central, pero no existe ningún trabajo que indique de forma clara el impacto de los mismos.

## **Conclusiones**

Las alteraciones en la composición y funcionamiento de la microbiota intestinal se han mostrado como un factor relevante en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson ya que contribuyen en el desarrollo de síntomas motores y no motores clásicos de la patología. Los productos metabólicos generados por la microbiota intestinal, como los ácidos grasos de cadena corta, juegan un papel fundamental en la modulación de la inflamación sistémica, evidenciándose que estas sustancias facilitan la entrada de sustancias proinflamatorias al sistema nervioso central, implicando que una microbiota desequilibrada incrementa la inflamación sistémica siendo este, un factor que se asocia frecuentemente con el avance de la EP. Las modificaciones en la microbiota pueden alterar el ambiente intestinal de tal manera que favorezca la agregación de proteínas agregadas como la alfa sinucleína lo que intensifica los procesos neurodegenerativos asociados con la EP; esto demuestra la importancia de considerar en la práctica asistencial el análisis de estas proteínas patológicas.

La exploración de terapias centradas en la modulación de la microbiota, incluyendo el uso de probióticos podrían no solo mejorar la salud intestinal, sino también ofrecer beneficios neurológicos al influir en la prevención de la inflamación y la producción de metabolitos protectores, sugiriendo un enfoque multidimensional para el tratamiento de

esta enfermedad neurodegenerativa. En consecuencia el estudio de la microbiota intestinal abre vías novedosas para entender el potencial de las nuevas terapéuticas al tratar la EP de forma más eficaz.

### Referencias bibliográficas

- Almeida, C. C., Mendonça Pereira, B. F., Leandro, K. C., Costa, M. P., Spisso, B. F. y Conte-Junior, C. A. (2021). Bioactive compounds in infant formula and their effects on infant nutrition and health: A systematic literature review. *International journal of food science*, 2021(1), 8850080. <https://doi.org/10.1155/2021/8850080>
- Aparicio Martínez, M. (2022). *Papel de la dieta y la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson*. [Tesis de grado, Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/54366/TFG-M-N2553.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Bloem, B. R., Okun, M. S. y Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet*, 397(10291), 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Cabrera Argudo, I. (2020). *El papel de la inflamación intestinal en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas*. [Tesis de pregrado, Universitas Miguel Hernández]. <https://dspace.umh.es/bitstream/11000/8607/1/Cabrera%20Argudo%2c%20Isabel.pdf>
- Castelli, V., d'Angelo, M., Quintiliani, M., Benedetti, E., Cifone, M. G., y Cimini, A. (2021). The emerging role of probiotics in neurodegenerative diseases: new hope for Parkinson's disease? *Neural Regeneration Research*, 16(4), 628-634. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.295270>
- Castañeda Guillot, C. (2018). Actualización en prebióticos. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(4), 1-16. <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v90n4/1561-3119-ped-90-04-e648.pdf>
- Ccoyori Quispe, R. y Huahuatico Cano, V. (2022). *Obtención de yogurt simbiótico liofilizado a diferentes temperaturas y porcentajes de jarabe de yacón (Smallanthus sonchifolius)*. [Tesis de grado, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco]. [http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6939/253T20220401\\_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6939/253T20220401_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Campo, R. D. y Cobo J. (2022). Faecal microbiota trasplant: Current status and perspectives beyond Clostridioides difficile infection. *Rev. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 41(4), 203-205. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.10.011>

- Díaz Romero, D. (2024). *La enfermedad de Parkinson y la incertidumbre. Una mirada desde la Enfermería*. I Jornada Científica Virtual de Salud Pública, TunaSalud2024. <https://eventossaludpublica.sld.cu/index.php/sp/2024>
- El-Ahmady, S., Ibrahim, N., Farag, N., y Gabr, S. (2021). Apiaceae plants growing in the East: Centuries of healing traditions and culture. In *Ethnopharmacology of Wild Plants* (pp. 246-300). CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781003052814-15/apiaceae-plants-growing-east-sherweit-el-ahmady-nehal-ibrahim-nermeen-farag-sara-gabr>
- Franco Lacato, A. O. (2023). Actividad física y su relación con el sistema inmune. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 42, e1158 <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1158/1165>
- Gómez Eguílaz, M., Ramón Traperero, J. L., Pérez Martínez, L. y Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de Neurología*, 68(03), 111-117. <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
- Hirayama, M. y Ohno, K. (2021). Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 77(2), 28-35. <https://doi.org/10.1159/000518147>
- Jagaran, K., y Singh, M. (2021). Nanomedicine for neurodegenerative disorders: Focus on Alzheimer's and Parkinson's diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 9082. <https://doi.org/10.3390/ijms22169082>
- Kleine Bardenhorst, S., Cereda, E., Severgnini, M., Barichella, M., Pezzoli, G., Keshavarzian, A., Desideri, A., Pietrucci, D., Aho, V. T. E., Scheperjans, F., Hildebrand, F., Weis, S., Egert, M., Karch, A., Vital, M., y Rübsem, N. (2023). Gut microbiotadysbiosis in Parkinson disease: A systematic review and pooled analysis. *European Journal of Neurology*, 30(11), 3581-3594. <https://doi.org/10.1111/ene.15671>
- Lafebre-Jimbo, E. J., Asuma-Buñay, C. L., Peñafiel-Mendoza, J. S. y Lajones-Intriago, K. A. (2024). Incidencia de la enfermedad de Parkinson en Ecuador. *Dominio de las Ciencias*, 10(1), 170-186. <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-san-ignacio-de-loyola/anatomia-humano/incidenciadelaefermedaddeparkinsonenecuador/108636992>
- Maldonado Cornejo, J. G., Pilla Almeida, C. N., Pérez Peña, C.E., Remache Arias, D. A., y Pinzón Bernal, M. Y. (2022). Control motor y alteraciones de la marcha en la enfermedad de Parkinson. *Movimiento Científico*, 17(2), 45-51. <https://doi.org/10.33881/2011-7191.mct.17206>
- Maldonado Gomez, A. B., Soruco Vera, V. M., Condori Salluco, N. F. y Merida Copa, J. B. (2023). Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson: revisión bibliográfica. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*, 5(3), 1-13. <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.422>

- Marino, B.L.B., De Souza, L.R., Sousa, K., Ferreira, J. V., Padilha, E.C., Da Silva, C.H.T.P., Taft, C.A., Hage-Melim, L.I.S. (2020). Parkinson's disease: a review from pathophysiology to treatment. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(9), 754-767. <https://doi.org/10.2174/1389557519666191104110908>
- Martínez Peláez, J. P., Ormaza Garate, B. P. y Pucha Aguinosa, K. F. (2023). Relación de la microbiota intestinal con enfermedades autoinmunes. *VIVE. Revista de Investigación en Salud*, 6(16), 142-153. <http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v6n16/a11-142-153.pdf>
- Meza-Espinoza, J. P., De la Cruz-Arias, V. R., Enríquez-Ramírez, N., López-Obregón, J. C., Leal-Ugarte, E. y Picos-Cárdenas, V. J. (2023). Variantes genéticas asociadas con la enfermedad de Parkinson en población mexicana. *Revista Médica UAS*, 13(4), 430-439. [https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v13/n4/parkinson\\_ar.pdf](https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v13/n4/parkinson_ar.pdf)
- Miquel-Rio, L., Alarcón-Arís, D., Torres-López, M., Cópola-Segovia, V., Pavia-Collado, R., Paz, V., Ruiz-Bronchal, E., Campa, L., Casal, C., Montefeltro, A., Vila, M., Artigas, F., Revilla, R., Bortolozzi, A. (2022). Human  $\alpha$ -synuclein overexpression in mouse serotonin neurons triggers a depressive-like phenotype. Rescue by oligonucleotide therapy. *Transl Psychiatry*, 12(1), 79. <https://orcid.org/10.1038/s41398-022-01842-z>
- Miralles Mesana, M. (2023). ¿Existe relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades del aparato reproductor femenino? [Trabajo de fin de curso, Universidad de las Illes Balears]. [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/165079/Miralles\\_Mesana\\_Maria.pdf?sequence=1](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/165079/Miralles_Mesana_Maria.pdf?sequence=1)
- Nunes Costa, H., Esteves, A.R., Empadinhas, N., y Morais Cardoso, S. (2023). Parkinson's disease: a multisystem disorder. *Neuroscience Bulletin*, 39(1), 113-124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>
- Nowak, J. M., Kopczyński, M., Friedman, A., Kozirowski, D. y Figura, M. (2022). Microbiota Dysbiosis in Parkinson Disease-In Search of a Biomarker. *Biomedicines*, 10(9), 2057. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092057>

- Organización Mundial de la Salud (2023). *Enfermedad de Parkinson*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease#Sonat>
- Pinar, K., Bengü, A. y Aysun, U. (2022). Investigation of the peripheral inflammation (neutrophil–lymphocyte ratio) in two neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Neurological Sciences*, 43(3), 1799-1807. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05507-5>
- Taype Ramos, J. A. (2023). *Formulación de una bebida simbiótica funcional con granos de kéfir y jarabe de yacón*. [Tesis de grado, Universidad Nacional Micaela Bastidas De Apurímac]. [https://repositorio.unamba.edu.pe/bitstream/handle/UNAMBA/1349/T\\_139.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unamba.edu.pe/bitstream/handle/UNAMBA/1349/T_139.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Teleanu, R.I., Niculescu, A.G., Roza, E., Vladâncenco, O., Grumezescu, A. M., y Teleanu, D. M. (2022). Neurotransmitters—key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, 23(11), 5954. <https://doi.org/10.3390/ijms23115954>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., y Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 20(5), 385-397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2)
- Vascellari, S., Palmas, V., Melis, M., Pisanu, S., Cusano, R., Uva, P., Perra, D., Madau, V., Sarchioto, M., Oppo, V., Simola, N., Morelli, M., Santoru, M. L., Atzori, L., Melis, M., Cossu, G., y Manzin, A. (2020). Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease. *MSystems*, 5(5), e00561-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00561-20>
- Vázquez-Gómez, L. A. (2021). Deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Acta Médica del Centro*, 15(2), 1-8. <http://scielo.sld.cu/pdf/amdc/v15n2/2709-7927-amdc-15-02-280.pdf>
- Weintraub, D., Aarsland, D., Chaudhuri, K. R., Dobkin, R. D., Leentjens, A. F., Rodriguez-Violante, M., y Schrag, A. (2022). The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurology*, 21(1), 89-102. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00330-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00330-6)
- Xiao-Yi, K., Xiao-Han, Y., Li-Juan, X., Yu-Qing, Z., Li-Ping, Z., Yi, L., Shao-Fang, P., y Chun-Li, Z. (2021). Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact*, 20(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01589-0>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información para el artículo, así como en su diseño y redacción