

**IMPLICACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA PREVENCIÓN Y  
TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**Karen Daniela Acero Cubides**

**Daniel Felipe Ayerbe Burgos**

**Carlos José Castellanos Granobles**

**Juan Andrés González Becerra**

**Paula Alejandra Laverde García**

**Diego Alejandro Orozco Barón**

**Universidad El Bosque  
Facultad de Medicina  
Medicina  
Bogotá  
2021**

**IMPLICACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA PREVENCIÓN Y  
TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**Karen Daniela Acero Cubides  
Daniel Felipe Ayerbe Burgos  
Carlos José Castellanos Granobles  
Juan Andrés González Becerra  
Paula Alejandra Laverde García  
Diego Alejandro Orozco Barón**

**Director: Dr. Andrés Felipe Cañón Crespo**

**Trabajo de grado para optar por el título de médico cirujano**

**Universidad El Bosque  
Facultad de Medicina  
Medicina  
Bogotá  
2021**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

### **AGRADECIMIENTOS**

Le agradecemos profundamente a nuestros familiares por su esfuerzo y su apoyo constante e incondicional. A la Universidad El Bosque, quienes propiciaron este espacio de crecimiento académico. Especial agradecimiento al Dr. Andrés Cañón, director del presente trabajo de grado, por brindarnos su tiempo, sus consejos y su experiencia, que fueron necesarios para llevar a cabo este proyecto de la mejor manera y convertirlo en un logro más alcanzado en nuestras vidas.

**DEDICATORIA**

A nuestros padres, por su amor, apoyo, trabajo y sacrificio durante todos estos años.

**Tabla de contenido**

Índice de tablas.....	7
Índice de gráficos.....	7
Resumen .....	8
Abstract .....	9
Problema .....	10
Justificación .....	13
Objetivos.....	15
General .....	15
Específicos.....	15
Marco teórico .....	16
1. Clasificación de los seres vivos .....	16
1.1 Clasificación taxonómica.....	16
2. Microbioma/microbiota .....	16
2.1 Definiciones .....	16
2.2 Origen de la investigación sobre la microbiota .....	17
2.3 Cómo se estudia la microbiota .....	18
2.4 Generalidades.....	20
2.5 Composición y funciones normales.....	21
2.6 Características de la microbiota relacionadas con el desarrollo de patologías .....	22
2.7 Diversidad de especies .....	23
3. Eje microbiota - intestino- cerebro .....	23
4. Enfermedades neurodegenerativas.....	25
4.1 Definición .....	25
4.3 Factores de riesgo .....	30
5. Relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas .....	30
5.1 Generalidades.....	30
5.2 Cómo se investiga .....	31
Metodología.....	32
6.1 Estrategia de búsqueda y selección .....	36
Resultados.....	38
7. Características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END.....	38
7.1 Enfermedad de Parkinson.....	43
7.2 Enfermedad de Alzheimer.....	44
7.3 Esclerosis Lateral Amiotrófica .....	44

8. Microbiota como regulador de las END .....	56
8.1 Enfermedad de Parkinson.....	62
8.2 Enfermedad de Alzheimer.....	62
Discusión .....	64
Glosario .....	71
Abreviaturas.....	73
Referencias bibliográficas .....	75
Anexos.....	83

### Índice de tablas

<b>Tabla 1</b> Características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END .....	33
<b>Tabla 2</b> Criterios de inclusión y exclusión de la microbiota como factor de riesgo de END.....	33
<b>Tabla 3</b> Microbiota como regulador de las END .....	35
<b>Tabla 4</b> Criterios de inclusión y exclusión de la microbiota como regulador de las END .....	35
<b>Tabla 5</b> Características generales de los estudios sobre las características del microbioma como factor de riesgo para desarrollar END .....	43
<b>Tabla 6</b> Resultados generales de las características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END. ....	46
<b>Tabla 7</b> Características generales de los estudios sobre el microbioma como modificador de las END. 58	
<b>Tabla 8</b> Resultados generales de Microbiota como modificador de las END. ....	60

### Índice de gráficos

<b>Gráfica 1.</b> Búsqueda y selección de artículos de las características del microbioma como factor de riesgo para desarrollar END .....	37
<b>Gráfica 2.</b> Familias de microorganismos más reportados en todos los estudios.....	51
<b>Gráfica 3.</b> Géneros de microorganismos más reportados en todos los estudios .....	52
<b>Gráfica 4.</b> Microorganismos aumentados en pacientes enfermos, comparado con los controles sanos, por cada enfermedad .....	53
<b>Gráfica 5.</b> Microorganismos disminuidos en pacientes enfermos, comparado con controles sanos, por cada enfermedad .....	54
<b>Gráfica 6.</b> Búsqueda y selección de los artículos del microbioma como modificador de las END. ....	56

## Resumen

El microbioma intestinal comprende el genoma colectivo de millones de microorganismos que desempeñan funciones esenciales para la salud. Datos recientes afirman que el intestino se comunica con el sistema nervioso central a través del eje microbiota-intestino-cerebro y que por lo tanto, las alteraciones del microbioma intestinal podrían estar relacionadas con el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas (END). El propósito de esta revisión de la literatura es recopilar la evidencia de los estudios que han investigado la implicación del microbioma intestinal en la prevención y/o el manejo de las END. Para ello, se realizó una búsqueda en bases de datos indexadas y se seleccionaron 21 artículos que estudiaban la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica. En su mayoría fueron estudios de casos y controles realizados predominantemente en los continentes Asiático y Europeo, con muestras poblacionales pequeñas. Todos los estudios reportaron diferencias en la composición del microbioma intestinal entre controles sanos y pacientes enfermos. Además, los resultados sugieren que los ácidos grasos de cadena corta podrían cumplir un rol importante en el desarrollo y la progresión de las END. Aunque estas investigaciones abren nuevos caminos para la comprensión de la patogénesis y se convierten en una esperanza para el futuro del diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades, aún no es posible establecer una relación causal entre la disbiosis y las END, para ello se requieren ensayos clínicos longitudinales, a gran escala y bien controlados, con poblaciones más grandes y diversas.

*Palabras clave: Microbioma intestinal, eje microbiota-intestino-cerebro, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, disbiosis, ácidos grasos de cadena corta.*



### Abstract

The intestinal microbiome covers the collective genome of millions of microorganisms that plays essential functions for human health. Recent data affirm that the intestine communicate with the central nervous system through the microbiota-gut-brain axis and therefore the alterations in the composition of the intestinal microbiome could be related with the development of neurodegenerative diseases (ND). For this reason, a search of indexed databases was performed and 21 articles were selected for review which studied Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). They were mostly case-control studies conducted predominantly in the Asian and European continents, with small population samples. All studies reported differences in the composition of the intestinal microbiota and their respective metabolites between healthy controls and ill patients. Additionally, results suggested that short chain fatty acids could play an important role in the development and progression of ND. Although these investigations open new paths for the understanding of the pathogenesis and become hope for the future of the diagnosis and treatment of these diseases, it is not yet possible to establish a causal relationship between dysbiosis between dysbiosis and ND, for which well-controlled, large scale, longitudinal human clinical trials, with larger and more diverse populations are needed.

*Keywords: Gut microbiome, microbiome-gut-brain axis, Neurodegenerative Disease (ND), Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), short chain fatty acids*

## Problema

En las últimas décadas se han adelantado múltiples estudios enfocados en la relación del eje microbiota-intestino-cerebro y sus posibles usos en la prevención o terapéutica de las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, todavía se desconoce la utilidad práctica de esta relación en la evolución de algunas patologías y a pesar del creciente cuerpo de evidencia, aún hace falta material que compile las diferentes investigaciones que se han realizado en busca de las posibles dianas terapéuticas. Por este motivo, documentos que reúnan la información y faciliten el proceso de búsqueda sobre el tema son indispensables para conocer mejor el alcance actual de este campo de la medicina.

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado <sup>1</sup> y está integrada principalmente por bacterias, virus y hongos.<sup>2</sup> Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma.<sup>1</sup> Del microbioma humano hoy en día se conoce que millones de bacterias están jugando un papel esencial en la regulación de numerosos procesos fisiológicos entre los cuales cabe destacar la actividad de las enzimas digestivas, la síntesis de vitaminas del complejo B, la interacción con el sistema inmunológico, la protección frente a organismos patógenos, entre otros.<sup>3</sup>

La microbiota del intestino se caracteriza por ser la más numerosa y diversa, con una densidad microbiana que supone hasta 1-2 kg de nuestro peso corporal y más de mil especies diferentes.<sup>3</sup> Incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y otras que solo lo hacen de manera transitoria. Todas ellas determinan la diversidad y características de la microbiota personal. Si bien la microbiota del intestino es estéril en el momento del nacimiento, este órgano se coloniza completamente durante los primeros tres años vida y continúa cambiando a lo largo de la vida.<sup>4</sup>

La composición de la microbiota intestinal depende no sólo de factores endógenos (genéticos), sino también de diversos factores exógenos (ambientales) como la dieta, estilos de vida, el modo de parto y alimentación del bebé, el proceso de envejecimiento y el uso de medicamentos.<sup>4</sup> Los cambios en la composición de la microbiota inducidos por algunos de estos factores pueden llevar a un estado denominado disbiosis, que se define como la alteración de la microbiota intestinal que genera una respuesta adversa del hospedero que potencia el estado inflamatorio y aumenta el riesgo de padecer ciertas enfermedades, entre estas las neurodegenerativas.<sup>3</sup>

Las enfermedades neurodegenerativas (END) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas en regiones específicas del cerebro. Debido a la selectividad en el patrón de pérdida neuronal, las áreas que principalmente se ven afectadas son la corteza cerebral y los núcleos de la base resultando en anomalías en el control del movimiento voluntario, deterioro de la memoria y capacidad cognitiva.<sup>5</sup> Ejemplos de enfermedades neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la demencia frontotemporal, las ataxias espinocerebelosas, entre otras.<sup>6</sup>

Estas patologías se presentan con mayor frecuencia en adultos mayores y son cada vez más comunes, teniendo en cuenta el incremento de la esperanza de vida que se ha dado en el mundo en los últimos años.<sup>7</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el año 2040, las END superarán al cáncer para convertirse en la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, lo cual supone además, un impacto socioeconómico muy importante por la inversión que se deberá realizar en salud pública.<sup>8</sup>

La estrecha relación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro está dada principalmente por lo que se ha denominado el “eje microbiota-intestino-cerebro”, el cual se puede definir como la vía de comunicación entre el sistema nervioso central (SNC), el tracto gastrointestinal

y la microbiota. Esta comunicación se encuentra mediada por múltiples vías que involucran los sistemas endocrino, inmune y neurológico.<sup>9</sup>

Estudios recientes sugieren que la disbiosis intestinal es un factor que contribuye al desarrollo de END, donde se han relacionado factores proinflamatorios y lipopolisacáridos con una desestabilización de la barrera hematoencefálica que causan neuroinflamación y neurodegeneración. Es por esta razón que la microbiota intestinal se ha considerado recientemente como una posible diana terapéutica en la prevención de estos trastornos.<sup>9</sup>

Diversos ensayos clínicos también han identificado posibles usos terapéuticos con prebióticos, probióticos, simbióticos y hierbas medicinales que se podrían conectar con el SNC a través del “eje microbiota-intestino-cerebro” y estar implicados en la neurodegeneración.<sup>10-14</sup> A pesar de que estos estudios y revisiones han destacado los avances más relevantes en relación a las END y la microbiota y que por medio de intervenciones centradas en este tema se han obtenido resultados prometedores que apuntan a lo que podría ser una innovación terapéutica, aún no se dispone de material que recopile y ponga a disposición de los profesionales los hallazgos más significativos de los mismos.<sup>14</sup>

Por todo lo mencionado anteriormente, en este trabajo se pretende responder a la pregunta: ¿Cuáles son las características de los resultados de los estudios publicados en revistas médicas sobre la implicación de la microbiota en la prevención y el manejo de las enfermedades neurodegenerativas?

### **Justificación**

Actualmente los métodos para la prevención de la aparición o progresión de las enfermedades neurodegenerativas son un foco de estudio importante para la medicina moderna por el creciente aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados y la elevación progresiva de los casos de estas patologías como consecuencia de este fenómeno demográfico.<sup>15</sup> Esta problemática hace imperante buscar nuevos abordajes que contribuyan al entendimiento de estos cuadros clínicos y amplíen las terapéuticas con las que se cuenta en la actualidad.

Sin embargo, a pesar de las múltiples investigaciones que conectan la actividad del microbioma con el control de la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, hasta el momento no se encuentra a disposición ningún tipo de revisión o documento que recopile los resultados de los mismos, con el fin de facilitar a los profesionales de la salud la comprensión de los avances realizados y también de lo que hace falta por investigar, para que de esta forma se pueda valorar de manera actualizada su posible utilidad.

La ausencia de material que recopile los hallazgos de los estudios y realice un compendio que facilite el acceso a la información y el entendimiento de la relación "eje microbiota- intestino-cerebro" y sus posibles usos o limitantes en la prevención o manejo de las END puede ser considerado como un obstáculo para el avance de este tema. Por esta razón, el presente trabajo pretende realizar una revisión de literatura sobre estudios que hayan investigado el microbioma intestinal para el manejo o la prevención de las END. Al identificar y consolidar los resultados de investigaciones sobre estos nuevos enfoques se pretende contribuir en su conocimiento y difusión entre la comunidad científica y así ayudar a generar nuevos enfoques para la investigación médica que puedan ser abordados por la comunidad académica, especialmente los estudiantes de ciencias de la salud.

Adicionalmente, todo el conocimiento que se adquiera durante el desarrollo del trabajo previamente descrito, sobre una línea de investigación novedosa como es el eje "microbiota-intestino-cerebro", representa una ventaja para todo aquel que se involucre en este proyecto por los

diversos campos de acción que podría tener la tecnología desarrollada a partir de estos descubrimientos científicos en el futuro, lo cual sin duda, podría ser aplicado en la práctica clínica convencional y no solamente en las especialidades médicas directamente relacionadas con este tópico, siendo así, una gran oportunidad para los estudiantes de medicina (como los son los autores de este trabajo) para adquirir conocimientos novedosos con una probable aplicación a futuro, que además, requerirá del desarrollo de habilidades y estrategias de búsqueda, recopilación y análisis de las diferentes fuentes de información para la realización exitosa del proyecto.

## **Objetivos**

### *General*

- Recopilar las características y los resultados de estudios publicados en revistas médicas sobre la implicación de la microbiota intestinal en la prevención y el manejo de las END.

### *Específicos*

- Consolidar la información acerca de la relación de la microbiota en la prevención y progresión de las END.
- Describir las características de los estudios seleccionados y sus respectivas metodologías de investigación.
- Agrupar los estudios de acuerdo a los que se enfoquen en la microbiota como factor de riesgo para el desarrollo de las END y los que apunten al tratamiento de estas.
- Analizar los resultados de los estudios recopilados para identificar si existen diferencias en la composición del microbioma intestinal entre personas sanas y pacientes con END.

## **Marco teórico**

### *1. Clasificación de los seres vivos*

La clasificación biológica de los seres vivos propuesta por Carl Woese y colaboradores en 1977, clasifica el árbol de la vida en tres grupos. En la categoría más alta: Bacteria (en sentido restringido, excluyendo a las arqueas, a diferencia de la hasta en ese momento concepción del grupo), Archaea y Eukarya. Woese se basó en las diferencias encontradas en la secuencia del ARN ribosomal de la subunidad menor para concluir que estos grupos se desarrollaron por separado de un progenitor común llamado proenote. Woese y su grupo introdujeron el término dominio para sustituir al de reino como orden taxonómico superior, dividiendo a todos los seres vivos en Bacteria, Archaea y Eukarya. Las arqueas, organismos unicelulares, antes agrupadas en el reino de las bacterias, tienen un material genético lo suficientemente distinto al de las bacterias como para clasificarlas en un dominio separado. Recientes descubrimientos indican la presencia de ambos dominios Archaea y Bacteria en el microbioma intestinal.<sup>1</sup>

#### *1.1 Clasificación taxonómica*

Los organismos se clasifican según su similitud y proximidad filogenética en grupos en una jerarquía contenedora (cada categoría contiene otras categorías), a partir de la propuesta de Carlos Linneo para agrupar, organizar y nombrar organismos. En esta estructura organizativa, cada grupo de organismos es un taxón, y el nivel en el que se ubica es su categoría taxonómica. Son siete las categorías taxonómicas principales definidas: Reino, Filo, Clase, Orden, Familia, Género, Especie.<sup>16</sup>

### *2. Microbioma/microbiota*

#### *2.1 Definiciones*

El término microbioma etimológicamente proviene del griego micro (pequeño) y bios (vida), fue empleado por primera vez por J.L. Mohr en 1952 para hacer referencia a los microorganismos presentes en un entorno específico. Con el paso del tiempo esta definición fue evolucionando y en la actualidad al hablar de microbioma se hace referencia al nicho de microorganismos que viven en conjunto y que interactúan entre sí en un entorno contiguo. Así pues, no solo se basa en el grupo de



microorganismos sino que también incluye sus genomas y distintos metabolitos, además de las condiciones ambientales a las que están sometidos y su interrelación con el organismo huésped.<sup>17</sup> El microbioma humano específicamente corresponde entonces a la población total de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio; la cavidad oral; la nasofaringe; y la piel.<sup>1,18</sup>

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos, principalmente bacterias, no obstante, algunos virus y hongos también se han adaptado a la vida en las membranas mucosas o en el lumen intestinal. El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos que residen en un área ecológica específica. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, pues incluye unos 100 billones de bacterias de unas 500 a 1.000 especies distintas.<sup>18</sup> Está compuesta por varias especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una cantidad variable de microorganismos que lo hacen de manera temporal.

## 2.2 Origen de la investigación sobre la microbiota

El estudio de la microbiota intestinal se remonta a principios del siglo XX cuando Elie Metchnikov decidió investigar las propiedades de las bacterias presentes en el tracto intestinal y puso en evidencia los efectos beneficiosos de los fermentos lácticos (aportados por la leche fermentada y el yogur) sobre este bioma y sobre nuestro organismo en general; al microorganismo responsable de esta fermentación lo llamó *Lactobacillus bulgaricus*. Poco a poco el mismo autor fue comprendiendo y desglosando hipótesis sobre el papel tanto individual como colectivo que jugaban los microorganismos presentes en la microbiota intestinal<sup>19</sup>. Gracias a esto, fue el primer científico que sugirió que era posible modificar el microbioma intestinal por medio de inducción o sustitución de las bacterias allí presentes y en 1908 obtuvo el Premio Nobel por su trabajo sobre la inmunidad.

### 2.3 *Cómo se estudia la microbiota*

La microbiota intestinal se ha estudiado profundamente en los últimos 50 años y, aunque hay una gran variedad de especies que no han sido identificadas, se ha logrado determinar que esta se compone principalmente de microorganismos pertenecientes a 4 filas: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*, con un predominio de las 2 primeras (90%). Las bacterias anaerobias superan en número a las aerobias, los géneros predominantes son *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos grampositivos. Hasta hace poco tiempo la composición, las funciones y la importancia de la microbiota intestinal eran apenas conocidas, puesto que tradicionalmente, la identificación y cuantificación de la microbiota humana se había llevado a cabo mediante el cultivo *in vitro* de las bacterias en las heces, lo cual daba una información limitada, pues aproximadamente el 80% de las bacterias son anaerobias estrictas y no se pueden cultivar.<sup>18</sup>

Sin embargo, las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado el conocimiento del microbioma. Estas técnicas consisten principalmente en la identificación del ARN ribosomal de las bacterias debido a que secuencias específicas de este permiten la identificación de cada bacteria y su cantidad. También se utiliza la secuenciación del genoma completo de todas las bacterias de una comunidad que permite caracterizar cada bacteria en profundidad. La secuenciación de las regiones variables del gen que codifica para la subunidad *16S* del ARNr identifica el parecido filogenético de las bacterias y las arqueas, y permite clasificarlas sin el uso de cultivos. La información genética se agrupa en unidades taxonómicas operacionales, de acuerdo con el porcentaje de semejanza de sus ARNr *16S*, hablándose de género si ésta es del 95%, y de especie cuando es del 97%.<sup>20,21</sup>

Por otro lado, en el estudio de la microbiota también ha sido de suma importancia la revolución de las llamadas ómicas entre las que se encuentran las siguientes:

- La *metagenómica*, la cual analiza el material genético de las bacterias en búsqueda de la identificación de microbios (mediante la obtención de una muestra del medio de cultivo que facilita identificar bacterias que no pueden ser identificadas mediante cultivos)<sup>1</sup> presentes dentro de una comunidad y su contenido genómico.
- La *metatranscriptómica*, que estudia el ARN total transcrito proporcionando información sobre la diversidad de los genes activos dentro de dicha comunidad, su perfil de expresión y cómo estos niveles varían en respuesta al cambio en las condiciones ambientales.<sup>22</sup>
- La *metabolómica*, que estudia los perfiles metabólicos (la presencia de metabolitos) para que sean correlacionados con fenotipos particulares puesto que los metabolitos son moduladores de procesos biológicos, estableciendo así biomarcadores indicativos de estados fisiológicos o alteraciones particulares.<sup>23,25</sup>
- La *metaproteómica*, enfocada en el estudio de los niveles de proteínas para caracterizar las funciones de la microbiota intestinal en un contexto sano y uno patológico de modo que sea identificado el mecanismo molecular subyacente a la homeostasis y la patogénesis de la enfermedad en aras de diseñar estrategias en la prevención y el manejo de la enfermedad.<sup>26</sup>

La relevancia del avance de estas ómicas en los últimos años radica en la ampliación del estudio del microbioma, ya que aporta datos sobre la composición de las comunidades de bacterias del intestino humano y revela sus propiedades funcionales.<sup>1,27</sup> Igualmente, ha corroborado la comunicación que tienen las bacterias comensales e identificado en cada especie de bacteria comensal el gen 16S ribosomal, que ha sido de gran utilidad para su clasificación e identificación. Además, los productos metabólicos de la microbiota ahora se pueden medir en las heces y el suero mediante los métodos metabolómicos.<sup>20</sup>

Existen, además, dos proyectos que han marcado la pauta en esta nueva vía de conocimiento: en Estados Unidos el *Human Microbiome Project* (HMP) y en Europa el *Metagenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT). El primero ha identificado aproximadamente al 30% de la microbiota intestinal; y en el año 2010, el grupo europeo informó que los genes de la microbiota intestinal suman 3.3 millones de genes procedentes de más de 1000 especies de bacterias, lo que representa aproximadamente 150 veces más de los genes humanos. Es así como, estos proyectos han permitido que se vaya conociendo la composición del microbioma, así como la información genética y las formas en que interactúan con el hospedero y con las especies que lo conforman.<sup>1</sup>

#### 2.4 Generalidades

La colonización microbiana ocurre al momento del nacimiento debido a que el tracto gastrointestinal (TGI) es estéril antes de que este evento ocurra, además, el tipo de parto (vaginal o cesárea) es el principal determinante de la composición microbiana del neonato. En los bebés nacidos por vía vaginal, predomina la colonización por bifidobacterias, lactobacilos, proteobacterias y actinobacterias; por otra parte, el parto por cesárea proporciona una colonización por *Escherichia coli* y *Clostridium* (especialmente *C. difficile*) *Bacteroides* y *Bifidobacterias*.<sup>20,28,29</sup>

Posterior al nacimiento, el desarrollo de la comunidad microbiana es proporcionada y determinada por el tipo de dieta, de tal manera que los bebés alimentados con leche materna poseen una mayor cantidad de *Bifidobacterias*, *Actinomyces* y *Haemophilus*; mientras que en los lactantes alimentados con leche de fórmula, las *Bifidobacterias* y *Bacteroides*, así como *Clostridia* y *Staphylococci* se encuentran en la misma proporción<sup>30,31</sup>. Se sabe que la microbiota intestinal temprana está compuesta por bacterias que poseen la capacidad para metabolizar la lactosa de la leche materna o de fórmulas infantiles. Sin embargo, la población microbiana comienza a variar con la introducción de alimentos sólidos por la necesidad de metabolizar carbohidratos, proteínas y grasas. Luego, aproximadamente a los 3-4 años se adquiere la microbiota intestinal adulta que permanece relativamente estable hasta la séptima década de la vida, pero con algunas variaciones que dependen

de factores como: el sexo, el índice de masa corporal, el tipo de dieta (consumo de frutas y verduras) y la actividad física. En otras palabras, la composición y posterior desarrollo de los microorganismos intestinales son influidos por factores endógenos (genéticos) y exógenos (ambientales), teniendo así bacterias nativas que se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, y bacterias en tránsito que se obtienen continuamente a través de alimentos y el entorno al que se está expuesto.<sup>29,30</sup>

### *2.5 Composición y funciones normales*

La microbiota intestinal ha pasado de considerarse un comensal acompañante, a considerarse un órgano virtual del cuerpo con funciones importantes, tales como:

- **Nutrición y metabolismo:** a partir de la actividad bioquímica de la microbiota, se metabolizan los sustratos o residuos dietéticos no digeribles como el moco endógeno y los detritus celulares. En el ciego ocurre fermentación de carbohidratos no digeribles, que produce ácidos grasos de cadena corta que el huésped puede absorber, siendo esta una manera de recuperación de energía y absorción de iones (Ca, Mg, Fe)<sup>3</sup>. Los principales ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos son acetato, propionato y butirato. El butirato es la principal fuente de energía de los colonocitos, posee la capacidad para inducir la apoptosis de células cancerosas del colon y activar la gluconeogénesis intestinal, con efectos en la homeostasis de la glucosa y la energía<sup>27</sup>. Así mismo, facilita que las células epiteliales hagan uso de grandes cantidades de oxígeno mediante la  $\beta$ -oxidación, lo que permite el equilibrio de oxígeno en el intestino evitando que ocurra una disbiosis intestinal.<sup>27</sup> El propionato se moviliza al hígado, donde tiene acciones en la gluconeogénesis y la señalización de saciedad por medio de la interacción con los receptores de ácidos grasos intestinales.<sup>32</sup> El acetato, actúa a nivel de tejidos periféricos en el metabolismo del colesterol y la lipogénesis. Otras funciones metabólicas de la microbiota incluyen: la producción de vitaminas (K, B12, biotina, ácido fólico y pantoténico) y la síntesis de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea<sup>33</sup> participación en el metabolismo de los ácidos

biliares, mediante la producción de ácidos biliares secundarios y no conjugados que poseen efectos como moléculas de señalización y reguladores metabólicos.<sup>3,18</sup>

- **Protección:** previniendo la invasión de agentes infecciosos o el crecimiento excesivo de especies residentes con potencial patógeno (mediante una proliferación restringida). Esto ocurre por medio de la capacidad de ciertas bacterias para generar la secreción de sustancias antimicrobianas (Bacteriocinas), que inhiben la proliferación de otras bacterias, y también la competición entre bacterias por los nutrientes disponibles.<sup>18,34</sup>
- **Tróficas:** sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal, al influir por medio de interacción con los microorganismos residentes. Se ha evidenciado que las bacterias también desempeñan un papel esencial en el desarrollo del sistema inmunitario puesto que los mamíferos que crecen en un ambiente estéril tienen un desarrollo corporal anormal, con pared intestinal atrófica, baja concentración de células linfoides en la mucosa del intestino delgado, corazón, pulmones e hígado de bajo peso y un sistema inmune inmaduro con niveles bajos de inmunoglobulinas.<sup>18</sup>

## *2.6 Características de la microbiota relacionadas con el desarrollo de patologías*

Como se ha mencionado anteriormente el tracto gastrointestinal humano está colonizado por trillones de microorganismos incluyendo bacterias, hongos y virus, que constituyen la microbiota intestinal. Estos cumplen diversas funciones, tales como promover la salud local del tejido y limitar la invasión de patógenos, otros regulan el metabolismo del hospedero y fomentan la respuesta inmunitaria del organismo.<sup>3</sup>

Por consiguiente, es importante describir cómo la alteración de estos microorganismos afecta al hospedero y se asocia con múltiples enfermedades de origen gastrointestinal. La disbiosis se define como la alteración de la microbiota intestinal y la respuesta adversa del hospedero. Sin embargo “determinar qué es una microbiota «normal», tanto en composición como en funciones, no es tarea

fácil por los múltiples factores que influyen en su configuración, y por la gran variabilidad inter e intra-individual en condiciones fisiológicas”.<sup>2</sup>

La disbiosis se ha asociado a afecciones como el asma, enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad y esteatohepatitis no alcohólica. Además, estudios afirman que la microbiota intestinal de los pacientes con enfermedad inflamatoria tiene diferencias considerables comparada con la microbiota de personas sanas.<sup>1</sup>

### 2.7 Diversidad de especies

En la microbiota intestinal se encuentran asociados múltiples microorganismos de diversas especies, los cuales cumplen cada uno una función diferente pero muy importante en cuanto a la configuración de la función de las células inmunes adaptativas.

Las bacterias intestinales que regulan el equilibrio entre las células T *helper* 17 proinflamatorias (Th17) y las Treg antiinflamatorias en el tracto gastrointestinal, establecen la homeostasis inmunitaria para prevenir la inflamación patológica intestinal y sistémica. Además, los microbios intestinales están involucrados en la activación de las células B independientes y dependientes de las células T y en la posterior liberación de inmunoglobulinas (Ig) intestinales y sistémicas que limitan las respuestas inflamatorias hacia las propias bacterias intestinales.<sup>35</sup>

Aunque el microbioma está colonizado principalmente por bacterias, también se encuentran en menor cantidad diversas especies de hongos, los cuales están involucrados en la enfermedad inflamatoria intestinal a través de la presencia de moduladores de antígenos, células T *Helper* y Th-17. También están envueltos virus endógenos, conocidos como virus intestinales, que tienen funciones protectoras del sistema inmune.<sup>35</sup>

### 3. Eje microbiota - intestino- cerebro

La microbiota intestinal mantiene interacciones bidireccionales con partes críticas del sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmunológico a través de vías directas e indirectas. En esto están involucrados varios sistemas como el endocrino, mediante el eje hipotalámico-pituitario-adrenal

(HPA), el inmunológico (por medio de quimiocinas, citocinas), el sistema nervioso autónomo y el entérico, los cuales en conjunto conforman a el eje microbiota-intestino-cerebro.<sup>36</sup>

Los mecanismos de transmisión de señales entre el cerebro y la microbiota intestinal incluyen la vía humoral (mediante la circulación intestinal, sistémica y la barrera hematoencefálica)<sup>37</sup> y la neural (principalmente por vía del nervio vago)<sup>38</sup>. De esta manera, a través de los metabolitos, neurotransmisores y hormonas de los microorganismos intestinales, estos pueden establecer comunicación con el cerebro.

La vía humoral mediada por metabolitos de la microbiota intestinal es una de las mejores estudiadas de esta comunicación, principalmente a través de los AGCC, que atraviesan la barrera hematoencefálica y modifican la producción de factores producidos por las células nerviosas. Los principales AGCC son butirato, propionato y acetato. Los AGCC son productos metabólicos esenciales de la actividad microbiana intestinal y ejercen efectos centrales mediante la acción sobre receptores acoplados a proteína G (aunque de escasa presencia en el cerebro) o bien, actuando como moduladores epigenéticos a través de histonas desacetilasas.<sup>39</sup> Además, los AGCC de la microbiota intestinal, tienen participación en la neuroinflamación, que interviene en la emoción, cognición y modula el desarrollo de desórdenes mentales,<sup>39</sup> al influir en la estructura y función de la microglía mediante la interacción con células inmunitarias.<sup>40</sup>

La microbiota incide en el estado de estrés oxidativo del sistema nervioso central, de manera directa por medio de la producción de especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno e indirectamente mediante el sistema antioxidante del SNC. Moléculas microbianas con potencial neurotóxico pueden llegar al cerebro vía sanguínea o nerviosa, activar la microglía para producir citoquinas proinflamatorias y oxidantes, de tal manera que se origine neuroinflamación y estrés oxidativo.<sup>41</sup> En cuanto al eje HPA (encargado de proporcionar la regulación central de la respuesta al estrés), en condiciones patológicas el estrés psicológico o físico puede desregularlo significativamente y posteriormente afectar al eje cerebro-intestino-microbiota.<sup>42</sup> Esto explica que la



respuesta inadecuada a situaciones de estrés y los estados emocionales repercuten en el estado funcional del intestino y en la comunicación entre microorganismos y sistemas homeostáticos de esa localización.

La señalización inmunitaria del intestino al cerebro mediada por moléculas de citoquinas es otra vía de comunicación descrita. Las citocinas producidas a nivel del intestino pueden viajar por el torrente sanguíneo hasta el cerebro <sup>36</sup> y aunque en circunstancias fisiológicas normales es poco probable que crucen la barrera hematoencefálica (BHE), si presentan la capacidad para enviar señales a través de esta, modulando su permeabilidad para luego influir en áreas del cerebro como el hipotálamo, donde la BHE es deficiente. Por medio de este mecanismo las citocinas interleucina IL-1 e IL-6 activan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), provocando la liberación de cortisol, que es el activador más potente del sistema de estrés.<sup>35,43</sup>

Por otra parte, la microbiota intestinal puede influir en la función del SNC a través de su capacidad para sintetizar o imitar una variedad de moléculas neuroactivas de señalización del huésped como la acetilcolina, catecolaminas, ácido gamma-aminobutírico, histamina, melatonina y serotonina <sup>44</sup>. Estos mediadores pueden actuar en el sistema nervioso entérico (SNE), pero también llegar al SNC por vía sanguínea o a través del nervio vago. De esta manera los mediadores de la microbiota pueden alcanzar el cerebro y modificar el desarrollo y actividad de sus células, tanto de las neuronas como de la glía y, consecuentemente, inciden en el funcionamiento cerebral.<sup>45</sup>

#### *4. Enfermedades neurodegenerativas*

##### *4.1 Definición*

Las enfermedades neurodegenerativas son un conjunto de condiciones patológicas que se caracterizan por una disfunción lenta, progresiva e irreversible de las neuronas y su sinapsis en áreas seleccionadas del sistema nervioso, las cuales determinan finalmente su presentación clínica y curso.<sup>46</sup>

Debido a que típicamente las enfermedades neurodegenerativas se definen por la acumulación de proteínas específicas, estas suelen clasificarse con base a sus anomalías genéticas y/o moleculares, entre las cuales se encuentran las amiloidosis, las taupatías, las sinucleinopatías, entre otras. Sin embargo, los autores Adams y Victor proponen una estrategia de clasificación más útil para la práctica clínica en su libro Principios de neurología <sup>47</sup> basada en los síndromes clínicos y las alteraciones anatómicas de cada enfermedad, dividiéndose de esta manera en:

- 1) Síndrome de demencia progresiva, sin otros signos neurológicos, o poco notables
  - a) Enfermedad de Alzheimer
  - b) Algunos casos de demencia de corpúsculos de Lewy
  - c) Demencias frontotemporales: enfermedad de Pick, incluidos variante conductual, afasias progresivas primarias (diversos tipos)
  - d) Atrofia cortical posterior (demencia visuoespacial)
- 2) Síndrome de demencia progresiva combinada con otras anormalidades neurológicas
  - a) Enfermedad de Huntington (corea)
  - b) Enfermedad de corpúsculo de Lewy (características parkinsonianas)
  - c) Degeneración ganglionar corticobasal (rigidez, distonía)
  - d) Degeneración cortical-estriatal-espinal (enfermedad de Jakob)
  - e) Complejo de demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica.
  - f) Demencia familiar con paraparesia espástica, amiotrofia o mioclono
  - g) Enfermedad con cuerpos de poliglucosanos (neuropatía)
- 3) Síndrome de postura y movimiento desordenados
  - a) Enfermedad de Parkinson
  - b) Atrofia de múltiples sistemas
  - c) Parálisis supranuclear progresiva
  - d) Distonía muscular deformante
  - e) Enfermedad de Huntington (corea)
  - f) Corea acantocítica
  - g) Degeneración ganglionar corticobasal
  - h) Enfermedad por corpúsculos de Lewy
  - i) Distonías circunscritas que incluyen tortícolis espasmódica y síndrome de Meige
- 4) Síndrome de ataxia progresiva

- a) Ataxias espinocerebelosas
  - b) Ataxia de Friedreich
  - c) Ataxia de inicio temprano no Friedreich (con conservación de reflejos, temblores, hipogonadismo, mioclono y otros trastornos)
    - Ataxias cerebelosas corticales
    - Atrofia olivo cerebelosa pura familiar tipo de Holmes
    - Atrofia cerebelosa de inicio tardío
  - d) Ataxias hereditarias y cerebelosas esporádicas complicadas (ataxia de comienzo tardío con trastornos del tronco del encéfalo y de otras zonas del sistema nervioso)
    - Atrofias sistémicas múltiples (MSA-C)
    - Degeneración dentatorubral (tipo de Ramsay Hunt)
    - Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
    - Enfermedad de Machado-Joseph (Azorean); SCA-3 (ataxia, signos de ganglios basales)
    - Otras ataxias autosómicas dominantes complicadas de inicio tardío con retinopatía pigmentaria, oftalmoplejía, movimientos oculares lentos, polineuropatía, atrofia óptica, hipoacusia, componente extrapiramidal y demencia
- 5) Síndrome de debilidad y atrofia musculares de desarrollo lento
- a) Trastornos motores con amiotrofia
    - Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
    - Atrofia muscular espinal progresiva
    - Parálisis bulbar progresiva
    - Síndrome de Kennedy y otras formas hereditarias de atrofia muscular progresiva y paraplejía espástica
    - Enfermedad de neurona motora con demencia frontotemporal
  - b) Paraplejía espástica sin amiotrofia
    - Esclerosis lateral primaria
    - Paraplejía espástica hereditaria (de Strümpell-Lorrain)
- 6) Trastornos sensoriales y sensitivo-motores
- a) Neuropatías sensitivo-motoras hereditarias: atrofia muscular peronea (de Charcot-Marie-Tooth); polineuropatía intersticial hipertrófica (de Déjerine-Sottas)
  - b) Neuropatías puras o predominantemente sensitivas o motoras

- c) Degeneración autónoma de Riley-Day
- 7) Síndrome de ceguera u oftalmoplejía progresiva con otros trastornos neurológicos o sin ellos
  - a) Degeneración pigmentaria de la retina (retinitis pigmentosa)
  - b) Enfermedad de Stargardt
  - c) Degeneración macular relacionada con la edad (ARMD)
- 8) Síndromes caracterizados por hipoacusia neurosensible degenerativa
  - a) Hipoacusia neurosensible pura
  - b) Pérdida hereditaria de la audición con enfermedad de la retina
  - c) Pérdida hereditaria de la audición con atrofas sistémicas del sistema nervioso

Como se logra apreciar con lo anterior son muchas las patologías que entran dentro de la clasificación de las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, las investigaciones realizadas hasta el momento sobre el tema de interés para esta revisión se limitan principalmente a 3 de ellas: Enfermedad de Parkinson (EP), Enfermedad de Alzheimer (EA) y Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), por lo cual se realiza una breve descripción de cada una de estas a continuación.

#### *4.1.1 Enfermedad de Parkinson*

Es un trastorno neurodegenerativo crónico, progresivo e incapacitante. Su etiología es multifactorial, con componentes tanto genéticos como ambientales que contribuyen a la evolución y progresión de la enfermedad.<sup>48</sup> El sello histopatológico de la EP es la agregación de alfa-sinucleína (cuerpos de Lewy) y la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.<sup>49</sup> La hipótesis de Braak sugiere que la agregación de alfa-sinucleína se produce inicialmente en el sistema nervioso entérico y posteriormente se propaga hacia el SNC a través del nervio vago en la etapa presintomática de la enfermedad<sup>50</sup>. Debido a su heterogeneidad clínica actualmente se clasifica en dos subtipos principales: Temblor dominante y no-temblor dominante. Este último se caracteriza por una mayor aparición de síntomas no motores, entre ellos el estreñimiento, un síntoma prodromático que se presenta hasta en el 60% de los pacientes y que puede comenzar hasta 20 años antes del diagnóstico<sup>51</sup>. El reciente y creciente interés por el eje intestino-cerebro ha impulsado el desarrollo de nuevas

investigaciones que indagan la relación entre el microbioma intestinal y esta patología que es, entre todas las END, la más estudiada en este contexto hasta el momento.

#### *4.1.2 Esclerosis lateral amiotrófica*

Es una enfermedad caracterizada por la degeneración de las neuronas motoras inferiores y superiores, lo cual produce debilidad muscular progresiva, comenzando en las extremidades, luego produciendo atrofia bulbar y por último falla ventilatoria. Fue descrita por primera vez en 1869 por Jean-Martin Charcot, y aunque aún se desconoce la causa que desencadena el comienzo de la enfermedad, el componente genético es uno de sus principales factores de riesgo. Su clasificación se subdivide en familiar (ELAF) y esporádica (ELAS) con una prevalencia de 6,1/100.000 habitantes en 2017. Actualmente no cuenta con tratamiento curativo, por lo cual el enfoque terapéutico está centrado en mejorar la calidad de vida de los pacientes, siendo los pilares del tratamiento las medidas para el control sintomático de las crisis emocionales, la espasticidad, los déficit nutricionales y el soporte ventilatorio.<sup>52</sup>

#### *4.1.3 Enfermedad de Alzheimer*

Es una afección caracterizada por la acumulación de una proteína anómala llamada beta-amiloide y desarrollo de ovillos neurofibrilares, que afecta principalmente el lóbulo temporal medio, progresando a las áreas frontales y parietales, siendo actualmente la principal causa de demencia en el mundo, con una incidencia de 52.8 casos por cada 1.000 personas mayores de 60 años y un estimado de 80 millones de casos nuevos para 2040. Su diagnóstico es definitivo únicamente luego de la confirmación histopatológica post-mortem, sin embargo se pueden realizar pruebas cognitivas y estudios imagenológicos para determinar la presencia de la enfermedad y el grado de compromiso funcional en los pacientes, se manifiesta como deterioro cognitivo y cambios conductuales, su síntoma principal es la incapacidad de adquirir nuevas memorias y sin ningún tratamiento efectivo hasta la fecha, se considera una enfermedad incurable y terminal.<sup>53</sup>

### 4.3 Factores de riesgo

Se considera que los mecanismos que conducen a la neurodegeneración son multifactoriales, entre los cuales se encuentran factores genéticos, ambientales y relacionados con el envejecimiento. Sin embargo, los mecanismos moleculares y su patogenia no se han logrado comprender del todo. Actualmente se reconoce que en las END hay factores de riesgo no modificables como la edad, el cual es el principal factor, el sexo o factores genéticos, como la presencia de ApoE4 y alteraciones en el microbioma intestinal que alteran la liberación de neurotransmisores por el torrente sanguíneo y el nervio vago, las cuales modulan la función y el desarrollo del sistema nervioso central.<sup>54,55</sup>

## 5. Relación entre la microbiota y las enfermedades neurodegenerativas

### 5.1 Generalidades

Estudios recientes han relacionado niveles reducidos de diversidad microbiana entérica en pacientes ancianos con la aparición de END, esta relación entre el sistema nervioso central y el intestino se cree que está mediada por neurotransmisores producidos en el tracto gastrointestinal capaces de viajar por el torrente sanguíneo y atravesar la barrera hematoencefálica, modulando así el desarrollo y funcionamiento del SNC y por tanto, implicando una posible relación directa en el desarrollo de END.<sup>10</sup>

La evidencia que relaciona la microbiota entérica con la aparición de END se basa en estudios recientes que investigan la contribución de la disbiosis intestinal en la enfermedad de Alzheimer (EA), evidenciando una reducción de *Bacteroidaceae*, *Veillonellaceae*, *Lachnospiraceae* y *Prevotellaceae* en pacientes portadores de la enfermedad en comparación con sus congéneres sanos y un aumento de *Ruminococcus*, *Enterococcus* y *Lactobacilos*.<sup>36</sup>

Esto sumado a la producción de proteína amiloide, que está elevada en el cerebro de pacientes con EA, enfermedad de Parkinson (EP) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), en gérmenes patógenos como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella entérica* y *Staphylococcus aureus* que podrían favorecer el mal plegamiento y posterior depósito en el SNC de

placas amiloides, al igual que las cianobacterias presentes en pequeñas cantidades en el tracto gastrointestinal que producen  $\beta$ -N-metilamino-L-alanina (BMAA).<sup>56,57</sup>

A su vez, en otras enfermedades como la esclerosis múltiple, la cual es una enfermedad autoinmune caracterizada por desmielinización progresiva y deterioro de la función neurológica, se encontró, por medio de la experimentación con ratones libres de gérmenes, un retraso en la inducción de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), probablemente debido a la atenuación de Th17 y las respuestas de células B autorreactivas.<sup>58</sup>

En otro estudio, los ratones genéticamente predispuestos a desarrollar EAE espontáneamente no desarrollaron la enfermedad cuando se alojaron en condiciones libres de gérmenes; sin embargo, esto se revirtió con la colonización con microbiota convencional en la edad adulta.<sup>44</sup>

## 5.2 *Cómo se investiga*

En los últimos años se han incrementado los trabajos experimentales en animales que contribuyen con la exploración del eje intestino-cerebro y el estudio de la modulación de la microbiota en su funcionamiento. Para esto se utilizan varios métodos experimentales, principalmente el estudio de animales libres de gérmenes, *germ-free animals* como se escribe en inglés, uso de probióticos, antibióticos y estudios de infectología.

Los estudios en animales libres de gérmenes (GF) han encontrado que la colonización de bacterias es fundamental para el desarrollo del sistema nervioso entérico y del sistema nervioso central, puesto que la ausencia de bacterias se asocia con la alteración en la expresión de neurotransmisores en ambos sistemas junto con disfunción en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.<sup>58,59</sup>

Estos estudios a su vez han demostrado la relación entre la microbiota y la modulación del estrés y la ansiedad por medio del ajuste en la regulación de del eje (HPA) mostrando una disminución de la ansiedad y aumento de la respuesta al estrés en estos especímenes que se reguló posterior a la colonización bacteriana.<sup>60</sup>

### **Metodología**

El tipo de metodología que se usó para el desarrollo de esta investigación fue la revisión de la literatura a la que se le agregaron unos elementos de revisión sistemática. La revisión de la literatura consiste en describir publicaciones que brinden un examen de la literatura reciente o actual. Para esto, se revisa la literatura publicada, lo que implica que los materiales incluidos posean cierto grado de permanencia y dependiendo del tipo pueden estar sujetos a procesos de revisión, como los artículos científicos. Adicionalmente, por lo general conlleva algún proceso para identificar materiales para su posible inclusión, ya sea que requiera o no una búsqueda formal de la literatura para seleccionar los materiales incluidos, para sintetizarlos en forma de texto, tabla o gráfica y para hacer algún análisis de su contribución o valor. En resumen, el método de revisión de la literatura busca identificar lo que se ha investigado, permitiendo consolidar la información sobre un tema, elaborar nuevos documentos, evitar duplicaciones e identificar omisiones o lagunas.<sup>61</sup>

En cuanto a la revisión sistemática, los elementos que se usaron en la investigación consistieron en buscar, evaluar y sintetizar sistemáticamente los resultados de investigaciones sobre el tema. Para ello, se incorporaron múltiples tipos de estudios en lugar de centrarse en un único diseño de estudio, proporcionando una imagen mucho más completa de la investigación que una revisión limitada a ensayos clínicos aleatorizados. Finalmente, se sometió la literatura resultante a una evaluación de la calidad. En resumen, la utilidad de usar estos dos tipos de metodologías era poder abordar cuestiones amplias para finalmente hacer una síntesis de la mejor evidencia.

Con respecto a la estrategia de búsqueda, esta se realizó en las bases de datos Medline (con su buscador PubMed) y Embase, mediante el uso de términos estandarizados: MeSH y Emtree, al igual que términos no estandarizados. Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) incluyen los sinónimos de vocabulario utilizados por *National Library of Medicine* de Estados Unidos para indexar artículos. Por su parte, los términos Emtree forman parte del lenguaje médico normalizado para indexar los artículos de Embase, además, contiene sinónimos de términos MeSH. En ambas bases de



datos se buscaron artículos en los idiomas español e inglés sin importar el año de publicación de estos. Para poder acceder a los artículos completos se incluyeron aquellos que tuvieran libre acceso o que se pudieran conseguir a través de los recursos de la biblioteca de la Universidad El Bosque.

Teniendo en cuenta que la investigación se basó en dos aspectos fundamentales que son: 1) La microbiota como factor de riesgo para la aparición de las enfermedades neurodegenerativas y 2) La implicación de la microbiota en la terapéutica de las enfermedades neurodegenerativas, se elaboraron dos tablas PICO para definir los criterios de búsqueda más adecuados para cada uno de los temas. Así mismo, se realizaron dos tablas con sus respectivos criterios de inclusión y exclusión.

Para el primer tema planteado, que indaga la relación entre la microbiota y el riesgo de aparición de END, se plantearon los términos PICO (Tabla 1) y los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 2) descritos a continuación.

**Tabla 1** Características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END

<b>Población</b>	<b>Intervención (Exposición)</b>	<b>Comparación</b>	<b>Ocurrencia (Resultado/desenlace)</b>
Adultos sin alteraciones cognitivas ni otras patologías del sistema nervioso central	Caracterización de la composición del microbioma gastrointestinal y/o microbiota	NA	Modificación del riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas

**Tabla 2** Criterios de inclusión y exclusión de la microbiota como factor de riesgo de END

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios en humanos</li> <li>- Ensayos clínicos</li> <li>- Estudios observacionales</li> <li>- Población adulta sin enfermedades neurodegenerativas ni otras patologías del sistema nervioso central</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con otras comorbilidades neurológicas</li> <li>- Artículos de revisión</li> <li>- Pacientes con enfermedades que alteren la microbiota intestinal</li> <li>- Artículos en otro idioma diferente al español e inglés</li> </ul>

- 
- Artículos que investiguen las características de la microbiota/microbioma gastrointestinal
  - Artículos que estudien la relación entre la microbiota y la aparición de enfermedades neurodegenerativas
- 

De acuerdo con lo planteado, la búsqueda se realizó con las siguientes palabras clave: *Adult, Gastrointestinal microbiome, Risk factors, Neurodegenerative disease, Microbiota, Adult without neurodegenerative disease, microbiome (microbiota) composition, microbiome features*. Los términos normalizados que se utilizaron en cada base de datos fueron los siguientes:

1. **Términos Mesh:** *Adult, Gastrointestinal microbiome, Risk factors, Neurodegenerative disease, Microbiota, neurodegeneration*

**Términos No Mesh:** *Adult without neurodegenerative disease, microbiome (microbiota) composition, microbiome features.*

2. **Términos Emtree:** *Adult, degenerative disease, risk factor, intestine flora*

**Términos No Emtree:** *Adult without neurodegenerative disease, microbiome (microbiota) composition, microbiome features.*

El algoritmo de búsqueda en cada base de datos fue el siguiente:

1. **PubMed:** "Adult" [Mesh] AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR microbiome OR gut microbiota OR dysbiosis OR gut commensal) AND ("neurodegenerative diseases"[MeSH Terms] OR neuroinflammation) NOT review)
2. **Embase:**
  1. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj)
  2. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj AND therapy)

Para el segundo tema, que indagó la relación entre la microbiota y su implicación en la terapéutica de las END, se plantearon los términos PICO (Tabla 3) y los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 4) descritos a continuación.

**Tabla 3** *Microbiota como regulador de las END*

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Resultado/desenlace</b>
Adultos de todas las edades con alguna enfermedad neurodegenerativa	Caracterización de la composición del microbioma gastrointestinal	NA	Modificación del cuadro clínico o la progresión de enfermedades neurodegenerativas

**Tabla 4** *Criterios de inclusión y exclusión de la microbiota como regulador de las END*

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios en humanos</li> <li>- Ensayos clínicos</li> <li>- Estudios observacionales</li> <li>- Población adulta con enfermedad neurodegenerativa</li> <li>- Artículos que describan las características de la microbiota/microbioma gastrointestinal</li> <li>- Artículos que estudien la relación entre la microbiota y la clínica o la progresión de enfermedades neurodegenerativas</li> <li>- Artículos de libre acceso a través de la biblioteca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con otras comorbilidades neurológicas</li> <li>- Artículos de revisión</li> <li>- Pacientes con otras enfermedades que alteren la microbiota intestinal (obesidad, síndrome de colon irritable, colitis)</li> <li>- Artículos en otro idioma diferente al español e inglés</li> <li>- Artículos de pago</li> </ul>

De acuerdo con lo planteado, la búsqueda se realizó con las siguientes palabras clave: *Adult, Neurodegenerative disease, Gastrointestinal microbiome, therapeutics, Microbiome features, microbiome (microbiota) composition, microbiome modulation*. Los términos normalizados que se utilizaron en cada base de datos fueron los siguientes:

1. **Términos Mesh:** *Adults, Neurodegenerative disease, Gastrointestinal microbiome, therapeutics.*

**Términos No Mesh:** *Microbiome features, microbiome (microbiota) composition, microbiome modulation.*

2. **Términos Emtree:** *Adults, Neurodegenerative disease, intestine flora, therapy.*

**Términos No Emtree:** *Microbiome features, microbiome (microbiota) composition, microbiome modulation.*

El algoritmo de búsqueda en cada base de datos fue el siguiente:

1. **PubMed:** (("Neurodegenerative Diseases/therapeutic use"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases/therapy"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh] NOT (review [Publication Type] ))
2. **Embase:**
  1. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/exp AND therapy AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim))
  2. ('adult' AND 'intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj AND 'therapy')
  3. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj AND therapy)

### 6.1 Estrategia de búsqueda y selección

Al momento de realizar la búsqueda de los artículos en las bases de datos se tuvieron en cuenta los que se encontraban en idioma español o inglés únicamente. Adicionalmente, no se excluyeron documentos por su antigüedad.

Para hacer la primera revisión de los artículos se elaboraron dos tablas de Excel: En una de ellas se agruparon las publicaciones que estudiaban la microbiota como factor de riesgo para el desarrollo de END (Anexo 1) y en la otra los artículos acerca de la microbiota como regulador de las END (Anexo 2). Se anotaron los títulos de los artículos encontrados y se procedió a eliminar los duplicados. Luego, dos de los investigadores leyeron los títulos para descartar los documentos que de manera evidente no servían y posteriormente estos mismos investigadores revisaron el resumen de los documentos restantes y procedieron a eliminar los artículos que no se consideraban adecuados para la búsqueda.

Posteriormente, se repartió la misma cantidad de artículos a cada integrante para realizar una segunda revisión e identificar los documentos que parecían cumplir con los criterios de elegibilidad que se plantearon y se ordenaron para la segunda revisión. Ya teniendo esto definido, dos estudiantes realizaron una lectura completa de los artículos que consideraron adecuados y evaluaron si cumplían con los criterios de elegibilidad. Finalmente, se realizó la extracción de datos e información útil y

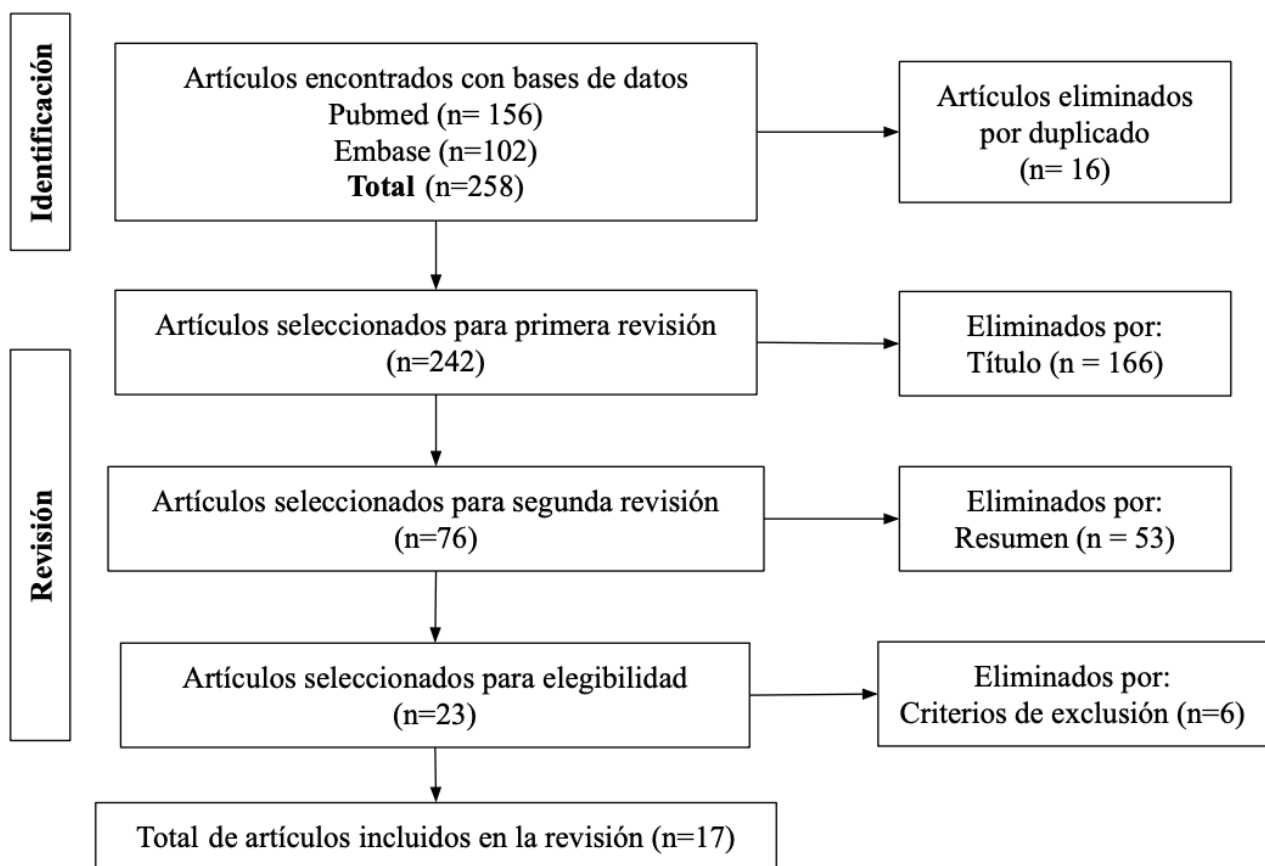
necesaria para responder a la pregunta de investigación de acuerdo con el problema y los objetivos planteados.

## Resultados

Los resultados de esta investigación se presentan de forma separada de acuerdo con los 2 temas centrales trabajados: Características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END y Microbiota como regulador de las END.

### 7. Características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END

A continuación, se muestran los resultados de las características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END. La búsqueda inicial en las bases de datos arrojó un total de 258 artículos, de los cuales 17 cumplieron con los criterios de inclusión (Gráfica 1).



**Gráfica 1.** Búsqueda y selección de artículos de las características del microbioma como factor de riesgo para desarrollar END.

Con respecto a los datos generales de los estudios y su población (Tabla 5), estos artículos fueron publicados entre los años 2015 y 2021, en su mayoría se realizaron en el continente europeo (n=9), seguido por el continente asiático (n=8) y en menor medida en el subcontinente norteamericano (n=1). Con respecto a la metodología 13 fueron estudios de casos y controles y 4 fueron estudios longitudinales prospectivos, para un total de 17. En cuanto al tamaño de las poblaciones estudiadas este estuvo dentro del rango de 20 a 147 pacientes y la edad se encontraba dentro del rango de 18 a 75 años, con predominio de la categoría de adulto mayor (60 a 70 años). Todos los estudios contaban con una población diagnosticada con una de las patologías neurodegenerativas descritas, la mayoría reclutados de departamentos de neurología en hospitales de sus respectivos países y controles sanos (CS) en su mayoría cónyuges o personas cercanas a los pacientes, seleccionados y emparejados según diferentes criterios como la edad y el sexo para disminuir los sesgos y diferencias en cuanto a estilo de vida que pudiesen existir. El tipo de muestra más utilizada para el estudio de la microbiota fue la materia fecal (n=14).

**Tabla 5** Características generales de los estudios sobre las características del microbioma como factor de riesgo para desarrollar END

<i>Autor-Año</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Población</i>	<i>Tipo de muestra</i>
Di Gioia D- 2020 <sup>62</sup>	Italia	Longitudinal prospectivo	50 pacientes (28 hombres) con ELA esporádica o con diagnóstico de ELA probable o definida basados en los Criterios de El Escorial, de 18 a 75 años dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico y con un porcentaje de capacidad vital forzada mayor al 50%. 50 CS (28 hombres) que se emparejaron por edad y sexo con los pacientes y fueron seleccionados después de una entrevista estandarizada. Ambos grupos fueron inscritos en el ELA Centre de Novara, Italia.	Materia fecal
Li Z- 2021 <sup>63</sup>	China	Casos y controles	69 participantes del Segundo Hospital Afiliado de la Universidad de Medicina China de Guangzhou desde septiembre de 2018 hasta mayo de 2019, diagnosticados con EP de acuerdo con los criterios diagnósticos de IPDMDS. 244 controles en tres grupos (81 controles sanos, 66 cónyuges de pacientes con EP y 97 CS emparejados por edad).	Materia fecal
Wu L- 2021 <sup>64</sup>	China	Casos y controles	77 pacientes: 22 pacientes diagnosticados con DCL, edad promedio: 70, 9 hombres:13 mujeres; 27 pacientes diagnosticados con EA a partir de criterios del DSM-IV (edad promedio 74, 15 hombres 12 mujeres); 28 CS (edad promedio 74, 14 hombres 14 mujeres, la mayoría cónyuges de los voluntarios).	Materia fecal
John P, 2019 <sup>65</sup>	EEUU	Longitudinal prospectivo	108 pacientes de $\geq 65$ años que vivían en hogares geriátricos en el centro de Massachusetts; de los cuales 51 (47,2%) no tenían demencia, 24 diagnóstico de EA (22,2%) y 33 pacientes con otros tipos de demencia (30,6%).	Materia fecal
Yuhei H, 2020 <sup>66</sup>	China	Longitudinal prospectivo	39 pacientes diagnosticados con EP, los cuales fueron evaluados prospectivamente para SIBO (Crecimiento anormal de bacterias en intestino delgado) utilizando la prueba de aliento con lactulosa (LBT). 19 positivos para SIBO, 16 negativos, 4 equívocos.	Aliento exhalado
Vascellari S, 2021 <sup>67</sup>	Italia	Casos y controles	56 pacientes diagnosticados con EP con los criterios del UK Brain Bank se reclutaron del Departamento de Neurología AO Brotzu, Italia. Clasificados en 3 grupos por fenotipo: Temblor dominante (TD) (n = 19, edad promedio 72, 13 hombres y 6 mujeres), Rígido- acinético (AR) (n = 23, edad promedio 71, 17 hombres y 6 mujeres) y Discinético (D) (n = 14, edad promedio 68, 9 hombres y 5 mujeres).	Materia fecal
E. Murros, 2021 <sup>68</sup>	Finlandia	Casos y controles	20 pacientes diagnosticados con EP por los criterios de UK Parkinson's Brain Bank. Se reclutaron de la Clínica ambulatoria de neurología de Helsinki, se compararon con 20 CS (10 de ellos cónyuges de los pacientes). Los grupos de EP y CS fueron emparejados acorde a edad (EP 70.0, CS 68.5) , genero (EP 60% Masculino, CS 40% Masculino) e índice de masa corporal (EP 25, CS 23.5)	Materia fecal



## Microbioma intestinal y END

Acero K, Ayerbe D, Castellanos C, González J, Laverde P, Orozco D

Yi-Long Huang, 2021 <sup>69</sup>	Suiza	Longitudinal prospectivo		48 pacientes diagnosticados con deterioro cognitivo leve se reclutaron del Taipei Veterans General Hospital. Se clasificaron en aquellos con deterioro cognitivo leve que progresó a EA (P-MCI, n=19) y aquellos con deterioro cognitivo leve estable (S-MCI), n=29), edad promedio de 68-76 años.	Sangre
Pietrucci 2019 <sup>70</sup>	D, Italia	Casos controles	y	80 pacientes y 72 CS, a los cuales se recogieron 152 muestras. Los pacientes seleccionados fueron reclutados para el estudio durante las visitas programadas a la Clínica de Trastornos del Movimiento de la Clínica Neurológica de la Universidad de "Tor Vergata".	Materia fecal
Yiwei 2020 <sup>71</sup>	Qian, China	Casos controles	y	78 pacientes con EP fueron reclutados en la Clínica de Trastornos del Movimiento, del Departamento de Neurología del Hospital Ruijin [37(47,4%) mujeres; edad 67,0 (5,6) años, se compararon con 75 CS [36 (48,0%) mujeres; edad 65,3 (7,5) años.	Materia fecal
Cassani 2015 <sup>72</sup>	E, Italia	Casos controles.	y	34 pacientes fueron reclutados del Instituto de Parkinson en Milán recientemente diagnosticados sin tratamiento (15 hombres y 19 mujeres entre 61.7 ± 11.93 años) y 68 pacientes en tratamiento con levodopa (39 hombres y 29 mujeres entre 63.4 ± 9.38 años). Se compararon con 50 CS (27 hombres y 23 mujeres entre 61.9 ± 11.52 años).	Orina
Hegelmaier 2020 <sup>73</sup>	T, Alemania	Casos controles.	y	54 pacientes con EP (27 Hombres y 27 mujeres entre los 61 ±9.2 años) se reclutaron del Departamento de Neurología del Hospital Universitario St. Josef-Hospital Bochum y de la Clínica de Neurología en Hattinge, se compararon con 32 CS (20 mujeres y 14 hombres entre los 52.8 ±12.6). 10 pacientes en tratamiento con Enema (8 días) e intervención de dieta vegetariana y 6 pacientes solo con dieta vegetariana (10 mujeres y 6 hombres entres los 64 ±5.4 años).	Materia fecal
Hasegawa 2015 <sup>74</sup>	S, Japón	Casos controles	y	52 pacientes con EP [21 hombres y 31 mujeres, 68,9 ± 6,8 años de la clínica ambulatoria del Hospital Universitario de Nagoya, así como del Capítulo de Aichi de la Asociación de EP de Japón. Como controles: 36 cónyuges de pacientes con EP (21 hombres y 15 mujeres, 68,4 ± 9,7 años) que afirmaron no tener enfermedades.	Materia fecal y sangre
Baldini F, 2020 <sup>75</sup>	Luxemburgo	Casos controles	y	147 pacientes con EP y 161 controles sanos mayores de 50 años. Todos los individuos se sometieron a una evaluación clínica detallada, incluidos exámenes neurológicos y pruebas neuropsicológicas seguidas de cuestionarios de autoinforme.	Materia fecal
Marcus 2016 <sup>76</sup>	U, Alemania	Casos controles	y	34 pacientes con EP (24 hombres, 10 mujeres) diagnosticados con Criterios de Diagnóstico Clínico del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido por un especialista en trastornos del movimiento (edad media de 67,7 ± 8,9 años). Todos tomaban fármacos dopaminérgicos y la duración media de la EP era de 82 meses. 34 CS (18 hombres, 16 mujeres) del depósito del Instituto de Microecología en Herborn (edad media de 64,6 ± 6,6 años). Para identificar los cambios relacionados con la edad, se incluyó un grupo de CS más jóvenes (5 hombres, 5 mujeres de 33,3 ± 11,6 años).	Materia fecal
Li, W. 2017 <sup>77</sup>	China	Casos controles	y	24 pacientes con EP (16 hombres/ 8 mujeres) con edad promedio de 73.7 años, reclutados del Hospital de Beijing, diagnosticados con los criterios de UK Brain Bank. 14 CS voluntarios (6 hombres/8 mujeres) con edad promedio de 74.6 de la comunidad que coincidían con el grupo de EP en edad y sexo	Materia fecal

---

Qianqian Zeng, 2020 <sup>78</sup>	China	Casos y controles	20 pacientes con ELA con edad promedio de 53.9, diagnosticados con los criterios de El Escorial en el Hospital de Xiangya y 20 CS con edad promedio de 50,6 cercanos a los pacientes (8 mujeres y 12 hombres), procedentes de distintas regiones de la provincia de Hunan.	Materia fecal
--------------------------------------	-------	-------------------------	--	---------------

---

*CS: Controles sanos; EP: Enfermedad de Parkinson; ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica; EA: Enfermedad de Alzheimer; DCL: Deterioro cognitivo leve; IPDaMDS: International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society; DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico, DSM IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.*

En cuanto a los resultados sobre las características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END (Tabla 6), se incluyeron 17 artículos de los cuales 12 estudiaban la relación de la microbiota intestinal con la EP mientras que el resto estuvo conformado por estudios de EA (n= 3) y ELA (n=2). En términos generales, los estudios evaluaron la composición y diversidad de la microbiota, los productos metabólicos y los cambios funcionales de esta con respecto a una END específica. Un factor común de los estudios fue que clasificaron los microorganismos utilizando la distribución taxonómica (filo, clase, familia, género, especie) para agruparlos y presentarlos de una forma estructurada. Teniendo en cuenta que casi todos los estudios eran de tipo casos y controles lo que pretendían era comparar las características de la microbiota intestinal entre pacientes sanos versus enfermos, tratando de identificar diferencias significativas entre ellos, para finalmente dar una explicación de cuales podrían ser los posibles efectos de estas diferencias sobre la enfermedad que estudiaban.

A continuación se presentan los resultados agrupados según cada END.

### 7.1 Enfermedad de Parkinson

Los estudios que investigaron las características de la microbiota como factor de riesgo para el desarrollo de EP evaluaron principalmente la composición de microorganismos y/o metabolitos de la microbiota intestinal, comparándola entre controles sanos y pacientes enfermos. La abundancia de metabolitos tales como *Acido glucurónico* y *cadaverina* se encontraron asociados al fenotipo de enfermedad no-tremórico, mientras que el ácido nicotínico se encontró disminuido en este fenotipo.

67

Los resultados mostraron una composición distintiva de la microbiota en las heces de los pacientes con EP, caracterizada por una concentración mayor de familias *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae*, en comparación dentro de los CS se encuentran bacterias gram negativas, como el *Desulfovibrio*, este con la capacidad de producir *sulfuro de hidrogeno* y *magnetita*<sup>70</sup>. Se encontró además que la disminución de las familias de microorganismos se asocian

significativamente con la progresión de la enfermedad, pacientes con EP presentan una grave disminución en *Lachnospiraceae* y un aumento en la abundancia de *Enterobacteriaceae*. Sin embargo también se sugiere que la alteración de la composición de la microbiota se encuentra asociada a un estado proinflamatorio del tracto gastrointestinal, lo cual sugieren ser causados por bacterias potencialmente dominantes del filo *Atinobacteria* y *Firmicutes*.<sup>63,70</sup>

Además, el análisis de predicción funcional evidenció que las sustancias procedentes de las bacterias *Desulfovibrio* (Lipopolisacáridos) probablemente participan en la patogénesis de la EP, debido a que su concentración fue mucho mayor en pacientes con EP en cuanto a los niveles de lipopolisacáridos, y la oligomerización y agregación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína que también se encontraban en niveles superiores en comparación a los CS.<sup>68</sup>

### 7.2 Enfermedad de Alzheimer

Por otra parte, los estudios que investigaron la EA se centraron en primer lugar en la comparación y composición de la microbiota intestinal entre pacientes con esta enfermedad vs CS. Seguido a esto, cuantificaron los distintos niveles de metabolitos intestinales encontrados en materia fecal de pacientes con EA vs pacientes que únicamente habían presentado deterioro cognitivo leve, evaluando la posible relación entre la disbiosis intestinal y el deterioro cognitivo. Finalmente, los datos obtenidos identificaron una mayor abundancia de géneros tales como *Bacteroides spp* y *Alistipes spp*, en pacientes con EA vs sus respectivos controles.<sup>65</sup> Adicionalmente metabolitos generados a partir de estas bacterias, tales como el triptófano, fueron identificados como predictores de la progresión de dicha enfermedad, sugiriendo así un papel de la microbiota en su fisiopatología, influyendo en la neuroinflamación y neurotransmisión, lo que agrava la progresión de la enfermedad.<sup>69</sup>

### 7.3 Esclerosis Lateral Amiotrófica

Finalmente, en cuanto a las características de la microbiota como factor de riesgo en el desarrollo de ELA, se evaluaron las discrepancias en la diversidad de la microbiota entre pacientes

sanos y pacientes con la enfermedad <sup>78</sup> y la composición de la microbiota.<sup>62</sup> En estos artículos se encontró que la composición de la microbiota intestinal cambia durante el curso de la enfermedad acompañándose de la presencia de disbiosis intestinal a partir de una mayor abundancia a nivel filo de *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Cyanobacterias*, a nivel familia de *Verrucomicrobiaceae* y a nivel género de *Akkermansia*.<sup>62</sup> Esta disbiosis se relaciona con una disminución de la relación *Bacteroidetes/Firmicutes* que refleja el deterioro de la salud en los pacientes con ELA.<sup>78</sup> Por su parte la mayor abundancia de *Cyanobacterias*, en pacientes con ELA con respecto a los pacientes sanos permite asociar un potencial neurotóxico que juega un papel determinante su la patogénesis, a su vez *Verrucomicrobia* y *Akkermansia* están asociados a cambios en la inmunomodulación del SNC.<sup>62</sup> Uno de los artículos sometió a pacientes a un tratamiento probiótico de 6 meses el cual influyó en la composición microbiana intestinal, pero no tuvo la capacidad de influir en la progresión de la enfermedad y no acercó la biodiversidad de la microbiota intestinal de los pacientes con ELA a la de los sujetos control.<sup>62</sup>

**Tabla 6** Resultados generales de las características de la microbiota como factor de riesgo para desarrollar END.

Autor	Qué se estudió	Microorganismos- metabolitos estudiados	Comparación controles vs enfermos	Posibles efectos en la enfermedad
<b>Parkinson</b>				
Vascellari S, 2021 <sup>67</sup>	Variación en la composición de la microbiota intestinal/metaboloma entre los fenotipos motores y no motores de la EP.	Filo: <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i> Familia: <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , Género: <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Escherichia</i> y <i>Serratia</i> Metaboloma: ácido nicotínico, cadaverina y ácido glucurónico.	En el fenotipo no-tremórico se encontró abundancia relativa de Lachnospiraceae, <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i> y un aumento de <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Escherichia</i> y <i>Serratia</i> . Depleción en niveles de ácido nicotínico e incremento paralelo de cadaverina y ácido glucurónico se asociaron al fenotipo no-tremórico. La microbiota intestinal y la composición del metaboloma difieren en los pacientes con EP en relación con los fenotipos clínicos.	El sobrecrecimiento de Enterobacteriaceae en el intestino se ha asociado a estrés oxidativo y alteración de la integridad de la barrera debido a la exposición continua de endotoxinas. Este ambiente inflamatorio se ha relacionado con la agregación de alfa-sinucleína. La reducción de bacterias productoras de butirato ( <i>Lachnospiraceae</i> ) exacerba la inflamación y la disfunción gastrointestinal.
E. Murros 2021 <sup>68</sup>	Asociación entre bacterias del género <i>Desulfovibrio</i> y el desarrollo/ severidad de la EP.	Género: <i>Desulfovibrio</i> Especies: <i>D. desulfuricans</i> , <i>D. fairfieldensis</i> , y <i>D. piger</i>	Las bacterias del género <i>Desulfovibrio</i> estaban presentes en niveles significativamente más altos en pacientes con EP Vs los CS (3.3×10 <sup>7</sup> bacterias/ g de heces; 1.9x 10 <sup>6</sup> bacterias/ g de heces, respectivamente) (P = 0.044). Correlación positiva entre la cantidad de <i>DSV</i> presente en la materia fecal de pacientes con EP y la severidad de la enfermedad (P= 0.009) El análisis estadístico reveló una fuerte asociación entre la presencia de <i>Desulfovibrio</i> y EP (P= 0.022). Además, sugirió que la cantidad de <i>DSV</i> fue significativamente mayor en los pacientes con estreñimiento (P = 0.036) al igual que en pacientes con hiposmia (P= 0.009).	Las bacterias Gram- negativas reductoras de sulfato del género <i>Desulfovibrio</i> se encuentran en la microbiota intestinal y producen sulfuro de hidrógeno y magnetita, metabolitos capaces de inducir la oligomerización y agregación de la proteína alfa-sinucleína, por tanto, es probable que participen en la patogénesis de la EP.
Li Z- 2021 <sup>63</sup>	La alteración de la microbiota intestinal y sus efectos potenciales sobre la inmunidad y el	Filo: 1. Actinobacteria 2. Firmicutes Familia: <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i>	La microbiota intestinal aumentó en pacientes con EP en comparación con los otros grupos de control (P < 0,05). 27 biomarcadores bacterianos (12 biomarcadores bacterianos del filo Actinobacteria, 2 del filo Bacteroidetes, 8 biomarcadores del filo Firmicutes y 5 biomarcadores del filo Proteobacteria) y 28 péptidos epitópicos candidatos para la EP fueron	Los resultados demuestran que las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta inflamatoria juegan un papel importante en la patogenia de la EP. Se sugiere que los péptidos epitópicos pueden desempeñar un papel importante en la inmunidad de los pacientes con EP. Esto indica, además, que las bacterias potencialmente dominantes del filo

	metabolismo en la EP.	Género: <i>Actinobacteria</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bifidobacteriale</i> , <i>Lactobacillus</i> . Epitopos asociados al microbioma intestinal: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y <i>Mycobacterium leprae</i> .	significativamente diferentes entre los pacientes con EP y los grupos de control. En cuanto a los biomarcadores, 26 de ellos aumentaron mientras que solo uno ( <i>Roseburia</i> ) disminuyó en el grupo de la EP.	Actinobacteria y el filo Firmicutes se correlacionan positivamente con indicadores inflamatorios, y pueden ejercer efectos sobre la inmunidad a través de estos EM candidatos. Los EM intestinales alterados pueden agravar la patología de la EP y pueden ser biomarcadores potenciales de la EP.
Pietrucci D, 2019 <sup>70</sup>	Identificar correlaciones potenciales con los fenotipos clínicos a partir de examinar el peso de factores de confusión y predictores específicos.	Filo: 1. Actinobacteria 2. Firmicute Género: <i>Lactobacillaceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcaceae</i> <i>Lachnospiraceae</i>	Se encontró que las familias Enterobacteriaceae ( $P < 0,005$ ), <i>Lactobacillaceae</i> y <i>Enterococcaceae</i> son más abundantes en la EP, mientras que los de <i>Lachnospiraceae</i> son menores. Al examinar la correlación entre la frecuencia de las familias bacterianas y la gravedad de la enfermedad se mostró una tendencia decreciente para <i>Lachnospiraceae</i> y una tendencia creciente para <i>Enterobacteriaceae</i> en los pacientes con EP grave. El análisis de predicción funcional reveló que las vías implicadas en la síntesis del lipopolisacárido (LPS), una endotoxina producida por las bacterias gram-negativas, son mayores en la EP frente a la HC Esta asociación se debe probablemente a un aumento del nivel de Enterobacteriaceae asociadas a la inflamación intestinal en varias enfermedades.	La duración de la enfermedad, la estadificación y los medicamentos para la EP afectan la composición de la microbiota. Al encontrarse un paciente con EP grave una disminución en <i>Lachnospiraceae</i> y un aumento en la abundancia de <i>Enterobacteriaceae</i> , se sugiere que las frecuencias de estas dos familias están correlacionadas con la progresión de la enfermedad y el deterioro motor. Por otra parte, los resultados sugieren que la alteración de la composición de la microbiota está asociada con un ambiente proinflamatorio en el tracto gastrointestinal.
Yiwei Qian, 2020 (76)	Identificar el microbioma intestinal asociado a la enfermedad de Parkinson y, posteriormente, examinar y validar posibles biomarcadores de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.	Género: <i>Enterobacter</i> , <i>lactobacillus</i> .	Establecieron el primer catálogo de genes de la microbiota intestinal asociados a la enfermedad de Parkinson sobre la base de la secuenciación metagenómica. Más importante aún, construyeron un conjunto de 25 marcadores genéticos del microbioma intestinal para identificar a los pacientes con EP lo que representa el primer conjunto de marcadores genéticos del microbioma intestinal de Parkinson.	Estos marcadores genéticos del microbioma intestinal establecieron la primera colección de microbiomas intestinales de la EP en el mundo. La IDP identificada, basada en el conjunto de 25 marcadores genéticos del microbioma intestinal que seleccionamos, distinguió efectivamente los pacientes con la EP de los CS

Cassani E, 2015 <sup>72</sup>	Medir las concentraciones urinarias <i>Indican</i> , como sustituto de los cambios en la microflora intestinal y su relación con la EP en pacientes sin tratamiento, con tratamiento y sanos.	Metabolito: <i>Urinary indican</i> .	En comparación con los controles, los pacientes que padecen EP, poseen concentraciones urinarias de <i>Indican</i> son más altos (PD (pacientes con EP en tratamiento con levodopa) (P < 0,001)) siendo más evidente en DPD (pacientes con EP sin tratamiento farmacológico y EP de novo) (P < 0,01). Esto último sugiere que la duración de la enfermedad y la terapia farmacológica de la EP no influyen en los valores. Por otra parte, esta diferencia no parece estar influenciada por el IMC, los hábitos dietéticos o la función intestinal, debido a que las concentraciones no se relacionaron con la presencia de estreñimiento.	Los hallazgos sugieren que la disbiosis ya ha ocurrido al inicio de la EP, independientemente de la presencia de estreñimiento, y no se ve afectado por la duración de la enfermedad y/o el tratamiento farmacológico de la EP. Por lo tanto, podría incluso tener un papel en la patogénesis de esta.
Hegelm aier T, 2020 <sup>73</sup>	Composición del microbioma de pacientes con EP en tratamiento con dieta ovo-lacto vegetariana bien controlada y equilibrada.	<i>Prevotellaceae</i> , <i>Bacteroidetes</i> <i>Butyricimonas</i> <i>Odoribacterin</i> <i>Actinobacterias</i> <i>Firmicutes</i> <i>Negativicutes</i> <i>phylum Proteobacteria</i>	Parece probable una relación entre el microbioma y el curso clínico. La intervención dietética y la limpieza intestinal son métodos suficientes para impactar el microbioma intestinal en pacientes con EP. Por lo tanto, un impacto positivo en el curso clínico es factible.	Se demostró que en la EP prevalece una disbiosis proinflamatoria y, como resultado, la alfa-sinucleína aumenta en el intestino de los pacientes con EP. Por lo tanto, encontraron niveles reducidos de bacterias "antiinflamatorias" productoras de butirato del género <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> y <i>Roseburia</i> . Además, se documentó un aumento de Proteobacterias "proinflamatorias" del género <i>Ralstonia</i> posiblemente asociadas a este mismo fenómeno.
Hasegawa S, 2015 <sup>74</sup>	Estudiar la presencia o ausencia de ciertos grupos/géneros/especies de la microbiota en pacientes con EP.	<i>Lactobacillus</i> , <i>Clostridium</i> <i>coccoides</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> .	Es probable que la permeabilidad a LPS esté aumentada sin comprometer la integridad de la mucosa intestinal en la EP. Este aumento de la permeabilidad intestinal en la EP puede hacer que los pacientes sean susceptibles a la disbiosis intestinal. Y en ese mismo modo, la disbiosis intestinal puede conducir al aumento de la permeabilidad intestinal. Uno de los dos mecanismos, o ambos, pueden ser muy influyentes en el desarrollo y la progresión de la EP	Aunque el estreñimiento empeora en el curso de la progresión de la EP, el aumento del recuento del subgrupo de <i>L. gasseri</i> fue irrelevante para el estreñimiento. De manera similar, el recuento disminuido del grupo de <i>C. coccoides</i> se asoció con la duración de la enfermedad, que de nuevo no se asoció con el estreñimiento. A pesar de que, la duración de la enfermedad y el estreñimiento se correlacionan, algunas bacterias intestinales pueden tener un impacto en el estreñimiento, pero no en la progresión de la enfermedad.
Baldini F, 2020 <sup>75</sup>	Cambios funcionales y de composición en el microbioma fecal de los pacientes con EP	Géneros: <i>christensenella</i> , <i>anaerotruncus</i> , <i>lactobacillus</i> , <i>turicibacter</i> , <i>streptococcus</i> , <i>akkermansia</i> , <i>bilophila</i> , <i>acidaminococcus</i>	Ocho géneros y siete especies cambiaron significativamente en sus abundancias relativas entre pacientes con EP y controles sanos. Los resultados sugieren que las alteraciones del microbioma intestinal asociadas a la EP pueden traducirse en diferencias funcionales sustanciales que afectan al metabolismo del huésped y al fenotipo de la enfermedad.	Asociación positiva de la abundancia de <i>Bilophila</i> con la estadificación de Hoehn y Yahr, que captura el deterioro motor y la discapacidad independientemente de la duración de la enfermedad.



Marcus U, 2016 <sup>76</sup>	Productos metabólicos de la microbiota intestinal; asociación entre los cambios en la composición de la microbiota intestinal y la EP.	Especies: <i>christensenella minuta</i> , <i>anaerotruncus colihominis</i> , <i>turicibacter sanguinis</i> , <i>akkermansia muciniphila</i> , <i>ruminococcus bromii</i> , <i>ruminococcus torques</i> , <i>roseburia intestinalis</i> Filo: Bacteroidetes, Firmicutes Familia: <i>Prevotellaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> Especie: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> Género: Bifidobacterium	El filo bacteriano Bacteroidetes y la familia bacteriana Prevotellaceae se redujeron, mientras que las Enterobacteriaceae fueron más abundantes en muestras fecales de pacientes con EP en comparación con los controles emparejados. Las concentraciones fecales de AGCC se redujeron significativamente en pacientes con EP en comparación con los controles.	Los AGCC fecales se reducen en la enfermedad de Parkinson. Esto es consistente con la composición alterada de la microbiota intestinal. La reducción de AGCC podría contribuir a la dismotilidad gastrointestinal en la EP. Sin embargo, el estudio no permite sacar conclusiones sobre una relación causal entre la abundancia de cierta microbiota, AGC y EP.
Li, W. 2017 <sup>77</sup>	Composición de la microbiota de pacientes con EP vs CS en todos los niveles taxonómicos	Filo: <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacterias</i> , <i>Acinetobacter</i> , Especies: <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>streptococcus Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> .	Las supuestas bacterias que degradan la celulosa de los géneros Blautia (P=0,018), Faecalibacterium (P=0,048) y Ruminococcus (P=0,019) se redujeron significativamente en la EP en comparación con los controles sanos. Los patobiontes putativos de los géneros Escherichia-Shigella (P=0,038), Streptococcus (P=0,01), Proteus (P=0,022) y Enterococcus (P=0,006) aumentaron significativamente en sujetos con EP.	Los resultados sugieren que los cambios estructurales de la microbiota intestinal en la EP se caracterizan por la disminución de los supuestos degradadores de celulosa y el aumento de los supuestos patobiontes, lo que potencialmente puede reducir la producción de ácidos grasos de cadena corta y producir más endotoxinas y neurotoxinas; y estos cambios están potencialmente asociados con el desarrollo de la patología de la EP.
Yuhei H, 2020 <sup>66</sup>	Relación del sobrecrecimiento bacteriano (SIBO) con los síntomas de la EP, incluidos los síntomas motores, las anomalías de los lípidos y la pérdida de peso.	Microorganismos: <i>Helicobacter pylori</i> . Metabolitos: Triglicéridos, bilirrubina.	Los pacientes SIBO positivos poseen una disminución en los niveles de triglicéridos séricos (TG) (P = 0,024) y bilirrubina total (P = 0,019) en comparación con los pacientes SIBO negativos. Clostridium coccoides, C. leptum y Bacteroides fragilis disminuyeron significativamente y Lactobacillus aumentó.	No se encontró relación entre la presencia SIBO y síntomas motores y abdominales en EP.

**Alzheimer**

Wu L- 2021 64	Comparación de los metabolitos microbianos intestinales entre EA, DCLa y CS. Relación de los metabolitos fecales diferenciales de la EA con la disbiosis intestinal y el deterioro cognitivo.	Metabolitos: Triptófano, AGCC (ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido 2-metilbutírico y ácido isovalérico), ácido licotilico, ácidos biliares.  Microbios Alterados: Filo: Firmicutes-Bacteroidetes. Género: Clostridiales, Ruminococcaceae, Ruminococcus	En comparación con CS, el DL-5-metoxitriptófano se redujo en DCLa y EA ( $p < 0,001$ ), y el 5-hidroxitriptófano se redujo en EA ( $p = 0,022$ ). El ácido indol-3-pirúvico se enriqueció a partir de DCLa y EA en comparación con CS ( $p < 0,05$ ). En comparación con CS, siete AGCC mostraron una tendencia menor de DCL a EA, seis de estos fueron más bajos tanto en DCL como en EA ( $p < 0,05$ ), y el ácido valérico disminuyó en EA ( $p < 0,05$ ). El ácido litocólico citotóxico mostró una tendencia decreciente de CS a DCLa y EA, y una reducción en EA en comparación con CS ( $p = 0,039$ ). Clostridia y su filo Firmicutes, así como Clostridiales, Ruminococcaceae, Ruminococcus a nivel de orden, familia y género, se redujeron en pacientes con EA en comparación con DCLa o CS, mientras que los Bacteroides productores de propionato aumentaron en pacientes con DCLa en comparación con EA y CS.	La metabolómica fecal de la EA se caracterizó con la perturbación significativa del metabolismo del triptófano, especialmente los derivados de indol y la síntesis de serotonina, y se vincularon con la disbiosis intestinal y el desarrollo de la EA. El ácido indol-3-pirúvico, un metabolito del triptófano, se identificó como una firma para la discriminación y la predicción de la EA, y cinco AGCC para el inicio y la progresión de la EA. Se mostró que las firmas microbianas intestinales basadas en heces se asociaron con la presencia y la progresión de la EA.
John P, 2019 <sup>65</sup>	Composición y comparación de la microbiota intestinal entre pacientes sin demencia, con EA, otros tipos de demencia.	Géneros: <i>Butyrivibrio</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacteroides</i>  Especies: <i>Odoribacter splanchnicus</i> ,	Mayor abundancia de géneros <i>Bacteroides spp.</i> ( $P = 0,031$ ), <i>Alistipes spp.</i> ( $P < 0,001$ ), <i>Odoribacter spp.</i> ( $P < 0,001$ ), y <i>Barnesiella spp.</i> ( $P = 0,023$ ) los cuales están asociados trastornos neurológicos incluyendo la EA, disminución en especies productoras de butirato géneros <i>Butyrivibrio</i> y <i>Eubacterium</i> en pacientes con EA en comparación de pacientes con otros tipos de demencia y pacientes sin demencia.	Los pacientes con EA presentan mayores proporciones de especies bacterianas que tienen asociaciones con trastornos neurológicos y estados proinflamatorios, proporciones más bajas de especies clave productoras de butirato; en comparación con pacientes sin demencia.
Yi- Long Huang, 2021 <sup>69</sup>	Caracterizar los metabolitos del plasma en pacientes con deterioro cognitivo leve que progresan a EA vs los que permanecen estables.	Ácido Indol-3-propiónico	Identificaron un panel de 20 características metabólicas, entre ellas el metabolito ácido-indol-3-propiónico que solo estaba perturbado en pacientes con deterioro cognitivo leve que progresaba a EA identificándolo como un predictor de la progresión de la EA y sugiriendo un papel importante de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la EA.	El Ácido Indol-3-propiónico es un metabolito generado por las bacterias a partir del Triptófano. Se ha sugerido que la diversidad intestinal podría tener impacto en la biodisponibilidad del triptófano, alterando las concentraciones de este metabolito que se cree podría ser predictor de la progresión de la EA.
<b>Esclerosis Lateral Amiotrófica</b>				
Qianqia n Zeng, 2020 <sup>78</sup>	Discrepancias en la diversidad de la microbiota intestinal	Filo: Bacteroidetes, Firmicutes Especie:	El análisis señaló un cambio en la estructura microbiana de los pacientes con ELA, donde Bacteroidetes a nivel de filo ( $P = 0,0045$ ) y varios microbios a nivel de género estaban regulados	Los resultados sugieren que las discrepancias entre los pacientes con ELA y los controles sanos podrían significar una correlación entre la disbiosis intestinal y la ELA, sin

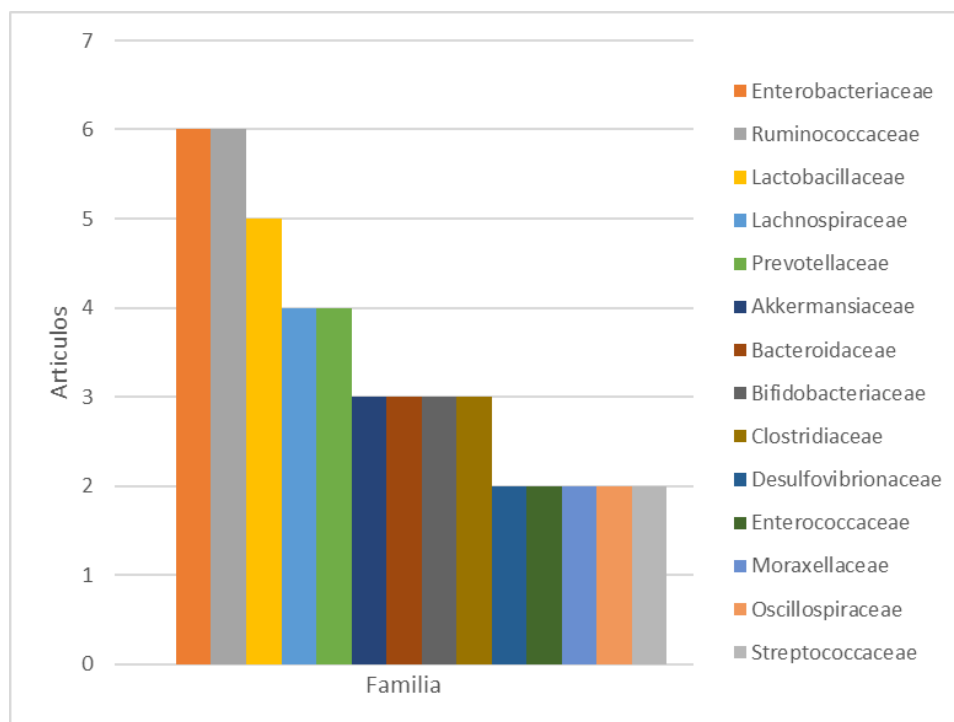
	y metabolismo entre pacientes con ELA y CS	<i>Sulfuricurvum kujiense</i> <i>Cyanothece sp.</i> <i>Haladaptatus paucihalophilus</i>	al alza, mientras que Firmicutes (P=0.0248) a nivel de filo y Megamonas (P=0.0335) a nivel de género estaban regulados a la baja en comparación con los controles sanos.	poder determinar si la alteración de la microbiota intestinal y los metabolitos es anterior o posterior a la aparición de la enfermedad, pero estableciendo varios biomarcadores potenciales para un estudio más profundo de la aparición y el desarrollo de la ELA.
Di Gioia D- 2020 62	Composición de la microbiota en pacientes con ELA y el impacto de la suplementación con probióticos en la microbiota intestinal y la progresión de la enfermedad.	Filo: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> y <i>Cyanobacterias</i> .  Género: <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Pseudoflavonifractor</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Subdogranulum</i> .  Metabolitos: AGCC.	Menor cantidad de levaduras en pacientes con ELA con respecto a los controles. Mayor porcentaje de Actinobacteria y <i>Verrucomicrobia</i> en el grupo enfermo en comparación con el control (P =0,94 y P =0,25 respectivamente); al igual que del filo Cyanobacteria (P < 0.05). Así mismo, <i>Lactobacillus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Coprococcus</i> , géneros pertenecientes a <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Escherichia</i> y <i>Shigella</i> ), <i>Akkermansia</i> , grupo <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Odoribacter</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Pseudoflavonifractor</i> , fueron más abundantes en pacientes con ELA. Por el contrario, el grupo control mostró mayor abundancia de las familias <i>Veillonellaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Promicromonosporaceae</i> y <i>Peptostreptococcaceae</i> ; al igual que de los géneros <i>Parasutterella</i> , <i>Ruminococcus</i> y <i>Subdogranulum</i> .	Los resultados muestran que la ELA se asocia a variaciones en algunos componentes microbianos intestinales, independientemente del grado de discapacidad. Además, la composición de la microbiota intestinal cambia durante el curso de la enfermedad, como lo demuestran las fluctuaciones significativas de algunos grupos microbianos durante el seguimiento. Se demuestra un desequilibrio entre grupos microbianos potencialmente protectores, y otros con potencial actividad neurotóxica o proinflamatoria. El tratamiento probiótico de 6 meses influyó en la composición microbiana intestinal, pero no se demostró influencia en la progresión de la enfermedad.

AGCC: Ácidos grasos de cadena corta; INDICAN: sulfato de indoxilo; SIBO: Crecimiento anormal de bacterias en intestino delgado; EM: epítomos asociados a la microbiota; CS: controles sanos; DCL: Deterioro cognitivo leve; DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico.

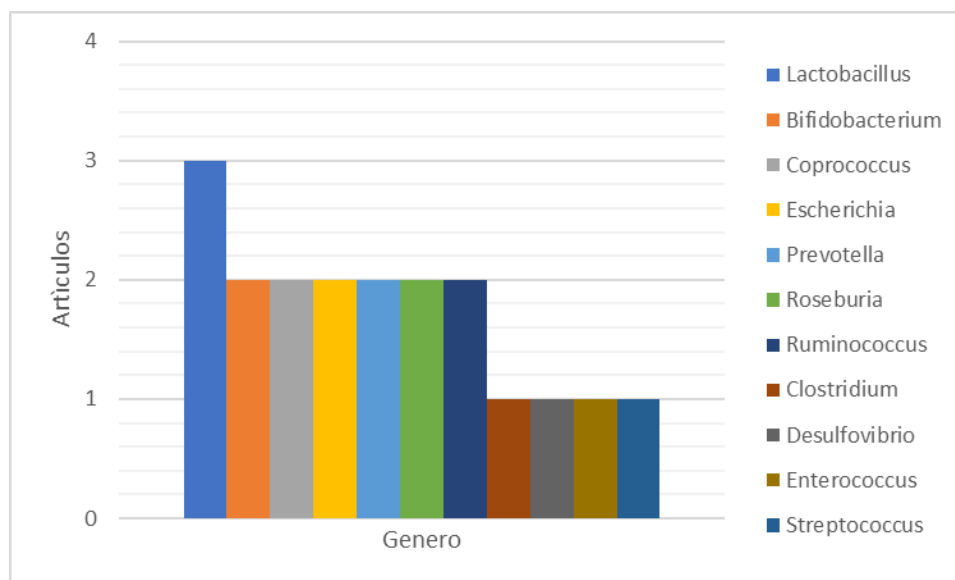
Con base en el análisis de la información encontrada en los artículos, se decidió consolidar los resultados de acuerdo con la clasificación taxonómica de los microorganismos, evaluando su relación con las respectivas enfermedades estudiadas y la frecuencia con la que fueron reportados en cada una de las publicaciones.

En cuanto a los microorganismos pertenecientes a la categoría taxonómica de filo, el *firmicutes* fue el reportado con mayor frecuencia (7 estudios), seguido por *bacteroidetes* presente en 6 estudios, *Actinobacteria* mencionado en 3 estudios y *Cianobacterias* y *Verrucomicrobia* presentes en 1 solo artículo.

Con respecto a las familias, *Enterobacteriaceae* y *Ruminococcaceae* fueron las más reportadas, seguidas por *Lactobacillaceae*, *lachnospiraceae* y *prevotellaceae*. (Gráfica 2). Por otra parte, los géneros de microorganismos más reportados en los artículos fueron *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Coprococcus* y *Escherichia* (Gráfica 3).



**Gráfica 2.** Familias de microorganismos más reportados en todos los estudios.

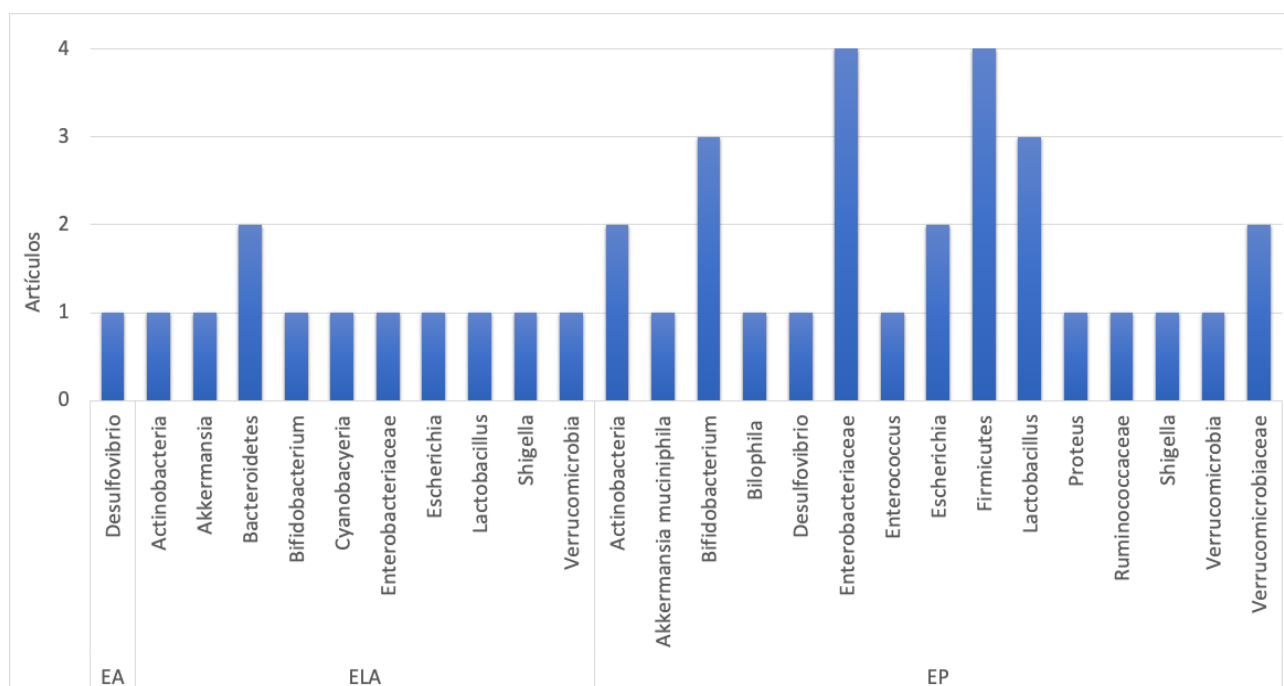


**Gráfica 3.** Géneros de microorganismos más reportados en todos los estudios.

Con el fin de establecer las diferencias más importantes en la composición del microbioma intestinal, se agruparon los microorganismos reportados con mayor énfasis y frecuencia en cada uno de los estudios en 4 grupos: los que aumentaron en los controles sanos, los que disminuyeron en los controles sanos, los que aumentaron en pacientes enfermos y los que disminuyeron en pacientes enfermos. Al momento de analizar la información se identificó que la mayoría de los estudios reportaba estas diferencias basándose principalmente en los hallazgos de los pacientes enfermos, por tanto se exponen de la misma manera a continuación. (Anexo 3)

Con respecto a los microorganismos aumentados en los pacientes enfermos, la familia *Enterobacteriaceae* presentó un aumento significativo en comparación con los niveles de los controles sanos en estudios de EP<sup>67,70,76,77</sup> y ELA<sup>62</sup>, en los cuales se sugiere que este aumento podría generar estrés oxidativo y alteración de la integridad de la barrera gastrointestinal, favoreciendo la creación de un ambiente inflamatorio. Otros taxones aumentados en ambas patologías fueron el filo *Actinobacteria* y las especies *Shigella*, *Escherichia* y *Verrucomicrobia*, los cuales se han vinculado con actividades potencialmente neurotóxicas y proinflamatorias.<sup>62,67,77</sup> Aunque las bacterias de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* se notificaron como aumentadas en varias publicaciones, no es

posible afirmar que este cambio sea específico de la enfermedad, teniendo en cuenta que estos son los microorganismos más abundantes en la microflora normal del ser humano.<sup>78</sup> El aumento de las bacterias reductoras de sulfato pertenecientes al género *Desulfovibrio*, y en especial sus metabolitos, se han relacionado con la inducción de la oligomerización y agregación de la proteína alfa-sinucleína en la EA.<sup>68</sup> En la gráfica a continuación se encuentran estos y otros de los microorganismos aumentados y la cantidad de artículos en los que fueron reportados. (Gráfica 4).

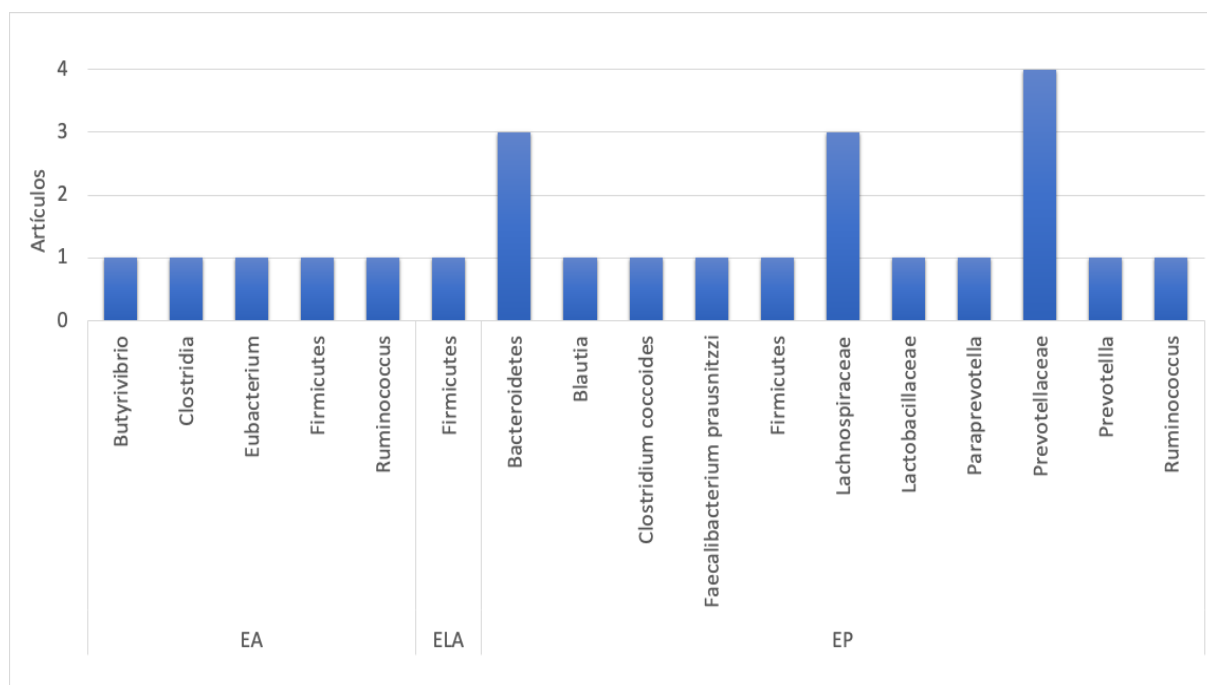


**Gráfica 4.** Microorganismos aumentados en pacientes enfermos, comparado con los controles sanos, por cada enfermedad.

En cuanto a los microorganismos disminuidos en los pacientes enfermos nuevamente la EP fue la enfermedad donde se reportó la mayor cantidad de microorganismos alterados. La familia *prevotellaceae* es la más reportada con disminución en pacientes enfermos en comparación con los controles sanos<sup>71,73,76,77</sup>. Este cambio se asocia con niveles reducidos de AGCC, que son indispensables para una función adecuada de la barrera intestinal, regulación de la motilidad intestinal y procesos inmunológicos en el cuerpo, de igual manera conducen a una disminución en la regulación de las citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ).

Otro microorganismo con disminución significativa en pacientes con EP es la familia *lachnospiraceae* <sup>60,70,77</sup>. Esta familia es productora del metabolito butirato, el cual participa en la promoción de la integridad y la motilidad gastrointestinal que se ven afectadas a partir de este cambio, además su disminución se ha asociado con una mayor severidad de la enfermedad.<sup>70</sup>

El filo *firmicutes* se encontró disminuido en pacientes con EP, ELA y EA.<sup>64,67,78</sup> Este cambio se asocia a una alteración de la relación *Firmicutes/bacteroidetes*, la cual está relacionada con un peor estado de la enfermedad de ELA<sup>78</sup> y con disminución de la homeostasis intestinal en la EP, exacerbando la inflamación y las disfunciones gastrointestinales.<sup>67</sup> Por su parte en la EA, la disminución de *clostridia* <sup>64</sup> afecta la producción de AGCC, a su vez la disminución del género *Butyrivibrio* favorece el estado proinflamatorio del epitelio colónico.<sup>65</sup> A continuación se muestra la gráfica que contiene estos y otros de los microorganismos disminuidos y la cantidad de artículos en los que fueron reportados. (Gráfica 5)



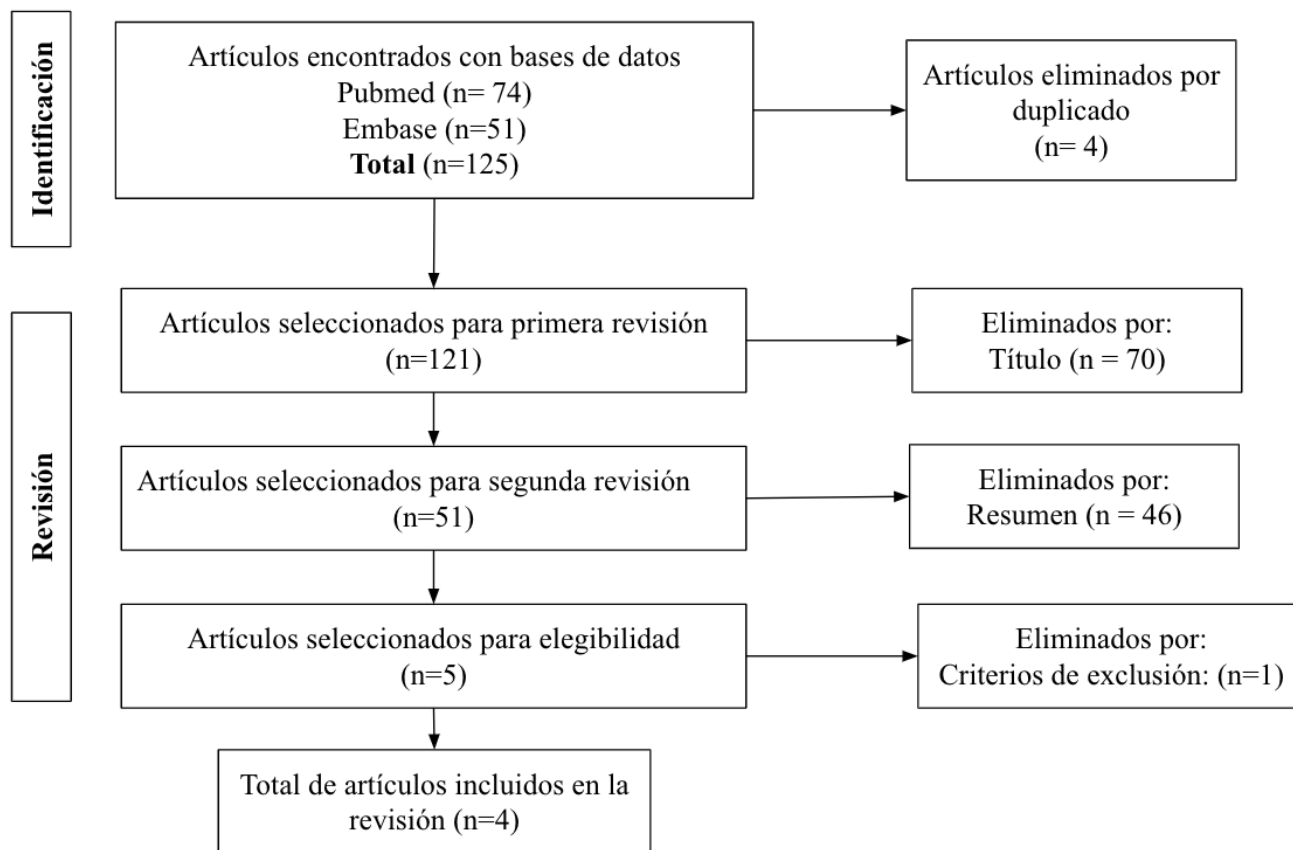
**Gráfica 5.** Microorganismos disminuidos en pacientes enfermos, comparado con controles sanos, por cada enfermedad.

Por otro lado, es necesario mencionar que varios de los artículos incluidos en esta investigación estudiaron los productos derivados de la microbiota intestinal, en especial los AGCC (moléculas que influyen directamente en la respuesta inmunitaria) evidenciando que estos se encontraban significativamente disminuidos en los pacientes con END, en especial el butirato y el ácido propiónico. Esto implica una alteración de las funciones beneficiosas que estos poseen, como la de servir de barrera intestinal y proteger la integridad de la barrera hematoencefálica, así como impulsar la maduración y el funcionamiento de las células de la microglía.<sup>64,76,79</sup> Además, se evaluaron las vías del triptófano, encontrando que existe una perturbación de este en los pacientes con END, lo cual genera pérdida de la coordinación de la fisiología gastrointestinal y la función del SNC y se vincula significativamente con la disbiosis intestinal y el desarrollo de la END.<sup>64</sup>

#### *8. Microbiota como regulador de las END*

A continuación, se muestran los resultados de la microbiota como regulador de las END . La búsqueda inicial en las bases de datos arrojó un total de 125 artículos, de los cuales 4 cumplieron con los criterios de inclusión (Gráfica 6).





**Gráfica 6.** Búsqueda y selección de los artículos del microbioma como modificador de las END.

Con respecto a los datos generales de los estudios (Tabla 7), estos se publicaron entre los años 2017 al 2022 y fueron desarrollados en los continentes asiático (n=2), europeo (n=1) y americano (n=1). Sobre el tipo de diseño de los estudios dos eran de casos y controles y dos ensayos clínicos. En cuanto a la edad de las poblaciones estudiadas estas se encontraban dentro de la categoría de adulto mayor. La mayoría de los estudios contaban con una población diagnosticada con una END, según criterios determinados en sus respectivos países, y CS, solo uno de los artículos no incluía CS. Las muestras donde se estudió la microbiota fueron materia fecal (n=2) y sangre (n=2).

**Tabla 7** Características generales de los estudios sobre el microbioma como modificador de las END.

<b>Autor-Año</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cohorte</b>	<b>Tipo de muestra</b>
<b>Agahi A, 2018</b> <sup>80</sup>	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	69 pacientes con EA de edad entre 65 a 90 años, residentes de distintas regiones de Irán, diagnosticados con base a los criterios NINDS-ADRDA y la prueba <i>Test Your Memory</i> . Se dividieron 30 personas para cada grupo (placebo y probiótico) de forma aleatoria.	Sangre
<b>Becker A, 2021</b> <sup>81</sup>	Alemania	Ensayo clínico monocéntrico, prospectivo y abierto.	57 pacientes con EP y 30 sujetos de control. Los pacientes con EP fueron asignados a dos grupos de intervención diferentes: PD + RS (n = 32) recibieron 5 g de RS dos veces al día por vía oral durante un período de 8 semanas; PD + DI (n = 25) recibieron instrucciones dietéticas sobre el alto consumo de fibra, pero no recibieron suplementos de RS. Los sujetos de control (Co + RS, n = 30) recibieron 5 g de RS dos veces al día por vía oral durante un período de 8 semanas.	Materia fecal
<b>Hill-BuERN EM – 2017 (86)</b>	Estados Unidos	Casos y controles	197 pacientes con EP los cuales fueron diagnosticados por un especialista en trastornos del movimiento de acuerdo con los criterios modificados del Banco de Cerebros del Reino Unido y 130 casos controles los cuales se auto informaron como libres de enfermedades neurodegenerativas.	Materia fecal
<b>Wu G – 2022</b> <sup>79</sup>	China	Casos y controles	50 pacientes con EP reclutados de china, desde julio de 2020 hasta enero de 2021. Los criterios de inclusión fueron: (1) acuerdo para participar en la investigación; (2) edad entre 60 y 75 años; (3) diagnóstico de la EP según los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en China; (4) no uso de antibióticos durante tres meses; (5) ningún uso de omega-3, probióticos durante dos semanas; (6) no usar medicamentos para reducir los lípidos durante un mes. 50 controles sanos reclutados del Centro de Gestión de la Salud del Hospital Taizhou de la provincia de Zhejiang desde julio de 2020 hasta enero de 2021 y cumplieron con los criterios de inclusión anteriores, excepto el diagnóstico de EP.	Sangre

*EP: Enfermedad de parkinson; RS: Intervención probiótica con almidón resistente; EA: Enfermedad de Alzheimer.*

En cuanto a los resultados generales sobre la microbiota como modificador de las END (Tabla 8), se incluyeron 4 artículos de los cuales 3 estudiaban la relación de la microbiota intestinal con la EP y 1 estudiaba la relación de la microbiota intestinal con la EA. En términos generales, los estudios evaluaron la capacidad de respuesta de los biomarcadores inflamatorios y oxidativos al tratamiento con probióticos,<sup>80</sup> los efectos de las intervenciones prebióticas en las END;<sup>81</sup> la relación entre la disbiosis intestinal y el curso de las END<sup>82</sup> y la relación entre los AGCC séricos, síntomas de Parkinson y los potenciales efectos de los medicamentos sobre los AGCC séricos.<sup>82</sup> Un factor común de los estudios fue que estudiaban las concentraciones de AGCC. En cuanto a los estudios de tipo casos y controles, estos comparaban las características de la microbiota intestinal entre pacientes sanos versus enfermos, tratando de identificar diferencias significativas entre ellos para dar una explicación de cuales podrían ser los posibles efectos de estas diferencias sobre las END.<sup>79,82</sup> En los ensayos clínicos, un artículo dividió los pacientes en tres grupos de intervención para comparar los efectos de los probióticos en pacientes con END versus en controles sanos: dos de los grupos estaban conformados por pacientes con END, uno de ellos recibió probióticos y el otro solo una dieta específica; el tercer grupo eran CS que recibieron probióticos.<sup>81</sup> El otro artículo dividió los pacientes con END en dos grupos, uno recibió probióticos y el otro placebo para así poder determinar si los probióticos influían en la enfermedad.<sup>80</sup>

**Tabla 8** Resultados generales de Microbiota como modificador de las END.

<i>Qué se estudio</i>	<i>Microorganismos- metabolitos estudiados</i>	<i>Resultados</i>	<i>Posibles efectos en enfermedad</i>
<b>Alzheimer</b>			
<b>Agahi A, 2018</b> <sup>80</sup>	La capacidad de respuesta de los biomarcadores inflamatorios y oxidativos al tratamiento con probióticos.	<i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	No se encontró influencia significativa de la suplementación probiótica en Factores inflamatorios (TNF- $\alpha$ [P > 0,05], IL-6 [P > 0,05]) y antiinflamatorios (IL-10 [P > 0,05]). El análisis de varianza no distingue diferencias entre los dos grupos [ P < 0,82] al evaluar el efecto de la suplementación con probióticos en la prueba TYM. De igual manera, la bacterioterapia oral no tuvo un efecto considerable sobre los factores oxidantes (MDA y 8-OHdG) o antioxidantes (TAC, GSH).
			Los resultados de este ensayo clínico indicaron que el tratamiento de los pacientes con EA con una formulación de la bacteria probiótica bacterias probióticas no influyó eficazmente ni en la función cognitiva ni en factores bioquímicos. Lo cual indica que la gravedad de la enfermedad y el tiempo de administración en conjunto con la formulación y la dosificación de bacterias probióticas, afectan profundamente a los resultados del tratamiento.
<b>Parkinson</b>			
<b>Becker A, 2021</b> <sup>81</sup>	Efectos de una intervención prebiótica de 8 semanas con suplementos dietarios con almidón resistente.	Metabolitos: Butirato, calprotectina. Microorganismos: Rhodococcus, <i>Lachnospiraceae incertae sedis</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i> ( <i>Enterobacteriaceae</i> ).	En EP + RS (almidón resistente), las concentraciones de butirato fecal aumentaron significativamente y las concentraciones de calprotectina fecal disminuyeron significativamente después de 8 semanas de RS. Clínicamente, se observó una reducción en la carga de síntomas no motores en EP + RS. Las concentraciones de butirato fecal y las concentraciones de calprotectina no se alteraron en EP + DI (dieta rica en fibra). Adicionalmente se encontró una menor abundancia de Firmicutes y una mayor abundancia de Proteobacteria, especialmente Enterobacteriaceae.
			La suplementación con RS restablece parcialmente las concentraciones fecales de AGCC en EP + RS sin cambios claros en el microbioma intestinal atribuibles a la intervención. Clínicamente, se observó una reducción en la carga de síntomas no motores en EP + RS. Las alteraciones a nivel del transcriptoma podrían explicar el aumento significativo asociado con la intervención en los marcadores fecales en el grupo EP + RS.
<b>Hill-Burns EM, 2017</b> <sup>82</sup>	Cambios en la composición del microbioma y su funcionamiento en relación con factores como la dieta, medicación, síntomas gastrointestinales y datos demográficos.	Akkermansia Lactobacillus Bifidobacterium Lachnospiraceae	Se encontró una abundancia significativamente alterada de las familias Bifidobacteriaceae, Christensenellaceae y Verrucomicrobiaceae. Los hallazgos proporcionan nuevas hipótesis comprobables sobre la fisiopatología y el tratamiento de la EP, en medida que esta disbiosis afecta el curso de la enfermedad o su desarrollo en comparación a los datos encontrados con los grupos de control.
			Las bacterias del intestino, en particular, Lachnospiraceae, producen AGCC, su deficiencia se ha implicado en varios estudios con la patogenia de la EP. La deficiencia de AGCC, es una hipótesis atractiva para la EP porque podría explicar la inflamación, la activación microglial en el cerebro y las características gastrointestinales de la enfermedad.

<b>Wu G, 2022</b> <sup>79</sup>	Relación entre los AGCC séricos, síntomas de Parkinson y los potenciales efectos de los medicamentos sobre los AGCC séricos.	Metabolitos: Ácidos propiónico, butírico, acético, caproico y heptanoico.  <i>Género: Ruminococcus</i>	El ácido propiónico, el ácido butírico y el ácido caproico en suero eran más bajos, mientras que el ácido heptanoico era más alto en los pacientes con EP que en los sujetos de control. Sin embargo, sólo el nivel sérico de ácido propiónico se correlacionó con la puntuación de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkin (UPDRs) parte III (R = -0,365, P = 0,009), la puntuación del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (R = -0,416, P = 0,003), y la puntuación de la Escala de Depresión de Hamilton (HAMD) (R = 0,306, P = 0,03).	Los AGCC séricos están alterados en los pacientes con EP, y la disminución del nivel de ácido propiónico en suero se correlaciona con los síntomas motores, la capacidad cognitiva y el estado no depresivo. Por lo tanto, los AGCC derivados del microbioma intestinal afectan potencialmente a los síntomas del Parkinson a través de la circulación sanguínea.
---------------------------------	--	--	---	---

*AGCC: Ácidos grasos de cadena corta; EP: Enfermedad de parkinson, EA: Enfermedad de Alzheimer; RS: Intervención probiótica de 8 semanas con almidón resistente.*

De acuerdo con cada enfermedad los resultados obtenidos en esta categoría son los siguientes.

### 8.1 Enfermedad de Parkinson

Con respecto a la implicación de la microbiota como modificador de la EP, un artículo se basó en la relación entre los AGCC séricos y los síntomas de la enfermedad, otro estudió los efectos de los prebióticos<sup>81</sup> y otro estudió la composición de la microbiota.<sup>79</sup> Se evidenciaron abundancias significativamente alteradas de las familias Bifidobacteriaceae, *D. Christensenellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Pasteurellaceae* y *Verrucomicrobiaceae*. La abundancia de especies de *Lachnospiraceae incertae sedis* y *Faecalibacterium prausnitzii* se redujo significativamente en las muestras fecales de pacientes con EP, al igual que la abundancia de *Firmicutes*, mientras que se detectó mayor abundancia del filo *Proteobacteria*, especialmente de la familia *Enterobacteriaceae*.<sup>79</sup> Adicionalmente, se determinó que el ácido propiónico, el ácido butírico y el ácido caproico en suero eran más bajos, mientras que el ácido heptanoico era más alto en los pacientes con EP.<sup>79</sup>

Como resultado de lo anterior, se encontró que la EP parece estar acompañada de disbiosis de la microbiota intestinal, evidenciándose una abundancia alterada de varios taxones y también la alteración de AGCC séricos, demostrando efectos independientes de los medicamentos para la EP en la microbiota.<sup>79</sup> Además la disminución del nivel de ácido propiónico sérico se correlaciona con síntomas motores, capacidad cognitiva y estado no depresivo. Adicionalmente, se describió que el almidón resistente como suplemento dietético para aumentar la ingesta de fibra es seguro y bien tolerado en la EP, y que restablece parcialmente las concentraciones fecales de AGCC sin cambios claros en el microbioma intestinal atribuibles a la intervención.<sup>81</sup>

### 8.2 Enfermedad de Alzheimer

Sobre la EA se identificó un estudio que realizó una intervención con probióticos que no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de marcadores proinflamatorios o antiinflamatorios entre los pacientes en comparación con el grupo control, luego de la intervención

con capsulas de *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium logum* contra placebo. <sup>81</sup>

### Discusión

La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la homeostasis metabólica e inmunológica, así como en la comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el SNC, a lo que últimamente se le ha denominado eje microbiota-intestino-cerebro. Datos recientes sugieren que la alteración en la configuración estructural y/o funcional de la microbiota podría ser considerada como un factor contribuyente en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.<sup>14,15,76,83 84</sup>

Los resultados de esta revisión muestran que la composición y la diversidad de la microbiota intestinal y sus metabolitos difieren entre los pacientes con EP, EA y ELA comparados con controles sanos en todos los niveles taxonómicos. Sin embargo, debido a que los estudios son exploratorios, con tamaños de muestra pequeños y con diseños observacionales, no es posible establecer relaciones de causalidad entre las alteraciones de la microbiota y las END.<sup>77</sup>

Entre los artículos incluidos la EP fue la más frecuentemente estudiada. En estos pacientes se evidenciaron cambios estructurales importantes de la microbiota, entre los cuales destaca la disminución de los géneros *Ruminococcus*, *Blautia* y *Faecalibacterium*. Estos microorganismos son degradadores de celulosa caracterizados por facilitar la fermentación de los almidones resistentes en el colon y producir AGCC como el acetato, propionato y butirato, los cuales han sido relacionados con la regulación de los procesos inflamatorios, por su acción sobre los leucocitos y las células endoteliales. Al haber una disminución de estos microorganismos se reduce la cantidad de AGCC en el intestino del huésped, lo que podría promover la inflamación intestinal e incrementar el riesgo de depósito de alfa-sinucleína.<sup>73,77 85</sup>

En la revisión también se encontraron diferencias en la composición microbiana entre los distintos fenotipos clínicos de la EP. El fenotipo no-tremórico, caracterizado por presentar una alfa-sinucleinopatía más severa, se relacionó con la disminución de bacterias productoras de butirato pertenecientes a la familia *Lachnospiraceae* y el incremento de bacterias de la familia



*Enterobacteriaceae*.<sup>67</sup> El sobrecrecimiento de *Enterobacteriaceae* se ha asociado con estrés oxidativo y alteración de la integridad de la barrera intestinal lo cual permite una exposición continua a las endotoxinas.<sup>26,82,86</sup> Otros estudios concuerdan con que este desequilibrio entre el aumento de bacterias proinflamatorias y la disminución de bacterias protectoras genera un ambiente propicio para una mayor agregación de alfa-sinucleína y en consecuencia una presentación más severa de la enfermedad.<sup>67, 76, 87</sup>

En cuanto a los metabolitos derivados de la microbiota, el butirato parece tener un papel destacado en los estudios incluidos en esta revisión, en los cuales se rescata su capacidad de promover la integridad gastrointestinal, motilidad y la modulación de la inflamación intestinal.<sup>67,76,77</sup> Los autores afirman que además de su acción local sobre la mucosa del colon, este AGCC también puede ejercer efectos remotos a través del SNE, alterando la actividad de las neuronas entéricas por hiperpolarización reversible. En pacientes enfermos la disminución de butirato se ha asociado con dismotilidad intestinal, uno de los síntomas no-motores más frecuentes de la EP.<sup>70,76</sup>

Otro cambio estructural importante encontrado es el aumento de patobiontes como *Escherichia-Shigella*, *Enterococcus* y *Proteus* en los pacientes con EP comparado con los controles sanos. Otros autores concuerdan con estos hallazgos, pues afirman que estos microorganismos pueden producir endotoxinas y neurotoxinas capaces de generar daños neurológicos permanentes y aunque no es claro si el aumento de los patobiontes es la causa o el resultado de la inflamación, se sugiere que esta provee un ambiente óptimo para el desarrollo de la EP.<sup>77,88</sup>

Scheperjans, quien publicó uno de los estudios pioneros encontrados en la literatura sobre la disbiosis intestinal y la EP, reportó en sus resultados una reducción significativa en las bacterias pertenecientes a la familia *Prevotellaceae* y al género *Prevotella*. Sin embargo, según los datos de esta investigación se puede evidenciar que esta relación es debatida, pues aunque algunos de los

autores concuerdan con estos hallazgos <sup>74,75</sup>, otros afirman que probablemente esa reducción podría atribuirse a las diferencias étnicas y alimentarias entre la población Europea y Asiática. <sup>10,70,73,77,82</sup>

Entre los artículos incluidos en la revisión 3 de ellos reportaron un aumento en el género *Bifidobacterium* en los pacientes con EP comparado con los controles sanos. Los autores aclaran que este aumento es dependiente de la constipación crónica que típicamente presentan estos pacientes. Esta afirmación permite considerar que los cambios en la composición microbiana observados en los estudios no deben ser atribuidos de forma aislada a la enfermedad, pues factores como el sexo, la edad, el IMC, el estilo de vida, la dieta e incluso las manifestaciones clínicas también pueden influir y generar dichos cambios. <sup>66,75,76</sup>

A pesar de que son evidentes los cambios en la composición y la diversidad del microbioma en la EP, hay quienes consideran que son los genes de la microbiota intestinal los que en realidad podrían convertirse en potenciales biomarcadores de la enfermedad. Basado en esta hipótesis, Qian Y. desarrolla en su investigación el primer catálogo de genes microbianos intestinales asociados a la EP, un avance importante que amerita mayor profundización en futuras investigaciones. <sup>77</sup>

Respecto a la EA, también se reportaron cambios cuantitativos en la composición del microbioma, en la comparación de las muestras fecales entre los pacientes enfermos vs los CS. Los pacientes con EA se caracterizaron por una mayor abundancia de géneros como *Bacteroides spp*, *Alistipes spp*, y *Odoribacter Spp*. En estudios anteriores se ha planteado su posible relación con enfermedades neurodegenerativas, además del ambiente proinflamatorio que estas generan. <sup>65</sup>

Además de estos cambios en la composición, también se encontró una reducción significativa en las especies claves productoras de butirato, aunque este no es el único metabolito afectado. Diferentes estudios encontraron también una perturbación significativa del metabolismo del triptófano, en especial derivados del indol y de la síntesis de serotonina, posiblemente vinculados con la disbiosis intestinal y el desarrollo de la EA. <sup>64,69</sup>

Partiendo de esta desregulación, y mediante la cuantificación de un panel de metabolitos en pacientes con EA, descubren que el ácido-indol-3-propionico solo estaba perturbado en pacientes con deterioro cognitivo leve que progresaba a EA, y lo proponen como un posible modelo fisiopatológico, así como un factor predictor en la progresión de la EA.<sup>64</sup>

Por lo tanto, el nexo entre el microbioma intestinal y la EA podría ser desregulación de la homeostasis intestinal dada por el aumento del metabolismo microbiano inflamatorio y la disminución del antiinflamatorio. Además de la perturbación de los metabolitos provenientes del microbioma intestinal, sugieren que lo anterior podría aumentar la permeabilidad intestinal, permitiendo así la translocación de lipopolisacáridos, incurriendo directamente en la neuro inflamación y los trastornos de la neurotransmisión, y finalmente promoviendo la progresión de la EA.<sup>64</sup>

Un estudio realizado por Agahi, diseñado para evaluar la respuesta de los biomarcadores inflamatorios y oxidativos al tratamiento probiótico mediante el refuerzo de la microbiota intestinal con probióticas y prebióticos en pacientes con EA, encontró después de tres meses de tratamiento una leve mejoría en los índices cognitivos después de tres meses de tratamiento, así como un leve aumento en algunos factores antioxidantes<sup>80</sup>. Sin embargo, los resultados de este ensayo clínico indicaron que el tratamiento de los pacientes con EA con una formulación de bacterias probióticas no influyó significativamente en la mejoría clínica de los pacientes y tampoco modificó los factores bioquímicos, lo cual podría indicar que la gravedad de la enfermedad, el tiempo de administración en conjunto con la formulación y la dosificación de la bacterias probióticas podrían ser factores a tener en cuenta en futuras intervenciones en la búsqueda de cambios clínicamente significativos en la historia natural de la enfermedad.<sup>80</sup>

Con respecto a la composición de la microbiota en pacientes con ELA,<sup>62</sup> se encontró en esta revisión que cambios en la composición microbiana a partir de un desequilibrio entre grupos

microbianos potencialmente protectores, y otros con potencial actividad neurotóxica o proinflamatoria generan diversos efectos que podrían explicar la patogénesis y progresión de la enfermedad.

El primer efecto es el potencial neurotóxico que favorece la patogénesis de la ELA, este se presenta a partir de la mayor abundancia de *Cianobacterias* en los pacientes enfermos descrita en el estudio realizado por Di Gioia<sup>62</sup>, quien relaciona el aumento de estos taxones con la producción de neurotoxinas como la BMAA, la cual facilita una mayor estimulación de los receptores de glutamato, conllevando a una mayor cantidad intracelular de iones de calcio que promueve la apoptosis de neuronas motoras.<sup>86,89</sup>

El segundo efecto viene dado por la afectación de la inmunomodulación del SNC. La abundancia del filo *Verrucomicrobia* en pacientes enfermos con respecto a los CS descrita en el estudio de Li W, favorece la aparición del estado inflamatorio presente en la ELA por su influencia en la presentación de antígenos y señalización de células B y T.<sup>72,90</sup> Por su parte el aumento de la familia *Enterobacteriaceae*,<sup>62</sup> dado por géneros como *Citrobacter* y *Escherichia-Shigella* favorece la inflamación intestinal.<sup>91</sup>

En cuanto a las fortalezas evidenciadas en el desarrollo de este trabajo, la principal corresponde a las consistencias detectadas en los resultados de los estudios sobre las diferencias existentes en el microbioma de los pacientes con END y los CS, junto con las hipótesis fisiopatológicas de los resultados obtenidos concordantes entre sí, además los algoritmos de búsqueda implementados permitieron identificar el tipo de investigaciones publicadas, el avance científico hasta la fecha, las enfermedades más estudiadas y los tipos de intervenciones más frecuentes. Adicionalmente, este trabajo logra consolidar un buen número de estudios recientes sobre la asociación entre el microbioma con END, lo que permite tener un panorama de la forma en la que se está investigando el tema y conocer los resultados más recientes hasta la fecha. Algunas de las

limitaciones de la investigación responden a la dificultad para recopilar y analizar las características y resultados de los estudios realizados hasta la actualidad, dada la diversidad en las características de los pacientes estudiados. También es importante mencionar que los tamaños de muestra de las poblaciones estudiadas en su mayoría son pequeñas y esto limita el poder de los estudios. Otro aspecto limitante es el tipo de estudio realizado, ya que en su mayoría son estudios de casos y controles, los cuales no permiten deducir relaciones causales entre las alteraciones de la microbiota intestinal y las END. Además, dado que en varios estudios las muestras se recogen de pacientes ya diagnosticados con una END, no es posible determinar si los cambios en las características del microbioma intestinal ocurren antes o después de la END.<sup>77,78</sup>

Las metodologías utilizadas en los estudios, como es el caso de la secuenciación de rRNA 16s, generan limitaciones adicionales, pues esta no permite analizar a nivel de cepa, lo cual obliga a hacer agrupaciones a nivel de especie y podría conllevar a clasificaciones erróneas. Otro limitante importante es que la mayoría de los estudios del microbioma humano han sido realizados en poblaciones asiáticas y europeas, por lo que aún no es posible hacer comparaciones y estandarizar los resultados para todas las poblaciones.<sup>92</sup> Con respecto a los estudios que evaluaban potenciales terapéuticos, algunos limitantes eran los períodos cortos de intervención, y la falta de verificación de la adherencia de los examinados a las intervenciones.<sup>78</sup>

Es importante resaltar que la investigación sobre este tema es incipiente y con la evidencia disponible no es posible afirmar si el microbioma está relacionado con el desarrollo de las END o si podría ser una herramienta útil para su manejo. Por tal motivo, es recomendable que los futuros estudios lleven a cabo ensayos clínicos longitudinales, prospectivos, con tamaños muestrales más grandes y con poblaciones más diversas. Es necesaria una caracterización extensa del microbioma en poblaciones remotas a las occidentalizadas, incluyendo población Latinoamericana, puesto que en este territorio ha sido descrita la población humana con el microbioma más diverso.

Esta revisión resalta la utilidad prometedora del microbioma intestinal en el futuro del diagnóstico y el tratamiento de las END. Aunque se requiere ampliar la información con estudios más extensos, idealmente prospectivos y en poblaciones diversas, las investigaciones realizadas hasta la fecha son el punto de partida para ampliar el panorama de la etiología de estas enfermedades, convirtiéndose en una esperanza para encontrar nuevas opciones preventivas y/o terapéuticas para estos pacientes.

### Glosario

**Ácidos grasos de cadena corta:** Producidos en el tracto gastrointestinal, principalmente en el colon, siendo los principales el ácido acético, el propiónico y el butírico.<sup>18</sup>

**Actinobacteria :** Filo y clase de bacterias grampositivas.<sup>58</sup>

**Bacteroidetes:** Grupo de bacterias gramnegativas productoras de propionato.<sup>59</sup>

**Bifidobacterias:** Genero de bacterias gramnegativas, anaeróbicas no motiles, funcionan como probiótico, generando ácido láctico.<sup>30</sup>

**Colonización:** Acción por la que los microorganismos se asientan establemente en un nicho biológico.<sup>29</sup>

**Desulfovibrio:** Bacteria gramnegativa, reductora de sulfato.<sup>63</sup>

**Disbiosis:** Cambios en la composición cuantitativa y cualitativa de microbiota. Los cambios pueden conducir a una interacción microbiana del huésped alterada o un desequilibrio homeostático que puede contribuir a un estado de enfermedad a menudo con inflamación.<sup>3</sup>

**Enfermedad Neurodegenerativa:** Estas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC) y se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas del cerebro.<sup>46</sup>

**Factores endógenos:** Factores biológicos y genéticos, son aquellos que no son modificables, y por tanto no pueden ser prevenidos, tales como el sexo, edad, genética familiar.<sup>3</sup>

**Factores exógenos:** Agente, estímulo, sustancia cuyo origen se encuentra por fuera del organismo.<sup>3</sup>

**Firmicutes:** Es un filo de bacterias gram positivas.<sup>18</sup>

**Hospedero:** Es aquel organismo que alberga a otro en su interior o que lo porta, ya sea en relación de simbiosis de parasitismo, mutualismo, comensalismo.<sup>1</sup>

**Microbioma:** Comunidad de microorganismos asociados a un hospedador junto con sus elementos genéticos, metabolitos e interacciones que se establecen en el entorno que los rodea.<sup>17</sup>

**Microbiota:** Conjunto de microorganismos (Bacterias, Archaea, Eukarya, Hongos y Virus) que habitan en el cuerpo humano.<sup>1</sup>

**Patobionte:** son los microbios endógenos benignos que tienen la capacidad, en condiciones de un ecosistema alterado (disbiosis), de provocar determinadas patologías.<sup>72</sup>

**Patógeno:** Es cualquier microorganismo que pueda hacer daño o producir enfermedad en un organismo.<sup>1</sup>



### **Abreviaturas**

**AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta.

**EA:** Enfermedad de Alzheimer.

**EP:** Enfermedad de Parkinson.

**ELA:** Esclerosis Lateral Amiotrófica.

**ELAF:** Esclerosis Lateral Amiotrófica Familiar

**ELAS:** Esclerosis Lateral Amiotrófica Esporádica

**END:** Enfermedad Neurodegenerativa.

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**TGI:** Tracto gastrointestinal.

**CS:** Controles sanos.

**DCL:** Deterioro cognitivo leve.

**IPDaMDS:** International Parkinson's Disease and Movement Disorder Society.

**DCLa:** deterioro cognitivo leve amnésico.

**BMAA:**  $\beta$ -metilamino- l-alanina.

**GF:** Gérmenes libres.

**EAE:** Encefalomiелitis autoinmune experimental.

**HPA:** Eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

**ERO:** Especie reactiva de oxígeno.

**ERN:** Especies reactivas de nitrógeno.

**BHE:** Barrera hemato-encefálica.

**MeSH:** Medical Subject Headings.

**RS:** Intervención probiótica con almidón resistente.

**SNE:** Sistema nervioso entérico.

**LPS:** Lipopolisacáridos.

**SIBO:** Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, con su sigla en inglés Small Intestinal Bacterial Overgrowth.

**DCL:** Deterioro cognitivo leve.

**DCLa:** Deterioro cognitivo leve amnésico.

**EM:** Epítomos asociados a la microbiota

**GABA:** Sigla en inglés (Ácido gamma-aminobutírico).

**PD:** Pacientes con EP en tratamiento con levodopa.

**DPD:** Pacientes con EP sin tratamiento farmacológico y EP de novo.

### Referencias bibliográficas

1. Icaza-Chávez ME. Gut microbiota in health and disease. Vol. 78, Revista de Gastroenterología de Mexico. Asociacion Mexicana de Gastroenterologia; 2013. p. 240–8.
2. Riedel S HJMS. Microbiología Médica. 28th ed. McGraw Hil, editor. Vol. 1. 2020.
3. Gail A, Cresci P, Emmy Bawden R. Role of the gut microbiota in nutrition and health. HHS [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 16]; Available from: <http://www.bmj.com/>
4. Cresci GA, Bawden E. The Gut Microbiome: What we do and don't know. Nutr Clin Pract [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Aug 16];30(6):734. Available from: </pmc/articles/PMC4838018/>
5. Lima JA, Thiago TW, da Fonseca ACC, do Amaral RF, Nascimento M do DSB, Santos-Filho OA, et al. Geissoschizoline, a promising alkaloid for Alzheimer's disease: Inhibition of human cholinesterases, anti-inflammatory effects and molecular docking. Bioorg Chem. 2020 Nov 1;104:104215.
6. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. 2017; Available from: <http://dmm>.
7. Heemels MT. Neurodegenerative diseases. Nature [Internet]. 2016 Nov 9 [cited 2022 Aug 16];539(7628):179. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27830810/>
8. Gammon K. Neurodegenerative disease: Brain windfall. Nature 2014 515:7526 [Internet]. 2014 Nov 12 [cited 2022 Aug 16];515(7526):299–300. Available from: <https://www.nature.com/articles/nj7526-299a>
9. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. Gut Microbes [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Aug 16];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23202796/>
10. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. J Evid Based Integr Med [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 16];25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092396/>
11. Akbari E, Asemi Z, Kakhaki RD, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. Front Aging Neurosci [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2022 Aug 16];8(NOV). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891089/>
12. Xie C, Prasad AA. Probiotics Treatment Improves Hippocampal Dependent Cognition in a Rodent Model of Parkinson's Disease. Microorganisms [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Aug 16];8(11):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120961/>
13. Bonfili L, Cecarini V, Berardi S, Scarpona S, Suchodolski JS, Nasuti C, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. Scientific Reports 2017 7:1 [Internet]. 2017 May 25 [cited 2022 Aug 16];7(1):1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-02587-2>
14. Abraham D, Feher J, Scuderi GL, Szabo D, Dobolyi A, Cservenak M, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: Role of

- microbiome. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Aug 16];115:122–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30529024/>
15. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* [Internet]. 2016 Nov 11 [cited 2022 Aug 16];539(7628):180. Available from: </pmc/articles/PMC5172605/>
  16. Tanay A, Sebé-Pedrós A. Evolutionary cell type mapping with single-cell genomics. *Trends Genet* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Oct 27];37(10):919–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020820/>
  17. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Aug 16];30(6):734–46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0884533615609899>
  18. Guarner Aguilar F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*, ISSN 0212-1611, Vol 22, N° Extra 2, 2007, págs 14-19 [Internet]. 2007 [cited 2022 Aug 16];22(2):14–9. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2308696&info=resumen&idioma=SPA>
  19. Mackowiak PA. Recycling Metchnikoff: Probiotics, the Intestinal Microbiome and the Quest for Long Life. *Front Public Health* [Internet]. 2013 Nov 13 [cited 2022 Aug 16];1(NOV). Available from: </pmc/articles/PMC3859987/>
  20. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 16]; Available from: <https://doi.org/10.1128/MMBR>
  21. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2008 Jun 12 [cited 2022 Aug 16];3(6):417–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18541218/>
  22. Mukherjee A, Reddy MS. Metatranscriptomics: an approach for retrieving novel eukaryotic genes from polluted and related environments. *3 Biotech* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Aug 16];10(2):71. Available from: </pmc/articles/PMC6985312/>
  23. Rinschen MM, Ivanisevic J, Giera M, Siuzdak G. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Aug 16];20(6):353. Available from: </pmc/articles/PMC6613555/>
  24. Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, McLean JA. Untargeted metabolomics strategies – Challenges and Emerging Directions. *J Am Soc Mass Spectrom* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Aug 16];27(12):1897. Available from: </pmc/articles/PMC5110944/>
  25. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Aug 16];17(7):451. Available from: </pmc/articles/PMC5729912/>
  26. Lee PY, Chin SF, Neoh HM, Jamal R. Metaproteomic analysis of human gut microbiota: where are we heading? *J Biomed Sci* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2022 Aug 16];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606141/>
  27. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, et al. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion.

- Science [Internet]. 2017 Aug 11 [cited 2022 Aug 16];357(6351):570–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798125/>
28. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2016 Feb 1;158:52–62.
  29. Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator? *J Oral Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 16];4(2012). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22368769/>
  30. Brunser T. O. El desarrollo de la microbiota intestinal humana, el concepto de probiótico y su relación con la salud humana. *Revista chilena de nutrición* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Aug 16];40(3):283–9. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182013000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182013000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  31. Cristina Moreno del Castillo M, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. 2018;61.
  32. de Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, et al. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 16];156(1–2):84–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412651/>
  33. Hooper L v., Midwed T, Gordon JI. How to host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.011602.092259> [Internet]. 2003 Nov 28 [cited 2022 Aug 16];22:283–307. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.nutr.22.011602.092259>
  34. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Brassart D, Neeser JR, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. *Gut* [Internet]. 2000 [cited 2022 Aug 16];47(5):646. Available from: </pmc/articles/PMC1728100/>
  35. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Aug 16];136. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846737/>
  36. Stakenborg N, Viola MF, Boeckxstaens GE. Intestinal neuro-immune interactions: focus on macrophages, mast cells and innate lymphoid cells. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Aug 16];62:68. Available from: </pmc/articles/PMC7294228/>
  37. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson’s disease and clinical phenotype. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Aug 16];30(3):350–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/>
  38. Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, Neufeld KAMV, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2022 Aug 16];304(2). Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00128.2012>

39. Dalile B, van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Aug 16];16(8):461–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31123355/>
40. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2022 Aug 16];18(7):965. Available from: </pmc/articles/PMC5528863/>
41. Labanski A, Langhorst J, Engler H, Elsenbruch S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 16];111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715444/>
42. Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, Tulbă D, Hinescu ME, Ceafalan LC, et al. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 16];2018. Available from: </pmc/articles/PMC6304899/>
43. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar 1;46(1):77–89.
44. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-microbiota-brain axis and effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther* [Internet]. 2015 May 5 [cited 2022 Aug 16];37(5):984. Available from: </pmc/articles/PMC4458706/>
45. de la Fuente M, Aldo Muray. Microbiota Probióticos Prebióticos. [cited 2022 Aug 16]; Available from: [www.semipypsiampyp2021.es](http://www.semipypsiampyp2021.es)
46. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Aug 16];111(1):3. Available from: </pmc/articles/PMC151843/>
47. Allan H. Ropper. Principios de neurología, 11e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2942>
48. Gatto NM, Rhodes SL, Manthripragada AD, Bronstein J, Cockburn M, Farrer M, et al.  $\alpha$ -Synuclein gene may interact with environmental factors in increasing risk of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Oct 25];35(3):191–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664293/>
49. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2008 [cited 2022 Oct 25];79(4):368–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18344392/>
50. 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 Mar 20;396(1):67–72.
51. Fasano A, Visanji NP, Liu LWC, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Oct 25];14(6):625–39. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442215000071/fulltext>

52. Zapata-Zapata CH, Franco-Dáger E, Solano-Atehortúa JM, Ahunca-Velásquez LF. Esclerosis lateral amiotrófica: actualización. *Iatreia* [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2022 Oct 25];29(2):194–205. Available from: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/22383>
53. Albert Cabrera MJ, Martínez Pérez R, Gutiérrez Ravelo A, Hakim Rodríguez D, Pérez Davison G. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Rev cuba farm* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 25]; Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000300016](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016)
54. Djarmati A, Hedrich K, Svetel M, Schäfer N, Juric V, Vukosavic S, et al. Detection of Parkin (PARK2) and DJ1 (PARK7) mutations in early-onset Parkinson disease: Parkin mutation frequency depends on ethnic origin of patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 16];23(5):525. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15108293/>
55. Jellinger KA. Recent advances in our understanding of neurodegeneration. *J Neural Transm (Vienna)* [Internet]. 2009 Sep [cited 2022 Aug 16];116(9):1111–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19707851/>
56. Mazzini L, Mogna L, de Marchi F, Amoruso A, Pane M, Aloisio I, et al. Potential Role of Gut Microbiota in ALS Pathogenesis and Possible Novel Therapeutic Strategies. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Aug 16];52:S68–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782468/>
57. Brenner SR. Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal micro-flora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-l-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in Horses. *Med Hypotheses*. 2013 Jan 1;80(1):103.
58. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* [Internet]. 2009 Nov 15 [cited 2022 Aug 16];183(10):6041–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841183/>
59. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Nardo G di, de Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2022 Aug 16];100(11):2560–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16279914/>
60. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Aug 16];18(6):666–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22688187/>
61. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Aug 16];26(2):91–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19490148/>
62. di Gioia D, Bozzi Cionci N, Baffoni L, Amoruso A, Pane M, Mogna L, et al. A prospective longitudinal study on the microbiota composition in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Med* [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2022 Aug 16];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32546239/>

63. Li Z, Lu G, Li Z, Wu B, Luo E, Qiu X, et al. Altered Actinobacteria and Firmicutes Phylum Associated Epitopes in Patients With Parkinson's Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2022 Aug 16];12:1. Available from: [/pmc/articles/PMC8284394/](#)
64. Wu L, Han Y, Zheng Z, Peng G, Liu P, Yue S, et al. Altered Gut Microbial Metabolites in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Signals in Host–Microbe Interplay. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Aug 16];13(1):1–15. Available from: [/pmc/articles/PMC7829997/](#)
65. Haran JP, Bhattarai SK, Foley SE, Dutta P, Ward D v., Bucci V, et al. Alzheimer's Disease Microbiome Is Associated with Dysregulation of the Anti-Inflammatory P-Glycoprotein Pathway. *mBio* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Aug 16];10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064831/>
66. Hasuike Y, Endo T, Koroyasu M, Matsui M, Mori C, Yamadera M, et al. Bile acid abnormality induced by intestinal dysbiosis might explain lipid metabolism in Parkinson's disease. *Med Hypotheses*. 2020 Jan 1;134:109436.
67. Vascellari S, Melis M, Palmas V, Pisanu S, Serra A, Perra D, et al. Clinical Phenotypes of Parkinson's Disease Associate with Distinct Gut Microbiota and Metabolome Enterotypes. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Aug 16];11(2):1–16. Available from: [/pmc/articles/PMC7911638/](#)
68. Murros KE, Huynh VA, Takala TM, Saris PEJ. Desulfovibrio Bacteria Are Associated With Parkinson's Disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Aug 16];11. Available from: [/pmc/articles/PMC8126658/](#)
69. Huang YL, Lin CH, Tsai TH, Huang CH, Li JL, Chen LK, et al. Discovery of a metabolic signature predisposing high risk patients with mild cognitive impairment to converting to alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 1;22(20).
70. Pietrucci D, Cerroni R, Unida V, Farcomeni A, Pierantozzi M, Mercuri NB, et al. Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2022 Aug 16];65:124–30. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S1353802019302640/fulltext>
71. Qian Y, Yang X, Xu S, Huang P, Li B, Du J, et al. Gut metagenomics-derived genes as potential biomarkers of Parkinson's disease. *Brain* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 16];143(8):2474–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844199/>
72. Cassani E, Barichella M, Canello R, Cavanna F, Iorio L, Cereda E, et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): New insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2022 Aug 16];21(4):389–93. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S1353802015000577/fulltext>
73. Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, Tomaske L, Tönges L, Holm JB, et al. Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cells* [Internet]. 2020 Feb 6 [cited 2022 Aug 16];9(2). Available from: [/pmc/articles/PMC7072275/](#)
74. Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, Okuno T, Asahara T, Nomoto K, et al. Intestinal Dysbiosis and Lowered Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein in Parkinson's Disease. *PLoS One* [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2022 Aug 16];10(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26539989/>



75. Baldini F, Hertel J, Sandt E, Thinnies CC, Neuberger-Castillo L, Pavelka L, et al. Parkinson's disease-associated alterations of the gut microbiome predict disease-relevant changes in metabolic functions. *BMC Biol* [Internet]. 2020 Jun 9 [cited 2022 Aug 16];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517799/>
76. Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Aug 16];32:66–72. Available from: <http://www.prd-journal.com/article/S1353802016303236/fulltext>
77. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Science China Life Sciences* 2017 60:11 [Internet]. 2017 May 20 [cited 2022 Aug 16];60(11):1223–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-016-9001-4>
78. Zeng Q, Shen J, Chen K, Zhou J, Liao Q, Lu K, et al. The alteration of gut microbiome and metabolism in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Aug 16];10(1):12998. Available from: </pmc/articles/PMC7398913/>
79. Wu G, Jiang Z, Pu Y, Chen S, Wang T, Wang Y, et al. Serum short-chain fatty acids and its correlation with motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease patients. *BMC Neurol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 Aug 16];22(1):1–9. Available from: <https://bmneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02544-7>
80. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdih M, Soheili M, Alinaghypour A, et al. Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2022 Aug 16];9(AUG):662. Available from: </pmc/articles/PMC6104449/>
81. Becker A, Pierre Schmartz G, Gröger L, Grammes N, Galata V, Philippeit H, et al. Effects of Resistant Starch on Symptoms, Fecal Markers and Gut Microbiota in Parkinson's Disease - the RESISTA-PD Trial. *Genomics Proteomics Bioinformatics* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Aug 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839011/>
82. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Aug 16];32(5):739–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195358/>
83. Tungland B. Gut Microbiota in Brain Development and Disorders of the CNS: Therapeutic Strategies Involving Dietary Modification, Pro- and Prebiotic Intervention, and Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Therapy. *Human Microbiota in Health and Disease*. 2018;517–94.
84. Peterson CT. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics. *J Evid Based Integr Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 27];25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33092396/>
85. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Oct 27];30(10):1351–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26179554/>

86. Buenz EJ, Howe CL. Beta-methylamino-alanine (BMAA) injures hippocampal neurons in vivo. *Neurotoxicology* [Internet]. 2007 May [cited 2022 Oct 25];28(3):702–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17379313/>
87. Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, Pellene A, Calandra CR, Gutiérrez C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Oct 27];260(5):1332–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23263478/>
88. Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* [Internet]. 2011 Aug [cited 2022 Oct 27];54(2):562–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21574172/>
89. Rao SD, Banack SA, Cox PA, Weiss JH. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp Neurol*. 2006 Sep 1;201(1):244–52.
90. Derrien M, van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Oct 25];2(AUG). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21904534/>
91. Garrett WS, Gallini CA, Yatsunenkov T, Michaud M, Dubois A, Delaney ML, et al. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2010 Sep 16 [cited 2022 Oct 25];8(3):292–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833380/>
92. Clemente JC, Pehrsson EC, Blaser MJ, Sandhu K, Gao Z, Wang B, et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Oct 27];1(3). Available from: [https://digitalcommons.wustl.edu/open\\_access\\_pubs/4191](https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/4191)

**Anexos**

**ANEXO 1**

*Eliminación de duplicados*

<b>TOTAL DUPLICADOS (EMBASE Y PUBMED)</b>	▼	▼
---	---	---

*Eliminación de títulos*

<b>PICO #1 CARACTERÍSTICAS DE LA MICROBIOTA COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR END</b> ALGORTIMO DE BÚSQUEDA PUBMED: "Adult" [Mesh] AND ("Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR microbiome OR gut microbiota OR dysbiosis OR gut commensal) AND ("neurodegenerative diseases"[MeSHTerms] OR neuroinflammation) NOT review) ALGORTIMO DE BÚSQUEDA EMBASE: ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj) - ('adult'/exp AND 'intestine flora'/exp AND 'degenerative disease'/mj)				
Artículo ▼	Decisión ▼	Comentarios ▼	Base de datos ▼	Quien revisa ▼

*Eliminación por resumen*

Artículo ▼	Decisión ▼	Comentarios ▼	Base de datos ▼	Quien revisa ▼
------------	------------	---------------	-----------------	----------------

*Eliminación criterios de elegibilidad*

		CRITERIOS DE INCLUSIÓN				CRITERIOS DE EXCLUSIÓN						
Autor	Estudios en humanos	Estudios observacionales/ensayos clínicos	Artículos que investiguen las características de la microbiota/microbioma gastrointestinal	Artículos que estudien la relación entre la microbiota y la aparición de enfermedades neurodegenerativas	Libre acceso/artículo completo	Pacientes con otras comorbilidades neurológicas	Artículos de revisión	Pacientes con otras enfermedades que alteren la microbiota intestinal (obesidad, síndrome de colon irritable, colitis)	Artículos en otro idioma diferente al español e inglés	Artículos de pago	Decisión	Observaciones

*Extracción de datos*

No.	Artículo	Autor	Tipo de estudio	Revista	País	MM	P					Resultados	Observaciones	Quién revisa		
			Metodología					Características de las personas participantes en el estudio	De dónde les toman la muestra de microorganismos	Qué característica(s) valorar(a) a la microbiota y qué técnica(s) utilizar(a) para hacerlo	Cuál es la variable exposición que miden	Contra qué la comparan (otra exposición, placebo, otra dosis, etc.)	Qué cambio encontraron en la(s) característica(s) de la microbiota valorada(s) después de la exposición	Qué relación describen entre el cambio en la microbiota y el riesgo/control de END (Esto expresado en medidas de asociación) Tengan en cuenta que un posible resultado es que no hay relación. ¿Cuál hay que expresar este resultado en medidas epidemiológicas	COMPAREN LO QUE ESCRIBEN CON LO QUE DICEN LOS AUTORES EN EL RESUMEN PARA IDENTIFICAR LO PRINCIPAL	

*Anexo 2*

*Eliminación duplicados*

TOTAL DUPLICADOS (EMBASE Y PUBMED) ▼

*Eliminación de títulos*

**PICO #2 MICROBIOTA COMO REGULADOR DE LAS END**  
**PUBMED: ("Neurodegenerative Diseases/therapeutic use"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases/therapy"[Mesh]) AND "Microbiota"[Mesh] NOT (review [Publication Type] )**  
**EMBASE: 1. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/exp AND therapy AND ((controlled clinical trial)/lim OR [randomized controlled trial]/lim))**  
**2. ('adult' AND 'intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj AND 'therapy')**  
**3. ('intestine flora'/exp AND 'neurodegenerative disease'/mj AND therapy)**

Artículo ▼    Decisión ▼    Comentarios ▼    Base de datos ▼    Quien revisa ▼

*Eliminación por resumen*

Artículo ▼    Decisión ▼    Comentarios ▼    Base de datos ▼    Quien revisa ▼

*Eliminación criterios de elegibilidad*

# Microbioma intestinal y END

Acero K, Ayerbe D, Castellanos C, González J, Laverde P, Orozco D

CRITERIOS DE INCLUSIÓN							CRITERIOS DE EXCLUSIÓN					
Autor	Estudios en humanos	Ensayos clínicos/estudios observacionales	Población adulta con enfermedad neurodegenerativa	Artículos que describan las características de la microbiota/microbioma gastrointestinal	Artículos que relacionen la microbiota intestinal como regulador de la clínica/progresión de las END	Libre acceso/Artículo completo	Pacientes con otras comorbilidades neurológicas	Artículos de revisión	Pacientes con otras enfermedades que alteren la microbiota intestinal (obesidad, síndrome de colon irritable, colitis)	Artículos en otro idioma diferente al español e inglés	Artículo de pago	Decisión

## Extracción de datos

Autorevisión	Tipo de estudio	Revista	Año publicación	País	P	I	C	O	Resultados	Observaciones	Quién revisa		
					Características de las personas participantes en el estudio	De dónde les toman la muestra de microorganismos	Qué característica(s) valorar(a) a la microbiota y qué técnica(s) utilizar(a) para hacerlo	Cuál es la variable exposición que miden	Contra qué la comparan (otra exposición, placebo, otra dosis, etc.)	Qué cambio encontraron en la(s) característica(s) de la microbiota valorada(s) después de la exposición	Qué relación describen entre el cambio en la microbiota y el riesgo/control de END (Esto expresado en medidas de asociación) Tengan en cuenta que un posible resultado es que no hay relación. Igual hay que expresar este resultado en medidas epidemiológicas	COMPAREN LO QUE ESCRIBEN CON LO QUE DICEN LOS AUTORES EN EL RESUMEN PARA IDENTIFICAR LO PRINCIPAL	

## Anexo 3

Nombre (Claves en naranja)	Nivel	Sanos	Enfermos	↑ sano	↓ sano	↑ enferm	↓ enferm	Implicación
----------------------------	-------	-------	----------	--------	--------	----------	----------	-------------