

# Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson: revisión bibliográfica

## Influence of gut microbiota on Parkinson's disease: literature review

Alejandra Belen Maldonado Gomez <sup>1,a</sup> , Valerie Marianne Soruco Vera <sup>2,a</sup> ,  
Nelson Franco Condori Salluco <sup>2,a</sup> , Johnny Brandon Merida Copa <sup>2,a</sup> 

### Filiación y grado académico

- <sup>1</sup> Universidad de Aquino Bolivia (Udabol), Bolivia.
- <sup>2</sup> Universidad Mayor de San Simón - UMSS, Cochabamba, Bolivia.
- <sup>a</sup> Estudiante de Medicina.

### Contribución de los autores

**MGAB:** introducción, conclusión, desarrollo y referencias.

**SVVM:** metodología, introducción, desarrollo y esquema.

**CSNF:** resumen, desarrollo y referencias.

### Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Recibido:** 18-06-2023

**Aceptado:** 21-08-2023

**Publicado en línea:** 15-10-2023

### Citar como

Maldonado Gomez AB, Soruco Vera VM, Condori Salluco NF. Influencia de la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson: revisión bibliográfica. Rev Peru Cienc Salud. 2023; 5(3). doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.422>

### Correspondencia

Alejandra Belen Maldonado Gomez  
Dirección: Quillacollo - Cochabamba, Bolivia  
Email: [albeladra@gmail.com](mailto:albeladra@gmail.com)

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio es analizar el papel de la microbiota intestinal en la progresión de la enfermedad de Parkinson, realizando una revisión bibliográfica. La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se produce por la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (pars compacta). La frecuencia de la enfermedad varía con la edad y el género, siendo más común en hombres mayores de 60 años. La causa principal de la muerte neuronal es desconocida y puede estar relacionada con procesos degenerativos como la disfunción mitocondrial, agregación de  $\alpha$ -sinucleína, autofagia alterada, estrés del retículo endoplásmico (ER) o desregulación de la homeostasis del calcio intracelular. La microbiota intestinal es una parte integral del organismo humano y contribuye a muchos procesos fisiológicos, incluyendo la defensa inmunológica. La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central (SNC), se conoce como el eje microbiota-intestino-cerebro (MIC). La disbiosis intestinal, una alteración en la composición y función de la microbiota intestinal, se ha encontrado en personas con la enfermedad de Parkinson. Además, se ha demostrado que algunos compuestos producidos por la microbiota intestinal pueden tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que podrían ser beneficiosas en esta enfermedad. También se ha encontrado una relación entre la microbiota intestinal y la producción de dopamina, un neurotransmisor clave que se encuentra disminuido en las personas con Parkinson.

**Palabras clave:**  $\alpha$ -sinucleína; eje cerebro-intestino; gastrointestinal; microbiota intestinal, Parkinson (Fuente: DeCS - BIREME).

## ABSTRACT

The aim of the present study is to analyze the role of the gut microbiota in the progression of Parkinson's disease by performing a literature review. Parkinson's disease is a neurodegenerative disease caused by the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra (pars compacta). The frequency of the disease varies with age and gender, being more common in men over 60 years of age. The main cause of neuronal death is unknown and may be related to degenerative processes such as mitochondrial dysfunction,  $\alpha$ -synuclein aggregation, altered autophagy, endoplasmic reticulum (ER) stress or dysregulation of intracellular calcium homeostasis. The gut microbiota is an integral part of the human organism and contributes to many physiological processes, including immune defense. The interaction between the gut microbiota and the central nervous system (CNS) is known as the microbiota-gut-brain axis (MIC). Gut dysbiosis, an alteration in the composition and function of the gut microbiota, has been found in people with Parkinson's disease. In addition, it has been shown that some compounds produced by the gut microbiota may have anti-inflammatory and antioxidant properties that could be beneficial in this disease. A link has also been found between the gut microbiota and the production of dopamine, a key neurotransmitter that is decreased in people with Parkinson's disease.

**Keywords:**  $\alpha$ -synuclein; brain-gut axis; gastrointestinal; gut microbiota; Parkinson's disease (Source: MeSH - NLM).

## INTRODUCCIÓN

La tasa de incidencia de la enfermedad de Parkinson (EP) varía entre 10 y 50 por cada 100 000 personas, para la incidencia, y entre 100 y 300 por cada 100 000 habitantes, para la prevalencia. La incidencia y prevalencia de la EP aumentan con la edad, siendo más común después de los 60 años y en hombres. Las diferencias geográficas en la frecuencia de la EP son difíciles de interpretar. La prevalencia y la incidencia son ligeramente inferiores en Asia que en los países occidentales; aunque no está claro si esto se debe a factores ambientales o metodológicos <sup>(1)</sup>.

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se produce a raíz de la degeneración de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (*pars compacta*). Se manifiesta por síntomas motores como bradicinesia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural; y síntomas no motores como trastornos gastrointestinales, del sueño, neurológicos autónomos y cognitivos <sup>(2)</sup>.

Estos procesos degenerativos pueden tener muchas causas, incluye mutaciones genéticas y toxinas ambientales. Su origen podría ser propiciado por la disfunción mitocondrial, agregación de  $\alpha$ -sinucleína, autofagia alterada, estrés del retículo endoplásmico (ER) o desregulación de la homeostasis del calcio intracelular <sup>(3)</sup>.

La microbiota intestinal forma parte integral del organismo humano. Algunas enfermedades crónicas no transmisibles se asocian con la pérdida de diversidad en la microbiota intestinal y la pérdida del ambiente microbiano ancestral <sup>(4)</sup>.

La interacción entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central es conocida como el eje MIC. Este eje es una compleja red de comunicación bidireccional que involucra señales bioquímicas, hormonales e inmunológicas entre el intestino y el cerebro. La microbiota intestinal puede producir y liberar metabolitos que afectan la función cognitiva y el comportamiento, así mismo, puede modular la actividad del sistema inmunológico y la inflamación en el intestino, lo que puede tener efectos indirectos en la función cerebral <sup>(5)</sup>.

La disbiosis intestinal, una alteración en la composición y función de la microbiota intestinal, se ha encontrado en personas con la enfermedad de Parkinson. Además, se ha demostrado que algunos compuestos producidos por la microbiota intestinal pueden tener propiedades antiinflamatorias y

antioxidantes que podrían ser beneficiosas en esta enfermedad. También se ha encontrado una relación entre la microbiota intestinal y la producción de dopamina, un neurotransmisor clave que se encuentra disminuido en las personas con Parkinson <sup>(6)</sup>. El objetivo del presente estudio es analizar el papel de la microbiota intestinal en la progresión de la enfermedad de Parkinson, realizando a través de una revisión bibliográfica, para proporcionar un nuevo enfoque terapéutico y preventivo de la enfermedad.

## MÉTODOS

Esta investigación se basó en la revisión bibliográfica de las bases de datos de Pubmed, Scopus, Redalyc, Elsevier y Uptodate, de artículos publicados en el intervalo de los últimos 5 años. Para la búsqueda de artículos fueron usadas las palabras clave: Parkinson, microbiota intestinal, incidencia, prevalencia y características clínicas.

En la primera búsqueda fueron encontrados alrededor de 225 artículos, los cuales fueron seleccionados acorde a la temática. Además, para la realización del presente estudio fueron únicamente seleccionados: revisiones sistemáticas, artículos originales, casos clínicos, estudios experimentales y cuasi experimentales.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La microbiota intestinal: definición, funciones y su relación con la salud humana

La microbiota es parte funcional del organismo humano. Esta contribuye tanto al microbioma como a las funciones fisiológicas: nutrición, inmunidad y desarrollo somático <sup>(7)</sup>.

### Funciones de la microbiota

La microbiota intestinal realiza su función a nivel metabólico, estructural, protector y neurológico. Revisémoslo detenidamente.

- Metabólico: esto se da a partir de las fibras dietéticas en los humanos el índice glucémico (IG) digiere alrededor de un 85 % de carbohidratos, 66-95 % proteína y grasas totales. La microbiota intestinal en el colon elimina un 10-30 % de energía y el resto se excreta como heces <sup>(8)</sup>.
- Estructural: se refiere a su papel en el mantenimiento de la integridad y estabilidad del sistema biológico gastrointestinal <sup>(8)</sup>.

c. Neurológico: hace referencia al eje intestino-cerebro (GBA), para describir la comunicación de doble vía que existe entre el intestino y el cerebro. El intestino se conecta con el cerebro a través del sistema nervioso entérico, lo que implica un flujo de salida paralelo del parasimpático y simpático <sup>(8)</sup>.

### **El eje intestino-cerebro: la comunicación entre el intestino y el cerebro y su implicación en la enfermedad de Parkinson**

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por la presencia de placas cerebrales y depósitos extracelulares de amiloide beta. La red neuronal que controla las funciones gastrointestinales está formada por diferentes sistemas, incluyendo los nervios intrínsecos y extrínsecos, y se organiza en cuatro niveles jerárquicos <sup>(9)</sup>.

Además, la microbiota intestinal, incluyendo los organismos comensales y patógenos, también juega un papel fundamental en la regulación del eje cerebro-intestino y se ha demostrado que puede afectar la modulación de las funciones gastrointestinales a través de diferentes mecanismos. Por tanto, la disfunción del eje cerebro-intestino-microbiota se ha implicado en diversos trastornos de salud, incluyendo la depresión, la ansiedad, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad inflamatoria intestinal, así como en trastornos del neurodesarrollo <sup>(9)</sup>.

### **La disbiosis intestinal en la enfermedad de Parkinson: cambios en la composición de la microbiota y su relación con la patogénesis de la enfermedad.**

La microbiota desempeña un papel fundamental en la homeostasis a nivel del sistema nervioso, a través de la comunicación bidireccional del eje MIC. La disbiosis intestinal puede desencadenar una serie de vías inflamatorias que se caracterizan por la permeabilidad intestinal, metabolitos y toxinas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, pudiendo atribuir un origen bacteriano a estas enfermedades <sup>(10)</sup>.

Así mismo, se ha descubierto recientemente que las bacterias presentes en el intestino pueden tener un impacto en la fisiología y la inflamación del sistema nervioso central, mediante la red de comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal, que involucra conexiones como el nervio vago, el sistema

inmunitario y los metabolitos, y los productos bacterianos. Cuando se produce la disbiosis se altera la homeostasis, por lo que estos sistemas se desregulan, asociándose a la neuroinflamación <sup>(11)</sup>. Se sugiere que la enfermedad de Parkinson tiene su origen en el intestino y luego se extiende al cerebro. Esto se realiza basándose en diversas observaciones, entre ellas el aumento de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso entérico y en el apéndice, que tiene relación con algunas infecciones y el transporte retrógrado a través del nervio vago <sup>(12)</sup>.

La presencia de la proteína  $\alpha$ -sinucleína es fundamental en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Según la hipótesis de Braak, esta proteína se origina en el intestino y se extiende al sistema nervioso central a través del nervio vago. Así mismo, se ha descubierto que la expresión anormal de  $\alpha$ -sinucleína también se presenta en casos de enfermedad inflamatoria intestinal <sup>(13)</sup>.

Además, se ha establecido una conexión entre la enfermedad de Parkinson y el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, que se puede medir mediante un test de aliento. Se ha observado una mayor incidencia de este crecimiento excesivo en pacientes con Parkinson <sup>(14)</sup>.

Actualmente, sabemos que existen dos posibles mecanismos patogénicos en el intestino relacionados con la enfermedad de Parkinson y la microbiota intestinal. En primer lugar, es posible que la disminución de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta y el aumento de *Akkermansia*, que degrada mucina, aumenten la permeabilidad intestinal, lo que podría exponer el plexo neural intestinal a toxinas, entre ellas pesticidas y lipopolisacáridos <sup>(15)</sup>.

La disminución de la proteína de unión a Lipopolisacáridos (LPS) en suero en la enfermedad de Parkinson indica un aumento de la permeabilidad intestinal. Además, la disminución de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta también puede empeorar la inflamación en el sistema nervioso central <sup>(15)</sup>.

En base a un estudio neurotoxicológico se evaluó para la enfermedad de Parkinson un modelo de neurotoxina inducido por la rotenona, gracias al cual se puede observar clínicamente la disfunción gastrointestinal, reproduciéndola en ratones. Como resultado histológico se evidenció engrosamiento

de la mucosa y una hiperplasia en las células caliciformes, que puede ser dada por una respuesta de tipo adaptativa a la toxina o por los cambios que se dan en la microbiota gastrointestinal<sup>(16)</sup>.

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

La enfermedad de Parkinson se distingue por la presencia de  $\alpha$ -sinucleinopatía que impacta todos los niveles del eje cerebro-intestinal, incluyendo los sistemas nerviosos central, autónomo y entérico. La alteración del eje puede estar relacionada con la aparición de síntomas gastrointestinales que suelen aparecer antes de los síntomas motores, y también con el desarrollo de la propia enfermedad. Esto sugiere que la patología se extiende desde el intestino hacia el cerebro<sup>(17)</sup>.

La proteína  $\alpha$ -sinucleína se acumula en las neuronas, tanto del cerebro como del sistema nervioso entérico (SNE). Se ha propuesto que la propagación de la enfermedad de Parkinson puede ser causada por el tracto gastrointestinal, ya que las inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína pueden aparecer primero en el SNE y luego transmitirse al sistema nervioso central a través de los nervios glosofaríngeo o vagal<sup>(18)</sup>.

La microbiota en el cuerpo humano puede influir en la aparición y progresión de la enfermedad de Parkinson, al afectar la proteína  $\alpha$ -sinucleína. Un estudio realizado por Cirstea<sup>(18)</sup> encontró que los pacientes con la enfermedad de Parkinson tenían una mayor actividad de proteólisis en la microbiota intestinal, lo que les permitía obtener energía de manera diferente a los individuos saludables que utilizan la fermentación de carbohidratos.

Las principales vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro son el nervio vago, los metabolitos del triptófano y los productos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta. La microbiota del intestino tiene la capacidad de influir en la función cerebral, al regular la neurotransmisión de serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato y GABA<sup>(19)</sup>.

El aumento de la proteólisis en la microbiota intestinal de pacientes con la enfermedad de Parkinson se asocia con la producción de p-cresol en el plasma, según el estudio de Cirstea. Este

metabolito está relacionado con la degradación de mucinas por la bacteria *Akkermansia*, lo que sugiere que los pacientes con Parkinson tienen una mayor permeabilidad intestinal<sup>(20)</sup>.

Se ha planteado la posibilidad de que la bacteria *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) pueda tener un impacto en el desarrollo clínico de la Enfermedad de Parkinson al activar las microglías a través de la difusión de citoquinas o leucocitos proinflamatorios y a través de la barrera hemato-encefálica. También se ha sugerido que la *H. pylori* podría producir sustancias neurotóxicas<sup>(21)</sup>.

Aunque la microbiota puede influir en el desarrollo de la microglía, es posible que haya otros procesos que afecten la enfermedad de Parkinson y que aún no se han identificado. Entre ellos se encuentra la posible influencia de la microbiota en la autofagia, un proceso celular de reciclaje que está relacionado genéticamente con el riesgo de padecer Parkinson, y que cuando se ve alterado puede llevar a una eliminación insuficiente de los  $\alpha$ -sinucleína. Estas inclusiones pueden ser eliminadas por las bacterias intestinales, que modulan la función del proteosoma<sup>(22)</sup>.

La capacidad de la microbiota para influir en las funciones celulares críticas, como la autofagia y el proteosoma, sugiere que no sólo pueden afectar a las sinucleinopatías, sino también a otros trastornos amiloides<sup>(22)</sup>, en la figura 1 se resume esta sección.

### **Estudios clínicos sobre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson: hallazgos y limitaciones**

Algunos estudios han encontrado asociaciones entre cambios en la composición de la microbiota y la aparición o progresión de la enfermedad de Parkinson, aunque los hallazgos son aún preliminares y se necesitan más investigaciones para confirmar estos resultados<sup>(23)</sup>.

Un estudio publicado en la revista Cell, en 2019, examinó los efectos de las bacterias intestinales en la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína; una proteína que se encuentra en el cerebro y que se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson. Los investigadores descubrieron que ciertas bacterias intestinales producen ácidos biliares secundarios que pueden desencadenar la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro<sup>(23)</sup>. Específicamente, estas bacterias producen una enzima llamada  $\beta$ -glucuronidasa, que descompone los ácidos biliares primarios en ácidos

biliares secundarios, lo que a su vez desencadena la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en las células del cerebro.

Otro estudio publicado en la revista *Movement Disorders* en 2020, se centró en examinar las diferencias en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson y en personas sanas. Los investigadores encontraron que ciertas especies de bacterias intestinales estaban disminuidas en pacientes con enfermedad de Parkinson, incluyendo especies de los géneros *Faecalibacterium* y *Prevotella*. Además, descubrieron que la disminución de estas especies se asociaba con una mayor gravedad de los síntomas motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esto sugiere que la composición de la microbiota intestinal puede estar relacionada con la gravedad de la enfermedad de Parkinson y puede ser un factor importante a considerar en el tratamiento de la enfermedad <sup>(24)</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios que han examinado la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson son observacionales, lo que significa que no pueden probar una relación causal. Además, muchos de estos estudios son pequeños y tienen limitaciones metodológicas que pueden influir en los resultados <sup>(25)</sup>.

Por lo tanto, aunque los estudios preliminares sugieren una posible relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos. En última instancia, esto podría llevar a nuevos enfoques terapéuticos <sup>(26)</sup>.

### **Biomarcadores que predicen la enfermedad de Parkinson**

Aunque no existe un biomarcador definitivo para la enfermedad de Parkinson, se han descrito algunos de ellos <sup>(27)</sup>.

- $\alpha$ -sinucleína: esta proteína se encuentra en grandes cantidades en las neuronas dopaminérgicas y su acumulación en el cerebro está asociada con la enfermedad de Parkinson. Se están investigando diferentes métodos para medir los niveles de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo para su uso como biomarcador <sup>(28)</sup>.
- Proteína tau: esta proteína está presente en las células nerviosas y su acumulación está

asociada con la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas. No se conoce completamente su relevancia, pero se están investigando diferentes métodos para medir los niveles de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo para su uso como biomarcador <sup>(29)</sup>.

- Marcadores inflamatorios: se ha demostrado que la inflamación crónica está involucrada en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Algunos marcadores inflamatorios son: proteína C reactiva y las citosinas <sup>(30)</sup>.
- Imágenes cerebrales: las imágenes de resonancia magnética (IRM) y de tomografía por emisión de positrones (PET), que detectan la disminución de la actividad dopaminérgica en ciertas regiones del cerebro <sup>(30)</sup>.
- Marcadores genéticos: trata de investigar las mutaciones en los genes LRRK2 y GBA <sup>(31)</sup>.

### **Patógenos específicos como posibles factores desencadenantes: *Helicobacter pylori* y *Mycobacterium paratuberculosis***

*Helicobacter pylori* (HP) puede tener un papel potencial en la enfermedad de Parkinson (EP), tanto en su patogenia como en el desarrollo de la fluctuación de los síntomas motores <sup>(32)</sup>. Los estudios han encontrado una asociación entre la presencia de úlceras gástricas relacionadas con la infección por HP y la enfermedad de Parkinson. Además, se ha demostrado que la erradicación de la infección por HP mejora los síntomas de la EP y se recomienda en pacientes con EP tratados con dopa, para mejorar la biodisponibilidad del fármaco y reducir la fluctuación motora. Sin embargo, el papel de la infección por HP en la patogenia de la EP sigue siendo controvertido y se necesita más investigación <sup>(33)</sup>.

Además se sugiere que existe una asociación entre la presencia de *Helicobacter suis* y la mortalidad por enfermedad de Parkinson en ganaderos. Por otro lado, se ha encontrado una mayor frecuencia de *Helicobacter suis* en pacientes con parkinsonismo idiopático, en comparación con pacientes de control <sup>(34,35)</sup>.

Una posible asociación entre la *Mycobacterium avium* ss. *paratuberculosis* (MAP) y la enfermedad de Parkinson (EP). Se ha encontrado que los polimorfismos genéticos relacionados con la susceptibilidad a la infección por micobacterias están asociados tanto con la EP como con la susceptibilidad a la infección por MAP <sup>(36)</sup>.

Los defectos genéticos asociados con la EP permiten una infección persistente con MAP, que es el factor desencadenante de la agregación  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn). Además, la concentración de hierro en la sustancia negra en sujetos con EP podría deberse al hierro secuestrado en los esferoplastos de los MAP<sup>(37)</sup>.

La rifampicina antimicobacteriana tiene una función protectora en la EP. Se han encontrado proteínas de choque térmico micobacterianas en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con EP y la vacunación con BCG preserva parcialmente la integridad de la sustancia negra en un modelo animal de EP<sup>(38)</sup>.

### **Papel de la infección viral o las neurotoxinas**

La disfunción de la barrera intestinal y la invasión de sustancias neuroactivas podrían estar relacionadas con la aparición de la enfermedad de Parkinson. Esto incluye factores ambientales como herbicidas, pesticidas y contaminación por metales, así como la invasión viral<sup>(39,40)</sup>.

Además, la desregulación del eje cerebro-intestino-microbiota puede promover la invasión de virus neurotrópicos, patógenos no convencionales con propiedades similares a las de los priones o neurotoxinas lentas<sup>(41,42)</sup>.

Se han realizado estudios en modelos animales que sugieren que algunas toxinas ambientales, como el plaguicida rotenona, pueden inducir la liberación de  $\alpha$ -syn por parte de las neuronas entéricas. Además, se ha demostrado que el virus de la influenza y el virus de la hepatitis C pueden invadir el SNC y desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad de Parkinson<sup>(43)</sup>.

### **Perspectivas futuras: la microbiota intestinal como objetivo terapéutico en la enfermedad de Parkinson**

Algunos estudios han evidenciado que la función cerebral puede ser regulada mediante el consumo de probióticos en la dieta. El consumo diario de alimentos fermentados, como el yogur, puede tener efectos positivos en la forma en que el cerebro responde al estrés ambiental. La ingesta regular de productos que contienen *S. thermophilus*, *B. animalis*, *L. bulgaricus* y *Lactococcus lactis* ha demostrado mejorar las respuestas de las regiones cerebrales encargadas de controlar las sensaciones y emociones. En pacientes con Enfermedad de

Parkinson, el consumo de leche fermentada con *Lactobacillus casei* mejoró la consistencia de las heces fecales y la función intestinal, pero no mostró mejoría en la función neurológica<sup>(44)</sup>.

La *Prevotella* es un microorganismo comensal que habita en el colon y forma parte de uno de los enterotipos del microbioma intestinal. Esta bacteria tiene la capacidad de descomponer una variedad de polisacáridos y glicoproteínas vegetales presentes en la mucosa intestinal y también interactúa con el sistema inmunitario. Se ha descubierto que este enterotipo está asociado con niveles elevados de ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen una función neuroactiva promotora de la salud, así como con una alta capacidad para producir tiamina y folato. A partir de estos hallazgos se ha propuesto que la disminución de *Prevotella* puede estar relacionada con la disminución de estos nutrientes en pacientes con Enfermedad de Parkinson, y que la suplementación con estos nutrientes y ácidos grasos de cadena corta puede tener efectos terapéuticos en estos pacientes<sup>(44)</sup>.

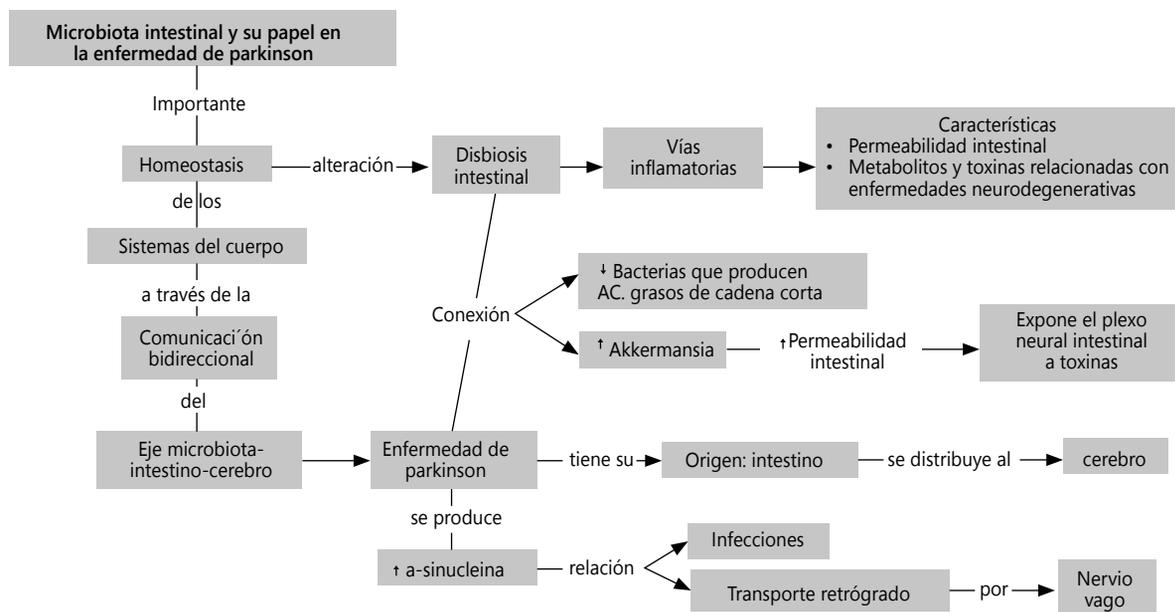
Aunque hay pruebas que sugieren una conexión entre la microbiota y el sistema nervioso central, todavía no se ha determinado su función en la aparición de algunas de las enfermedades neurológicas más comunes. La respuesta a muchas de estas preguntas se obtendrá a través de ensayos clínicos que analicen este aspecto<sup>(45)</sup>.

## **DISCUSIÓN**

El cuerpo humano posee la microbiota, la cual cumple diferentes funciones y está involucrada en tres niveles: metabólico enfocado en las dietas, estructural protector y el neurológico involucrado en el eje intestino-cerebro

La relación entre la microbiota intestinal y el eje intestino cerebro tiene tres mecanismos: aumento del  $\alpha$ -sinucleína y disminución de ácidos grasos de cadena corta por disminución de bacterias y disminución de la *Akkermansia*, lo que aumenta la permeabilidad intestinal exponiendo el plexo entérico a las toxinas

Por flujo retrógrado de la  $\alpha$ -sinucleína a través del nervio vago llega al SNC, lo que causa su acumulación y posterior daño neuronal. Otra molécula involucrada es la acumulación de amiloide-beta, las cuáles pueden utilizarse como biomarcadores.



**Figura 1.** Mecanismos de acción de la microbiota intestinal en la enfermedad de Parkinson: inflamación, metabolitos microbianos y otras posibles vías de interacción

Shahnawaz, plantea que la enfermedad de Parkinson es una afección al cerebro y causa la pérdida de células nerviosas productoras de dopamina en la sustancia negra. La dopamina es un neurotransmisor importante que ayuda a controlar el movimiento del cuerpo y una deficiencia en su producción puede desencadenar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Si bien se ha identificado una posible relación entre ciertos microorganismos y la enfermedad de Parkinson, esta conexión aún es una hipótesis preliminar que requiere más investigación. Además, aunque no hay cura para la enfermedad de Parkinson, hay tratamientos disponibles para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes <sup>(46)</sup>.

Chesselet y colaboradores sugieren que la microbiota intestinal podría tener un papel importante en la disfunción motora observada en ratones con sobreexpresión de  $\alpha$ -sinucleína. El estudio muestra que los ratones con microbiota compleja presentan déficits significativos en la función motora fina y gruesa, así como en la motilidad intestinal, mientras que los ratones libres de gérmenes presentan una mejora en su rendimiento en las pruebas de función motora. Estos hallazgos son importantes ya que pueden abrir nuevas vías terapéuticas para tratar la enfermedad de Parkinson, enfocándose en la modulación de la microbiota intestinal. Además, los resultados sugieren que la interacción entre el

genoma y la microbiota intestinal podría jugar un papel importante en la salud y la enfermedad. En general, el estudio aporta nuevos conocimientos en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson y puede ser útil en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para tratar esta enfermedad <sup>(47)</sup>.

Por su parte Xin Fang plantea una posible relación entre la disminución de la bacteria intestinal *Akkermansia muciniphila* y la enfermedad de Parkinson (EP). Esto se sugiere porque estudios en modelos animales han demostrado que la suplementación con *A. muciniphila* puede reducir la inflamación, proteger contra la neurodegeneración y mejorar la función motora <sup>(48)</sup>.

Además, se ha observado que los pacientes con EP tienen niveles más bajos de *A. muciniphila* en comparación con individuos sanos. También se ha encontrado que la suplementación con prebióticos, que aumentan la población de *A. muciniphila* en el intestino, puede mejorar los síntomas de la EP en pacientes <sup>(49)</sup>.

De otra parte, Gómez-Chavarín plantea que la exposición de ratas gestantes y sus crías a diferentes dosis de rotenona (ROT) durante 51 días tiene efectos significativos sobre el número de neuronas IR-TH en la sustancia negra y la coordinación motora en las crías. El número de neuronas IR-TH disminuyó en las ratas gestantes tratadas con ROT, y este

efecto se transmitió a sus crías, tanto in útero como durante la lactancia, siendo más pronunciado en las crías expuestas directamente. Además, las crías expuestas a 1 mg/kg de ROT presentaron una mayor dificultad para ejecutar la prueba de coordinación motora. Los resultados sugieren que la exposición a ROT durante la gestación y la lactancia puede tener efectos duraderos en el desarrollo neuronal y motor de las crías. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este es un estudio realizado en ratas y que se necesitan más investigaciones para comprender mejor los posibles efectos de la exposición a ROT en los humanos <sup>(50)</sup>.

## CONCLUSIONES

Podemos observar que la disbiosis intestinal puede tener un gran impacto en la enfermedad de Parkinson. De hecho, se ha establecido una conexión entre la enfermedad de Parkinson y el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, así como la disminución de bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta y el aumento de *Akkermansia*. La disminución de la proteína de unión a LPS en suero en la enfermedad de Parkinson indica un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que podría exponer el plexo neural intestinal a toxinas.

Además, se ha planteado la posibilidad de que ciertas bacterias intestinales, como *H. pylori*, puedan tener un impacto en el desarrollo de la enfermedad a través de la activación de microglías y la producción de sustancias neurotóxicas. La capacidad de la microbiota para influir en procesos celulares críticos sugiere que puede afectar no solo a la Enfermedad de Parkinson, sino también a otros trastornos amiloides.

Con respecto a las perspectivas a futuro, se ha encontrado evidencia de que el consumo de probióticos y la presencia de ciertas bacterias en el microbioma intestinal pueden tener efectos positivos en la función cerebral y en la prevención de enfermedades neurológicas. Sin embargo, aún se necesitan más investigaciones para comprender mejor la conexión entre la microbiota y el sistema nervioso central, y su impacto en la salud humana.

## REFERENCIAS

1. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol (París)* [Internet]. 2016 Ene (Consultado 2023 Abr 9); 172(1): 14-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>
2. Marín D, Carmona V, Ibarra M, Gámez CM. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* [Internet]. 2018 Mar (Consultado 2023 Abr 9); 50(1): 79-92. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
3. Marín M, Carmona VH, Ibarra QM, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* [Internet]. 2018 Mar (Consultado 2023 Abr 6); 50(1): 79-92. Disponible en: <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
4. Álvarez J, Fernández J, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2021 Ago (Consultado 2023 Abr 9); 44(7):519-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>
5. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 (Consultado 2023 Abr 9); 68 (03):111-117. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
6. Álvarez J, Fernández J, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez J, Saenz M, Sanz Y. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet], 2021 (Consultado 2023 Abr 9); 44(7): 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
7. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbios intestinales y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 (Consultado 2023 Abr 9); 44(7): 519-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570521000583>
8. Adak A, Khan MR. Una visión de la microbiota intestinal y sus funcionalidades. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 (Consultado 2023 Abr 9); 76(3): 473-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317530/>
9. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Oct 7 (Consultado 2023 Abr 9); 21(37): 10609-20 Disponible en: <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i37.10609>
10. Zavaleta A, Jacobo S, Zavaleta-Gavidia V. Microbiota intestinal y las enfermedades neurodegenerativas. *Norte Médico* [Internet]. 2022 (Consultado 2023 Abr 8);1(2). Disponible en: <http://190.116.36.87/index.php/nortemedico/article/view/111>
11. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 Dic 10 (Consultado 2023 Abr 8); 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758428/>
12. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología* [Internet]. 2022 Jul (Consultado 2023 Abr 9); 37(6):492-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300829>
13. Li Y, Chen Y, Jiang L, Zhang J, Tong X, Chen D, et al. Intestinal Inflammation and Parkinson's Disease. *Aging and disease* [Internet]. 2021 (Consultado 2023 Abr 8);12(8):2052. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881085/>
14. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología* [Internet]. 2022 Jul (Consultado 2023 Abr 9); 37(6):492-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300829>

15. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Annals of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2021 (Consultado 2023 Abr 8); 77(Suppl. 2): 28–35. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/518147#>
16. Johnson ME, Stringer A, Bobrovskaya L. Rotenone induces gastrointestinal pathology and microbiota alterations in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* [Internet]. 2018 Mar (Consultado 2023 Abr 8); 65:174–85. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/S0161813X18300548?via%3Dihub>
17. Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2015 (Consultado 2023 Abr 9); 21(37):10609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588083/>
18. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research* [Internet]. 2021 Oct (Consultado 2023 Abr 9); 172: 105840. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821004242?via%3Dihub>
19. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research* [Internet]. 2021 Oct (Consultado 2023 Abr 9); 172: 105840. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821004242?via%3Dihub>
20. González I. El origen de la enfermedad de Parkinson podría estar presente en el aparato digestivo. *Minerva.usc* [Internet]. 2021 (Consultado 2023 Abr 9); Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/27793>
21. Mederos L, Martínez W, Guach D. Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2018 Feb (Consultado 2023 Abr 8); 17(1): 48-57. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2018000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000100007&lng=es)
22. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* [Internet]. 2016 Dic (Consultado 2023 Abr 9); 167(6): 1469-1480.e12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718049/>
23. Kuai XY, Yao XH, Xu LJ, Zhou YQ, Zhang LP, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact*. [Internet]. 2021 May (Consultado 2023 Abr 9) 13;20(1):98. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01589-0>
24. Miquel-Rio L, Alarcón-Arís D, Torres-López M, Cópola-Segovia V, Pavia-Collado R, Paz V, et al. Human  $\alpha$ -synuclein overexpression in mouse serotonin neurons triggers a depressive-like phenotype. Rescue by oligonucleotide therapy. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb (Consultado 2023 Abr 8) 24;12(1):79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35210396/>
25. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola M. Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diversas enfermedades neurológicas. *Neurología (Barc., Ed. impr.)* [Internet]. 37(6): 492-498, Ago (Consultado 2023 Abr 8). 2022. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-206004>
26. Konjevod M, Nikolac M, Sáiz J, Svob D, Barbas C, Rojo D. Análisis metabólico del eje microbiota-intestino-cerebro en enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2021 Feb 5 (Consultado 2023 Abr 9); 194: 113681. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113681>
27. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 May (Consultado 2023 Abr 9); 20(5): 385-397. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
28. Milà-Alomà M, Shekari M, Salvadó G, Gispert JD, Arenaza-Urquijo EM, Operto G, Falcon C, et al. ALFA study. Cognitively unimpaired individuals with a low burden of A $\beta$  pathology have a distinct CSF biomarker profile. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2021 Jul 27 (Consultado 2023 Abr 8);13(1): 134. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00863-y>
29. Toledano A, Álvarez MI, López-Rodríguez AB, Toledano-Díaz A, Fernández-Verdecia CI. ¿Existe la enfermedad de Alzheimer en todos los primates? Patología Alzheimer en primates no humanos y sus implicaciones fisiopatológicas (II). *Neurología* [Internet]. 2014 Feb (Consultado 2023 Abr 8); 29(1): 42-55. Spanish. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.05.004>
30. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res* [Internet]. 2017 Jan (Consultado 2023 Abr 8); 39(1): 73-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1251711>
31. Franco R, Rivas-Santisteban R, Navarro G, Pinna A, Reyes-Resina I. Genes Implicated in Familial Parkinson's Disease Provide a Dual Picture of Nigral Dopaminergic Neurodegeneration with Mitochondria Taking Center Stage [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr (Consultado 2023 Abr 8) 28;22(9): 4643. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijms22094643>
32. Nielsen HH, Qiu J, Friis S, Wermuth L, Ritz B. Tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori* y riesgo de enfermedad de Parkinson en Dinamarca. *Eur J Neurol* [Internet]. 2012 (Consultado 2023 Abr 8); 19 :864–869. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03643.x>
33. Blaecher C, Smet A, Flahou B, Pasmans F, Ducatelle R, Taylor D, et al. Frecuencia significativamente mayor de *Helicobacter suis* en pacientes con parkinsonismo idiopático que en pacientes control. *Alimento Pharmacol Ther* [Internet]. 2013 (Consultado 2023 Abr 8); 38: 1347–1353. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.12520>
34. Bialecka M, Kurzawski M, Klodowska-Duda G, Opala G, Juzwiak S, Kurzawski G, et al. CARD15 variantes en pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. *Neurosci Res* [Internet]. 2007 (Consultado 2023 Abr 8); 57: 473–476. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.11.012>
35. Dow M. paratuberculosis y la enfermedad de Parkinson-es este un desencadenante. *Hipótesis Med* [Internet]. 2014 (Consultado 2023 Abr 8); 83: 709–712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.09.025>
36. Bi W, Zhu L, Jing X, Liang Y, Tao E. Rifampicina y enfermedad de Parkinson. *Neurol Sci* [Internet]. 2013 (Consultado 2023 Abr 8); 34: 137–141. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-012-1156-0>
37. Winklhofer KF. Parkin y control de calidad mitocondrial: hacia el montaje del rompecabezas. *Tendencias Cell Biol* [Internet]. 2014 (Consultado 2023 Abr 8); 24: 332–341. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.01.001>

38. Yong J, Lacan G, Dang H, Hsieh T, Middleton B, Wasserfall C, et al. BCG vaccine-induced neuroprotection in a mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One* [Internet]. 2011 (Consultado 2023 Abr 8); 6: e16610. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016610>
39. Drolet RE, Cannon JR, Montero L, Greenamyre JT. La exposición crónica a rotenona reproduce la neuropatología gastrointestinal de la enfermedad de Parkinson. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2009 (Consultado 2023 Abr 8); 36: 96–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.06.017>
40. Sanval J, Chakraborty DP, Sarkar B, Banerjee TK, Mukherjee SC, Ray BC, et al. Factores de riesgo ambientales y familiares de la enfermedad de Parkinson: estudio de casos y controles. *Puede J Neurol Sci* [Internet]. 2010 (Consultado 2023 Abr 8); 37: 637–642. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/s0317167100010829>
41. Wu WY, Kang KH, Chen SL, Chiu SY, Yen AM, Fann JC, et al. Infección por el virus de la hepatitis C: un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson. *J hepatitis viral* [Internet]. 2015 (Consultado 2023 Abr 8); 22: 784–791. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvh.12392>
42. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Enfermedad de Parkinson: una hipótesis de doble impacto. *Neuropathol Appl Neurobiol* [Internet]. 2007 (Consultado 2023 Abr 8); 33: 599–614. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
43. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, et al. El virus de la influenza H5N1 altamente patógeno puede ingresar al sistema nervioso central e inducir neuroinflamación y neurodegeneración. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2009 (Consultado 2023 Abr 8); 106: 14063–14068. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0900096106>
44. Almaguer L, Martínez W, Guach D. Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2018 Feb (Consultado 2023 Abr 9); 17(1): 48–57. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2018000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000100007&lng=es)
45. Gómez-Eguílaz M, Ramón-Traperero JL, Pérez-Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 (Consultado 2023 Abr 9); 68 (03):111-117. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.6803.2018223>
46. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, Mendez N, Rabadia P, Liu X, et al. Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature* [Internet]. 2020 Feb (Consultado 2023 Abr 9); 578(7794):273-277. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1984-7>
47. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* [Internet]. 2016 Dic (Consultado 2023 Abr 9); 167(6): 1469-1480.e12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5718049/>
48. Colmillo X, Li FJ, Hong DJ. Papel potencial de *Akkermansia muciniphila* en la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas/autoinmunes. *Curr Med Sci* [Internet]. 2021 Dic (Consultado 2023 Abr 9); 41(6): 1172-1177. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2464-5>
49. Nishiwaki H, Ito M, Ishida T, Hamaguchi T, Maeda T, Kashihara K, et al. Metaanálisis de la disbiosis intestinal en la enfermedad de Parkinson Enfermedad. *Trastorno de movimiento* [Internet]. 2020 Sep (Consultado 2023 Abr 9); 35(9): 1626-1635. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.28119>
50. Gómez-Chavarrín M, Díaz-Pérez R, Morales-Espinoza R, Fernández-Ruiz J, Roldán-Roldán G, Torner C. Efecto de la exposición al pesticida rotenona sobre el desarrollo del sistema dopaminérgico nigro-estriatal en ratas. *Salud Ment* [Internet]. 2013 Feb (Consultado 2023 Abr 9); 36(1): 1-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252013000100001&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252013000100001&lng=es)

## ANEXOS

### Prisma de elección de artículos

