

## DISBIOSIS INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA CLÍNICA GASTROINTESTINAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

### Intestinal dysbiosis and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with Parkinson's disease. Systematic review of the literature

### Disbiose intestinal e sua relação com sintomas gastrointestinais em pacientes com doença de Parkinson. Revisão sistemática da literatura

Kerly Nicole Medina Toledo \*, <https://orcid.org/0009-0004-2956-3859>

Fátima Daniela Tingo Ortiz, <https://orcid.org/0009-0001-7085-7005>

Lizeth Karolina Valdiviezo Ramos, <https://orcid.org/0009-0002-6576-3837>

Cecilia Alejandra García Ríos, <https://orcid.org/0000-0001-5179-0303>

Zully Mayra Romero Orellana, <https://orcid.org/0009-0000-6323-7548>

Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador

\*Autor para correspondencia. email [mednicole129@gmail.com](mailto:mednicole129@gmail.com)

**Para citar este artículo:** Medina Toledo, K. N., Tingo Ortiz, F. D., Valdiviezo Ramos, L. K., García Ríos, C. A. y Romero Orellana, Z. M. (2025). Disbiosis intestinal y su relación con la clínica gastrointestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson. Revisión sistemática de la literatura. *Maestro y Sociedad*, 22(2), 1474-1482. <https://maestroysociedad.uo.edu.cu>

## RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) presenta síntomas gastrointestinales (GI) no motores que afectan la calidad de vida. Se ha propuesto que la disbiosis intestinal contribuye a estas manifestaciones mediante el eje intestino-cerebro. Materiales y métodos. Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA 2020. Se incluyeron estudios clínicos originales en humanos con EP (2021–2025) de seis bases de datos. La calidad metodológica se evaluó con Newcastle–Ottawa y AMSTAR 2. Resultados. Se identificaron 86 registros y se incluyeron 10 estudios observacionales. Se observó una reducción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y un aumento de taxones proinflamatorios. Estos cambios se asociaron con mayor severidad de síntomas GI, especialmente estreñimiento. Discusión: La implicación del eje intestino-cerebro en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson ha sido documentada, particularmente en personas que presentan síntomas gastrointestinales como dispepsia y dismotilidad intestinal. Esta asociación se refleja en el vínculo consistente entre la disbiosis intestinal y las alteraciones digestivas observadas, lo que destaca el papel del sistema gastrointestinal en la expresión clínica de la enfermedad. Conclusiones. La disbiosis intestinal se relacionó con síntomas GI en EP. Se recomiendan estudios multicéntricos y ensayos de intervención para validar hallazgos y explorar estrategias terapéuticas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, eje cerebro-intestino, microbioma gastrointestinal.

## ABSTRACT

Introduction. Parkinson's disease (PD) presents non-motor gastrointestinal (GI) symptoms that affect quality of life. Gut dysbiosis has been proposed to contribute to these manifestations via the gut-brain axis. Materials and methods. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. Original clinical studies in humans with PD (2021–2025) from six databases were included. Methodological quality was assessed using the Newcastle–Ottawa and AMSTAR 2 algorithms. Results. Eighty-six records were identified and 10 observational studies were included. A reduction in short-chain fatty acid-producing bacteria and an increase in proinflammatory taxa were observed. These changes were associated with greater severity of GI symptoms, especially constipation. Discussion: The involvement of the gut-brain axis in the pathophysiology of Parkinson's disease has been documented, particularly in individuals presenting with gastrointestinal symptoms such as dyspepsia and intestinal dysmotility. This association is reflected in the consistent link between intestinal dysbiosis and the observed digestive disorders, highlighting the role of the gastrointestinal system in the clinical expression of the disease. Conclusions. Intestinal dysbiosis was associated with GI symptoms in PD. Multicenter studies and interventional trials are

recommended to validate findings and explore therapeutic strategies.

**Keywords:** Parkinson's disease, gut-brain axis, gastrointestinal microbiome.

## RESUMO

**Introdução.** A doença de Parkinson (DP) apresenta sintomas gastrointestinais (GI) não motores que afetam a qualidade de vida. A disbiose intestinal tem sido proposta como contribuinte para essas manifestações por meio do eixo intestino-cérebro. **Materiais e métodos.** Uma revisão sistemática foi conduzida seguindo as diretrizes PRISMA 2020. Estudos clínicos originais em humanos com DP (2021-2025) de seis bancos de dados foram incluídos. A qualidade metodológica foi avaliada usando os algoritmos Newcastle-Ottawa e AMSTAR 2. **Resultados.** Oitenta e seis registros foram identificados e 10 estudos observacionais foram incluídos. Uma redução nas bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e um aumento nos táxons pró-inflamatórios foram observados. Essas alterações foram associadas a maior gravidade dos sintomas GI, especialmente constipação. **Discussão:** O envolvimento do eixo intestino-cérebro na fisiopatologia da doença de Parkinson foi documentado, particularmente em indivíduos que apresentam sintomas gastrointestinais, como dispepsia e dismotilidade intestinal. Essa associação se reflete na ligação consistente entre a disbiose intestinal e os distúrbios digestivos observados, destacando o papel do sistema gastrointestinal na expressão clínica da doença. **Conclusões.** A disbiose intestinal foi associada a sintomas gastrointestinais na DP. Estudos multicêntricos e ensaios intervencionais são recomendados para validar os achados e explorar estratégias terapêuticas.

**Palavras-chave:** doença de Parkinson, eixo intestino-cérebro, microbioma gastrointestinal.

Recibido: 21/1/2025 Aprobado: 28/3/2025

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta predominantemente a personas mayores de 65 años (Palacios et al., 2023). Se caracteriza por alteraciones motoras como temblores, rigidez, inestabilidad postural y acinesia (Forero et al., 2024). Sin embargo, los pacientes presentan síntomas no motores, en particular disfunción gastrointestinal. Diversos estudios han vinculado la alteración del microbioma intestinal con la progresión de la EP mediante el eje intestino-cerebro (Lubomski et al., 2022).

Diversas investigaciones han documentado diferencias significativas en la microbiota de pacientes con EP en comparación con controles sanos. Se ha reportado un aumento de géneros mucinolíticos, productores de butirato y posibles patógenos como *Streptococcus lutetiensis* e *Intestinibacter*, así como una disminución de probióticos como *Lactobacillus* y *Streptococcus thermophilus*. También se ha descrito una reducción de géneros productores de AGCC, como *Faecalibacterium*, *Anaerostipes* y *Coprococcus*, relacionados con funciones antiinflamatorias y el mantenimiento de la barrera intestinal (Fu et al., 2022, Forero et al., 2024). Estas alteraciones podrían contribuir al desarrollo de síntomas neurológicos y gastrointestinales, y se han vinculado con disfunciones en rutas metabólicas relevantes, como la del ácido lipoico y la síntesis de neurotransmisores (Fu et al., 2022).

A pesar del aumento de estudios que exploran la relación entre disbiosis intestinal y enfermedad de Parkinson, la evidencia muestra una considerable heterogeneidad en la definición de síntomas gastrointestinales. Muchos hallazgos son fragmentados y no permiten establecer asociaciones consistentes entre perfiles microbianos específicos y manifestaciones clínicas. Esta variabilidad limita la comprensión fisiopatológica integral y dificulta el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la modulación del microbioma. Por ello, se requiere una revisión sistemática que sintetice críticamente los datos actuales y oriente futuras líneas de investigación clínica.

En este contexto, esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar críticamente la literatura científica que indaga la relación entre disbiosis intestinal y la sintomatología gastrointestinal en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se busca identificar asociaciones consistentes entre perfiles microbianos específicos y manifestaciones clínicas como estreñimiento, dispepsia, gastroparesia y dismotilidad intestinal. Esta síntesis de evidencia contribuirá a comprender mejor la fisiopatología digestiva de la EP y sentará las bases para intervenciones futuras dirigidas al microbioma.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño de estudio

Siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews

and Meta-Analyses), se llevó a cabo una revisión sistemática retrospectiva de tipo transversal e integrativo.

### **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron estudios publicados entre 2021 y 2025 en revistas indexadas de alto impacto, tales como Scopus, PubMed, Redalyc, Dialnet, ProQuest y Web of Science, en inglés o español, con texto completo disponible, que evaluaran la relación entre disbiosis intestinal y síntomas gastrointestinales en personas con enfermedad de Parkinson. Se consideraron diversos tipos de estudios originales, incluidos ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Se excluyeron estudios centrados en otras patologías neurológicas o gastrointestinales, investigaciones preclínicas, estudios in vitro o realizados en animales, aquellos que no incluyeran datos en humanos, trabajos sobre disbiosis y neuroinflamación en el contexto del Parkinson, y artículos que evaluaran terapias farmacológicas dirigidas a la disbiosis en pacientes con EP. También se excluyeron estudios con metodología insuficiente o alto riesgo de sesgo.

### **Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

La búsqueda bibliográfica se realizó en seis bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science (WoS), ProQuest, Redalyc y Dialnet. Se empleó una estrategia basada en la combinación de términos en inglés y español, utilizando descriptores libres como “dysbiosis”, “gut microbiota”, “gastrointestinal symptoms” y “Parkinson’s disease”, con operadores booleanos AND, OR y NOT.

Aunque no se registró el número total de registros recuperados por cada base, se realizó una preselección manual inicial por dos investigadoras, quienes revisaron los títulos y excluyeron aquellos irrelevantes. Solo se conservaron los registros potencialmente relacionados con la temática para su inclusión en la fase de identificación formal. El total de registros recuperados y el proceso de selección se resumen en la Figura 1.

### **Proceso de selección de estudios**

Dos revisoras independientes evaluaron inicialmente los títulos y resúmenes de las publicaciones recuperadas, comparándolos con los criterios de elegibilidad. Esta correspondió a la primera fase del proceso de selección en dos etapas. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Luego se accedió al texto completo de los estudios preseleccionados y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión de forma más detallada. Solo se incluyeron los estudios que superaron la evaluación metodológica.

### **Extracción de datos**

Dos revisoras realizaron de forma independiente la extracción de los datos en una matriz estructurada en Microsoft Excel. Se registraron el título del artículo, año de publicación, revista, tipo de estudio, resumen y enlace de acceso. Según la fase del proceso (cribado, elegibilidad e inclusión), se añadieron observaciones sobre el cumplimiento de los criterios de selección.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante dos herramientas: la escala Newcastle–Ottawa (NOS), para estudios observacionales, y AMSTAR 2, para revisiones sistemáticas y metaanálisis. La herramienta NOS se aplicó a los 10 estudios observacionales seleccionados. AMSTAR 2 fue utilizada para dos revisiones sistemáticas, que fueron excluidas por obtener una calificación de calidad críticamente baja. Todos los estudios fueron evaluados de forma independiente por dos revisoras.

### **Síntesis de resultados**

Dado que se trató de una revisión sistemática sin metaanálisis, se empleó una síntesis narrativa. Para ello, se elaboró una tabla que resume las principales características y hallazgos de cada estudio incluido.

### **Sesgo de publicación**

Esta revisión incluyó únicamente estudios observacionales (casos y cohortes) y no contempló un metaanálisis, por lo que no fue posible aplicar herramientas estadísticas para evaluar el sesgo de publicación.

### **Consideraciones éticas**

Esta revisión incluyó únicamente estudios observacionales (casos y cohortes) y no contempló un metaanálisis, por lo que no fue posible aplicar herramientas estadísticas para evaluar el sesgo de publicación.

## RESULTADOS

### Selección de los estudios

Se identificaron 86 registros. Tras eliminar 10 duplicados, se evaluaron 76 títulos y resúmenes. Se excluyeron 33 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Luego se revisaron 43 estudios a texto completo, de los cuales 31 fueron descartados por diseño inadecuado, falta de relación con los objetivos o deficiencias metodológicas. En total, 12 estudios fueron evaluados mediante herramientas de calidad: 10 observacionales (con Newcastle–Ottawa) y 2 revisiones sistemáticas (con AMSTAR 2). Solo los estudios observacionales fueron incluidos en la síntesis final.

El proceso de selección de estudios se resume en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

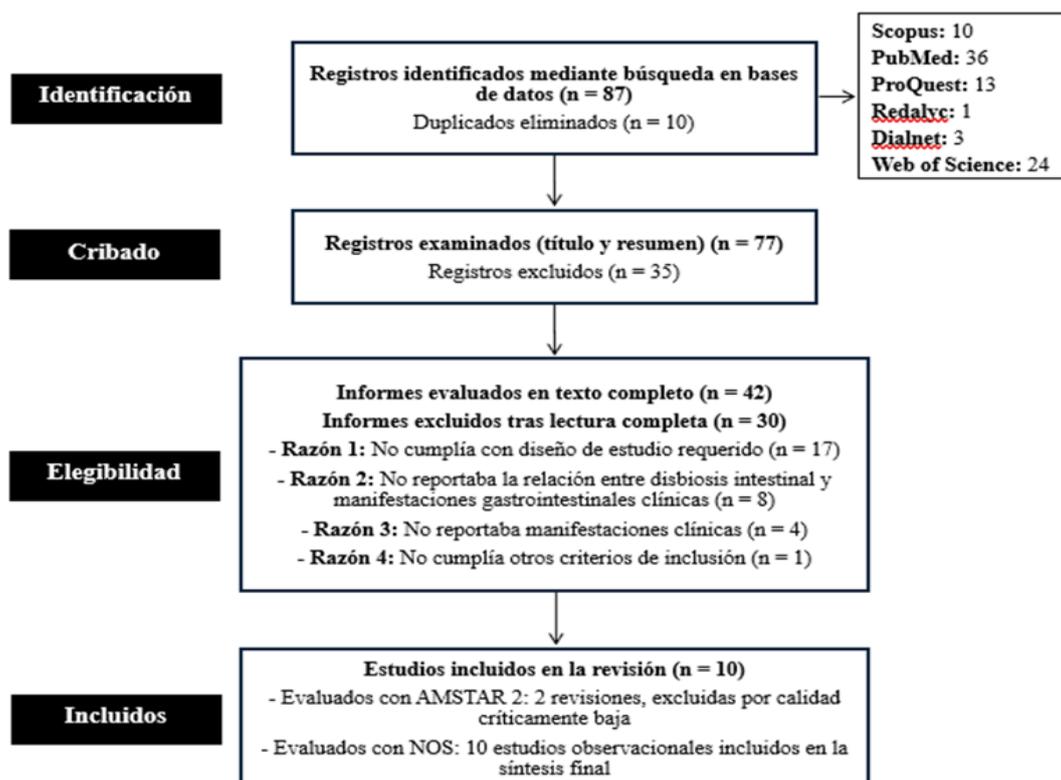


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios

Tabla 1. Características y aportes de los estudios incluidos.

Título del artículo/ Autor/ Año/País	Metodología	Resultados y conclusiones	Aportes
Does gut microbiota influence the course of Parkinson's disease? A 3-Year prospective exploratory study in de novo patients Autor(es): Cilia et al. Año: 2021 País: Italia	Estudio exploratorio prospectivo de 3 años realizado en 39 pacientes con enfermedad de Parkinson de novo (sin tratamiento antiparkinsoniano previo). Se tomaron muestras fecales al inicio y se realizó secuenciación del gen 16S rRNA. Se evaluaron síntomas motores y no motores con escalas validadas, incluyendo: UPDRS (partes I, II, III, IV), Hoehn y Yahr, MMSE, NMSQuest, MOCA y pruebas neuropsicológicas adicionales al tercer año. Se aplicaron modelos lineales para mediciones repetidas, ajustados por terapia dopaminérgica y otros factores clínicos y dietéticos.	Se encontró que una menor abundancia basal de géneros como Roseburia, Faecalibacterium y familias como Lachnospiraceae se asoció con una progresión más rápida de los síntomas motores y cognitivos, incluyendo un empeoramiento significativo en la escala UPDRS y reducción de puntuaciones en el MMSE. Asimismo, pacientes con menor presencia de Actinobacteria mostraron deterioro en dominios no motores, especialmente gastrointestinales y conductuales. La mayor abundancia de Lactobacillaceae se relacionó con un peor estado Hoehn & Yahr, mientras que Akkermansia mostró asociación con una mejor respuesta a dopaminérgicos. La disbiosis intestinal en fases tempranas de la enfermedad podría anticipar trayectorias clínicas menos favorables. La presencia o ausencia de ciertos taxones bacterianos influye en la progresión del cuadro motor y en la aparición de síntomas no motores, como el deterioro cognitivo y las alteraciones gastrointestinales.	El perfil microbiano intestinal inicial tiene un impacto clínico directo en la evolución de la enfermedad de Parkinson. La asociación entre disbiosis (particularmente con disminución de bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta) y la progresión de síntomas no motores refuerza la hipótesis fisiopatológica del eje intestino-cerebro. Además, subraya la importancia de considerar la microbiota intestinal no solo como un biomarcador de pronóstico, sino también como un posible blanco terapéutico para modular la carga clínica, especialmente los síntomas gastrointestinales en la EP.

<p>An analysis of the characteristics of the intestinal flora in patients with Parkinson's disease complicated with constipation</p> <p>Autor(es): Weijie et al.</p> <p>Año: 2021</p> <p>País: China</p>	<p>Estudio observacional transversal. Se incluyeron 15 pacientes con EP y estreñimiento (C-PD), 14 con EP sin estreñimiento (NC-PD) y 15 controles sanos. Se utilizaron muestras fecales recolectadas con kits patentados (p. 13712) y se realizó secuenciación del ARNr 16S (regiones V4-V5). Se analizaron la diversidad alfa y beta de la microbiota, se usaron análisis LEfSe, redes de coocurrencia y correlaciones de Spearman para vincular perfiles bacterianos con variables clínicas.</p>	<p>Los pacientes con EP y estreñimiento mostraron menor diversidad bacteriana en comparación con los otros grupos. Se identificó un aumento significativo en la abundancia de Streptococcus, Veillonella, Hungatella, Anaerotruncus y Sellimonas, y una disminución de Lachnospira, Holdemanella, Megamonas y Fusicatenibacter. Se encontró correlación positiva entre la severidad del estreñimiento (puntuación Wexner) y la abundancia de Streptococcus, Veillonella, Hungatella, Sellimonas y Anaerotruncus. La disbiosis intestinal está significativamente asociada al estreñimiento en pacientes con EP. Los perfiles microbianos alterados podrían contribuir a la fisiopatología digestiva y servir como biomarcadores clínicos.</p>	<p>Relación clara entre perfiles bacterianos específicos y síntomas gastrointestinales (estreñimiento) en la EP. Identifica géneros microbianos asociados tanto a mayor severidad clínica como a disfunción intestinal, apoyando el objetivo de esta revisión de vincular la disbiosis con manifestaciones digestivas y orientar posibles intervenciones terapéuticas dirigidas al microbioma.</p>
<p>Gut microbial metabolites in Parkinson's disease: Association with lifestyle, disease characteristics, and treatment status</p> <p>Autor(es): Voigt et al.</p> <p>Año: 2022</p> <p>País: Estados Unidos</p>	<p>Metodología</p> <p>Estudio transversal que incluyó a 86 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), de los cuales 22 eran pacientes sin tratamiento previo (nEP) y 64 estaban bajo tratamiento (tEP). Se compararon con 24 cónyuges y convivientes sanos, 20 controles poblacionales y 7 sujetos con atrofia multisistémica (AMS). Se analizaron metabolitos derivados de la microbiota intestinal mediante espectrometría de masas en muestras plasmáticas, incluyendo TMAO, ácidos grasos de cadena corta (AGCC), isovalerato, lactato y succinato. Se utilizó la escala PROMIS para evaluar síntomas gastrointestinales, específicamente estreñimiento. También se aplicaron análisis funcionales in silico (PICRUST) para evaluar rutas microbianas relacionadas con producción de TMA.</p>	<p>Se observó un aumento significativo en la vía de TMAO (un metabolito proinflamatorio) en pacientes con EP en comparación con los controles, independientemente del tratamiento, gravedad clínica o estilo de vida. El ácido succínico se asoció positivamente con la gravedad de la enfermedad, mientras que el ácido láctico se redujo en sujetos tratados. Se encontró una mayor proporción de TMAO con respecto a butirato, lo que sugiere un perfil metabólico proinflamatorio en sujetos con EP. Ácido acético y butírico mostraron diferencias entre pacientes con EP y sujetos con AMS, lo que sugiere que estos metabolitos podrían discriminar entre sinucleinopatías. Los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, especialmente el TMAO, podrían desempeñar un papel central en la fisiopatología de la EP. El perfil metabólico observado respalda la hipótesis de una disbiosis funcional con efectos proinflamatorios. La identificación de estos compuestos sugiere su utilidad potencial como biomarcadores diagnósticos o de progresión.</p>	<p>Los productos metabólicos bacterianos, destacan la vía de TMAO como un posible vínculo entre disbiosis y disfunción intestinal. Refuerza la hipótesis del eje intestino-cerebro desde una perspectiva metabólica, y abre nuevas líneas de investigación para intervenciones terapéuticas que regulen estos metabolitos en beneficio de los síntomas gastrointestinales, como el estreñimiento.</p>
<p>Exploring the Causal Effect of Constipation on Parkinson's Disease Through Mediation Analysis of Microbial Data</p> <p>Autor(es): Fu et al.</p> <p>Año: 2022</p> <p>País: Taiwán</p>	<p>Se utilizó un conjunto de datos de Hill-Burns et al. con 324 participantes (199 con EP y 125 controles), de los cuales 31 presentaban estreñimiento. Se secuenció el gen 16S rRNA de muestras fecales y se procesó con DADA2 para obtener ASVs y asignar taxonomía con SILVA v132. Se evaluaron la diversidad alfa y beta (índices Chao1, Shannon, Simpson, UniFrac y Canberra) y se compararon grupos con pruebas de Wilcoxon y chi-cuadrado. Finalmente, se aplicó análisis de mediación ajustado por sexo, edad y consumo de frutas/verduras para cuantificar el porcentaje del efecto del estreñimiento sobre la EP explicado por la alteración microbiana.</p>	<p>Se identificaron 18 géneros y 7 especies con abundancia significativamente distinta entre sujetos con y sin estreñimiento. Nueve géneros (p. ej., Anaerostipes, Coprococcus_3, Faecalibacterium) y cuatro especies presentaron mediación significativa, explicando el 76.56 % del efecto del estreñimiento sobre la EP a nivel de género (<math>p = 0.0177</math>) y proporciones similares a nivel de especie y rutas funcionales. La mayoría del efecto causal de la constipación en la aparición de EP está mediado por la disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), sugiriendo que la modulación del microbioma (p. ej., probióticos productores de SCFAs) podría prevenir o retrasar la enfermedad.</p>	<p>El hallazgo de que el 76.56 % del efecto del estreñimiento sobre la enfermedad de Parkinson está mediado por alteraciones en la microbiota intestinal respalda una asociación robusta entre la disbiosis, particularmente la reducción de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), y las manifestaciones gastrointestinales en fases tempranas de la enfermedad. Este resultado fortalece la hipótesis del eje microbioma-cerebro, que postula un rol patogénico del intestino en la génesis de la neurodegeneración.</p>
<p>Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease</p> <p>Autor(es): Rosario et al.</p> <p>Año: 2021</p> <p>Países: Reino Unido, Alemania, Francia y Suecia.</p>	<p>Los autores analizaron heces de 26 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en fase temprana (L-DOPA-naive) y 25 controles (11 sanos, 14 con factores cardiovasculares) mediante secuenciación metagenómica shotgun. Complementaron estos datos con metabolómica sérica dirigida. Integraron ambas capas con modelos metabólicos a escala genómica (GEMs), construyendo además una red de correlación integrativa (ICN) para vincular especies microbianas con gravedad clínica (UPDRS III), disfunción gastrointestinal y edad.</p>	<p>Modelado comunitario reveló disminución de rutas de biosíntesis de folato y aumento en producción microbiana de homocisteína, confirmados por metabolómica sérica. Identificaron especies (p. ej., Akkermansia muciniphila, Alistipes spp.) y vías metabólicas (degradación de mucinas, rutas de un carbono) como candidatas para diagnóstico temprano y diana de modulaciones terapéuticas del microbioma. Las alteraciones en el microbioma intestinal contribuyen a déficit de folato e hiperhomocisteinemia en EP, sugiriendo blancos para futuras intervenciones dirigidas al eje microbioma-cerebro.</p>	<p>Demuestra cómo las capacidades microbianas de degradar mucinas varían con la gravedad de la disfunción intestinal en EP, subrayando la necesidad de definir uniformemente síntomas como estreñimiento o dismotilidad. Además, al identificar la disminución de la biosíntesis de folato junto con la elevación de homocisteína, aporta evidencia de rutas metabólicas clave que enlazan perfiles microbianos específicos con manifestaciones clínicas GI en EP.</p>

<p>Metagenomics of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease: Prodromal Changes</p> <p>Autor(es): Palacios et al.</p> <p>Año: 2023</p> <p>País: Estados Unidos</p>	<p>Estudio de casos y controles anidado en dos cohortes prospectivas (Nurses' Health Study y Health Professionals Follow-up Study). Se realizó secuenciación shotgun metagenómica de ADN fecal de 420 participantes (75 casos de EP de reciente diagnóstico, 101 con características de fase prodrómica, 113 controles con estreñimiento y 131 controles sanos). El perfil taxonómico se obtuvo con MetaPhlan v3.0 y el funcional con HUMAnN v3.0. Se aplicaron análisis multivariados (MaAsLin 2) ajustados por covariables y un clasificador Random Forest para discriminar fenotipos.</p>	<p>Se detectó depleción de bacterias anaerobias estrictas asociadas a menor inflamación en EP clínica y prodrómica.</p> <p>Se observaron alteraciones en rutas de metabolismo de carbohidratos (como la degradación de glucuronato), con una tendencia decreciente desde controles sanos hacia los grupos con estreñimiento, prodrómicos y EP reciente.</p>	<p>El estudio muestra que el estreñimiento temprano, se asocia con perfiles microbianos específicos.</p> <p>Se establece un gradiente de disbiosis ligado a fases clínicas y prodrómicas, apoyando que ciertos cambios microbianos (p. ej., reducción de Eubacterium rectale y Roseburia spp.) se relacionan con manifestaciones como el estreñimiento.</p> <p>Finalmente, identificar rutas funcionales alteradas (metabolismo de carbohidratos y de vitaminas B), orienta el diseño de estrategias terapéuticas basadas en modulación del microbioma.</p>
<p>Study of the gut microbiome in Egyptian patients with Parkinson's Disease</p> <p>Autor(es): Mehanna et al.</p> <p>Año: 2023</p> <p>País: Egipto</p>	<p>Se condujo un estudio caso-control en el Parkinson's Disease Neurology Clinic del Alexandria University Hospital. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson y 35 controles sanos pareados por edad y sexo. A cada participante se le recolectó muestra fecal única. La cuantificación de phyla, géneros y especies bacterianas seleccionadas se realizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real (SYBR Green), focalizando taxa relacionados con producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y marcadores de disbiosis.</p>	<p>El estudio evidenció alteraciones marcadas en la composición de la microbiota intestinal de pacientes con enfermedad de Parkinson, en comparación con controles sanos. Se observó una disminución significativa en la abundancia del phylum Firmicutes y en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, así como una reducción de Bifidobacteria, bacterias comúnmente asociadas a funciones antiinflamatorias y al mantenimiento de la barrera intestinal. Por el contrario, Bacteroides mostró una presencia aumentada en los pacientes. Aunque no se hallaron diferencias significativas en Prevotella ni en Lactobacilli, estas tendencias reflejan un perfil de disbiosis característico. Además, esta alteración microbiana se asoció con una mayor severidad del estreñimiento, síntoma frecuente y limitante en este grupo de pacientes. En conjunto, los hallazgos sugieren que la disbiosis intestinal en la EP podría contribuir al deterioro funcional del eje intestino-cerebro, abriendo posibilidades para intervenciones terapéuticas dirigidas al microbioma.</p>	<p>La disbiosis —particularmente la pérdida de bacterias butirato-productoras— se asocia con manifestaciones gastrointestinales en Parkinson. Refuerza la hipótesis fisiopatológica del eje intestino-cerebro y abre la puerta a intervenciones dirigidas al microbioma (probióticos, prebióticos o moduladores de SCFAs).</p>
<p>The Gut Microbiome in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study of the Impacts on Disease Progression and the Use of Device-Assisted Therapies</p> <p>Autor(es): Lubomski et al.</p> <p>Año: 2022</p> <p>País: Australia</p>	<p>Estudio prospectivo multicéntrico con 74 pacientes con Parkinson y 74 controles domésticos, evaluados en tres puntos (0, 6 y 12 meses). Se recogieron muestras fecales para secuenciación 16S rRNA y se completaron cuestionarios validados de síntomas motores, no motores y digestivos. Un subgrupo de 19 pacientes inició terapias asistidas por dispositivo (DBS o gel intestinal de levodopa-carbidopa) y se les realizó muestreo adicional a los 0, 6 y 12 meses post-iniciación. Se emplearon análisis de diversidad alfa y beta, y modelos predictivos multivariados ajustados por dieta y medicación.</p>	<p>A lo largo de un seguimiento de un año, este estudio mostró que los pacientes con Parkinson presentan de forma persistente un perfil microbiano alterado, marcado por una reducción en bacterias clave productoras de ácidos grasos de cadena corta, como Butyricoccus, Fusicatenibacter y algunas Lachnospiraceae. Este patrón disbiótico no se corrigió incluso en aquellos pacientes que iniciaron terapias avanzadas como estimulación cerebral profunda (DBS) o infusión intestinal continua de levodopa-carbidopa. Además, se observó que los pacientes con progresión más rápida de la enfermedad tenían consistentemente niveles más bajos del género Barnesiella. La integración de datos dietéticos con el perfil microbiano permitió mejorar modestamente la capacidad predictiva sobre la progresión clínica. En síntesis, este trabajo no solo reafirma la existencia de disbiosis en la EP, sino que propone su utilidad como biomarcador longitudinal y destaca su potencial impacto en la progresión del deterioro motor y gastrointestinal.</p>	<p>Un perfil microbiano deficiente en productores de SCFAs predice progresión más acelerada y no se normaliza tras terapias avanzadas. Sugiere el microbioma como biomarcador pronóstico y posible diana para intervenciones personalizadas.</p>

<p>Changes in Bacterial Gut Composition in Parkinson's Disease and Their Metabolic Contribution to Disease Development: A Gut Community Reconstruction Approach</p> <p>Autor(es): Forero et al.</p> <p>Año: 2024</p> <p>País: Colombia</p>	<p>Se compararon 25 pacientes colombianos con Parkinson y 25 controles, mediante secuenciación 16S rRNA de muestras fecales y reconstrucción de modelos metabólicos comunitarios (AGORA + BacArena). Cada modelo integró la composición bacteriana individual y la ingesta dietética cuantificada por recalls de 24 h y cuestionarios de frecuencia. Se analizaron diferencias en diversidad, abundancia diferencial y producciones predichas de metabolitos (SCFAs, aminoácidos aromáticos, lípidos).</p>	<p>La microbiota intestinal de los pacientes con Parkinson en Colombia presentaba un patrón de desequilibrio: géneros clave de las familias Lachnospiraceae y Lactobacillaceae se hallaron marcadamente reducidos, mientras que Akkermansia y miembros de Streptococcaceae mostraron incrementos notables. Al integrar estos perfiles microbianos con la ingesta dietética en modelos metabólicos personalizados, emergió una clara disminución en la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta y otros compuestos neuroprotectores —como indol y N-acetilneuramínico— junto con un aumento de metabolitos proinflamatorios. Este déficit funcional se relacionó directamente con la intensa sintomatología gastrointestinal de los pacientes, especialmente el estreñimiento, la dispepsia y la ralentización del tránsito intestinal. Estos hallazgos no solo confirman un desequilibrio en la composición bacteriana, sino que también subrayan la importancia de las alteraciones metabólicas en la fisiopatología de la EP, apuntando hacia estrategias terapéuticas centradas en restaurar tanto la microbiota como sus funciones metabólicas.</p>	<p>Amplía la comprensión del eje intestino-cerebro al incorporar análisis metabólico predictivo. Destaca metabolitos específicos y taxones microbianos como blancos para futuras intervenciones dietéticas o terapias basadas en metabolitos microbianos.</p>
<p>The alteration of intestinal mucosal <math>\alpha</math>-synuclein expression and mucosal microbiota in Parkinson's disease</p> <p>Autor(es): Shi et al</p> <p>Año: 2023</p> <p>País: China (Beijing Hospital)</p>	<p>Estudio prospectivo en el Beijing Hospital que incluyó 19 pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio temprano (Hoehn-Yahr &lt; 5) y 22 controles sanos pareados por edad y sexo; a todos se les tomaron biopsias de mucosa duodenal y de colon sigmoide durante endoscopia y colonoscopia, bajo consentimiento informado y aprobación ética. Los tejidos fueron fijados, congelados y procesados mediante inmunohistoquímica multiplex para detectar <math>\alpha</math>-sinucleína total, fosforilada y oligómeros, cuantificando la intensidad de señal con ImageJ. Para el análisis de microbiota, se extrajo ADN bacteriano mediante el método SDS y se amplificó la región V4 del gen 16S rRNA (cebadores 515F/806R); las muestras se secuenciaron en la plataforma Illumina NovaSeq6000 y se procesaron con QIIME2 para generar ASVs, estimar diversidad alfa (índices Chao1, Shannon y Simpson) y beta (PCoA, ANOSIM), y detectar taxones diferenciales mediante LEfSe (LDA &gt; 4). Finalmente, se calcularon correlaciones de Spearman entre la proporción OSyn/<math>\alpha</math>Syn y las abundancias bacterianas, y se empleó la base de datos KEGG para predecir funciones metabólicas asociadas a los cambios microbianos.</p>	<p>Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentaron una redistribución anómala de la <math>\alpha</math>-sinucleína en la mucosa intestinal, con un aumento significativo de la forma oligomérica (OSyn) trasladada al citoplasma, lumen acinar y estroma del colon sigmoide, lo que se reflejó en una proporción OSyn/<math>\alpha</math>Syn significativamente mayor que en controles (<math>p &lt; 0.001</math>) y permitió distinguir ambos grupos con un AUC de 0.9975 (corte 0.799); además, la microbiota mucosa del duodeno mostró enriquecimiento en Proteobacteria (incluyendo Gammaproteobacteria, Burkholderiales y Ralstonia) y disminución de Kiloniellales y Flavobacteriaceae, mientras que en el colon sigmoide aumentaron Prevotellaceae y Bifidobacterium longum y descendieron Thermoactinomyetales y Thermoactinomycetaceae, correlacionándose la proporción OSyn/<math>\alpha</math>Syn positivamente con bacterias proinflamatorias en duodeno y negativamente con la diversidad alfa y ciertos taxones en sigmoide, y el análisis funcional predicho por KEGG apuntó a rutas proinflamatorias y de manejo de estrés oxidativo; en conjunto, estos hallazgos sugieren que la elevación de OSyn en mucosa y la disbiosis específica constituyen un biomarcador preclínico altamente sensible y específico para el diagnóstico temprano de Parkinson y refuerzan la hipótesis del eje intestino-cerebro, abriendo la posibilidad de intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la microbiota intestinal o inhibir la agregación de <math>\alpha</math>-sinucleína oligomérica para mitigar síntomas gastrointestinales y frenar la progresión neurológica de la enfermedad</p>	<p>Biomarcador preclínico: la relación OSyn/<math>\alpha</math>Syn en mucosa sigmoidea exhibe altísima sensibilidad y especificidad para diagnosticar enfermedad de Parkinson en fases tempranas, refuerza la hipótesis del eje intestino-cerebro al vincular la disbiosis mucosa —con enriquecimiento de bacterias proinflamatorias en duodeno y alteraciones específicas en colon sigmoide— con la sintomatología gastrointestinal y los procesos neurodegenerativos, y sienta las bases para el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la microbiota intestinal o inhibir la agregación de <math>\alpha</math>-sinucleína oligomérica en la mucosa con el fin de mitigar tanto los síntomas digestivos como la progresión neurológica de la enfermedad</p>

## DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sistemática respaldan una asociación entre el desequilibrio intestinal y las alteraciones gastrointestinales en personas con enfermedad de Parkinson. Diversos estudios reportaron una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como Faecalibacterium y Roseburia, junto con un aumento de taxones proinflamatorios, como Streptococcus y Veillonella. Este cambio en el perfil microbiano se ha relacionado con dispepsia, estreñimiento y ralentización del tránsito intestinal, lo que refuerza la hipótesis del eje intestino-cerebro (Weijie et al., 2021, Mehanna, AbuRaya, Ahmed, Ashmawy, Ibrahim, AbdelKhaliq, 2023).

Los estudios con mayor calidad metodológica aportaron evidencia longitudinal y funcional que fortalece la asociación observada. Cilia et al. (2021) y Lubomski et al. (2022) identificaron que un perfil disbiótico inicial se asoció con una progresión más rápida de síntomas motores y digestivos. Por su parte, Fu et al. mostró que hasta el 76% del vínculo entre estreñimiento y EP se encuentra mediado por la microbiota intestinal (Fu et al., 2022). También se identificaron alteraciones en rutas metabólicas relevantes, como la síntesis de folato, el metabolismo del TMAO y la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en la mucosa intestinal, lo que respalda la hipótesis de que la disbiosis participa activamente en la fisiopatología de la enfermedad (Rosario et al., 2021, Voigt et al., 2022, Shi et al., 2023).

Sin embargo, esta revisión también evidenció limitaciones importantes. La heterogeneidad en la definición de síntomas gastrointestinales, el uso de distintas técnicas de secuenciación y la variabilidad en los criterios de inclusión dificultaron la comparación entre estudios. Además, la mayoría de los diseños fueron observacionales, lo que impidió establecer relaciones causales. Algunos trabajos no controlaron factores de confusión como la dieta, comorbilidades o tratamientos, lo que podría haber afectado la validez externa de los resultados (Lubomski et al., 2022, Palacios et al., 2023).

En conjunto, los hallazgos respaldan al microbioma intestinal como posible biomarcador clínico y diana terapéutica. Se requieren estudios longitudinales, multicéntricos y estandarizados que evalúen intervenciones como probióticos específicos, simbióticos o estrategias dietéticas orientadas a restaurar las funciones metabólicas del microbioma. Esta evidencia podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para el manejo de los síntomas gastrointestinales en personas con EP.

## CONCLUSIONES

La implicación del eje intestino-cerebro en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson ha sido documentada, particularmente en personas que presentan síntomas gastrointestinales como dispepsia y dismotilidad intestinal. Esta asociación se refleja en el vínculo consistente entre la disbiosis intestinal y las alteraciones digestivas observadas, lo que destaca el papel del sistema gastrointestinal en la expresión clínica de la enfermedad.

Los perfiles microbianos alterados se caracterizan por una disminución de bacterias beneficiosas productoras de ácidos grasos de cadena corta y un aumento de taxones proinflamatorios. Estos cambios afectan funciones metabólicas clave y se asocian con la aparición y severidad de los síntomas digestivos.

Estudios con diseño longitudinal y análisis funcional han mostrado que ciertos perfiles disbióticos se asocian con una progresión más rápida de la enfermedad, lo que posiciona al microbioma intestinal como un posible biomarcador pronóstico y herramienta para la estratificación clínica en la EP.

Diversas investigaciones respaldan el desarrollo de intervenciones terapéuticas dirigidas a modular la microbiota intestinal. El uso de probióticos, simbióticos o estrategias dietéticas personalizadas representa una alternativa prometedora para mejorar los síntomas gastrointestinales y contribuir al manejo clínico de la enfermedad de Parkinson.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Cilia, R. et al. (2021). Does gut microbiota influence the course of Parkinson's disease? A 3-Year prospective exploratory study in de novo patients. *J Parkinsons Dis.*, 11(1), 159–70.

Forero-Rodríguez, J. et al. (2024). Changes in Bacterial Gut Composition in Parkinson's Disease and Their Metabolic Contribution to Disease Development: A Gut Community Reconstruction Approach. *Microorganisms*, 12(2).

Fu, S. C. et al. (2022). Exploring the Causal Effect of Constipation on Parkinson's Disease Through Mediation Analysis of Microbial Data. *Front Cell Infect Microbiol.*, 12.

Lubomski, M., et al. (2022). The Gut Microbiome in Parkinson's Disease: A Longitudinal Study of the Impacts on Disease Progression and the Use of Device-Assisted Therapies. *Front Aging Neurosci.*, 14.

Mehanna, M., AbuRaya, S., Ahmed, S. M., Ashmawy, G., Ibrahim, A., AbdelKhaliq, E. (2023). Study of the gut microbiome in Egyptian patients with Parkinson's Disease. *BMC Microbiol.*, 23(1).

Palacios, N. et al. (2023). Metagenomics of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease: Prodromal Changes. *Ann Neurol.*, 94(3), 486–501.

Rosario, D. et al. (2021). Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease. *Cell Rep.*, 34(9).

Shi, J. et al. (2023). The alteration of intestinal mucosal  $\alpha$ -synuclein expression and mucosal microbiota in Parkinson's disease. *Appl Microbiol Biotechnol.*, 107(5–6), 1917–29.

Voigt, R. M., et al. (2022). Gut microbial metabolites in Parkinson's disease: Association with lifestyle, disease characteristics, and treatment status. *Neurobiol Dis.*, 170.

Weijie, C. et al. (2021). An analysis of the characteristics of the intestinal flora in patients with Parkinson's disease complicated with constipation. *Am J Transl Res.*, 13(12), 13710–22.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Declaración de responsabilidad de autoría**

Los autores del manuscrito señalado, DECLARAMOS que hemos contribuido directamente a su contenido intelectual, así como a la génesis y análisis de sus datos; por lo cual, estamos en condiciones de hacernos públicamente responsable de él y aceptamos que sus nombres figuren en la lista de autores en el orden indicado. Además, hemos cumplido los requisitos éticos de la publicación mencionada, habiendo consultado la Declaración de Ética y mala praxis en la publicación.

Kerly Nicole Medina Toledo, Fátima Daniela Tingo Ortiz, Lizeth Karolina Valdiviezo Ramos, Cecilia Alejandra García Ríos y Zully Mayra Romero Orellana: Proceso de revisión de literatura y redacción del artículo.