

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**“ANÁLISIS DE LOS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS  
DE LOS PROBIÓTICOS COMO UNA NUEVA OPCIÓN  
TERAPÉUTICA EN LA PROFILAXIS DE  
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS COMO EL  
PARKINSON Y EL ALZHEIMER EN EL PERÍODO DE  
AGOSTO A DICIEMBRE 2019”**

**MARILYS ROJAS BRENES**

**TUTOR: EDGAR HERNÁNDEZ MORA**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA.**

**ABRIL, 2020**

**Contenidos**

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	14
Planteamiento del Problema .....	14
Objetivos.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos.....	16
Justificación .....	17
Antecedentes.....	20
Históricos.....	20
Parkinson .....	20
Alzheimer.....	20
Probióticos .....	21
Internacionales .....	21
Nacionales.....	26
Proyecciones .....	29
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	30
Sistema Nervioso .....	30
El Cerebro.....	30
Funciones .....	31
Neurona.....	33
Sinapsis .....	34
Neurotransmisores.....	35
Serotonina .....	35
Noradrenalina.....	36
Acetilcolina .....	37
Dopamina.....	39

Enfermedades Neuro-degenerativas.....	41
Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).....	42
Enfermedad de Huntington.....	42
Demencia con cuerpos de Lewy .....	43
Parkinson .....	44
Fisiología .....	45
Fisiopatología.....	46
Manifestaciones Clínicas .....	48
Síntomas Motores.....	48
Temblor.....	48
Bradicinesia.....	49
Alteraciones del tono muscular .....	49
Síntomas No Motores .....	49
Diagnóstico .....	50
Escala de Evaluación.....	51
Escala de Estudios de Hoehn y Yahr.....	51
La Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)	
.....	52
Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson modificada por la MDS (MDS-	
UPDRS).....	52
Pruebas de Imagen.....	53
Farmacología del Parkinson.....	53
Principales Fármacos utilizados en la Enfermedad de Parkinson.....	59
Antagonistas Dopaminérgicos .....	59
Levo-dopa .....	59
Agonistas Dopaminérgicos .....	61

Ergolínicos .....	61
No Ergolínicos.....	61
Amantadina .....	62
Anticolinérgicos .....	63
Inhibidores del catabolismo de dopamina y levo-dopa .....	63
Inhibidores de la Mono-amino- oxidasa B (IMAO-B) .....	63
Inhibidores de la COMT (ICOMT) .....	64
Terapia No Farmacológica del Parkinson.....	67
Fisioterapia.....	67
Terapia Ocupacional.....	67
Terapia Deglutoria.....	68
Alzheimer .....	69
Fisiología .....	70
Fisiopatología.....	70
Manifestaciones Neuro-psicológicas.....	73
Manifestaciones Clínicas .....	74
Demencia Inicial.....	74
Demencia Moderada.....	75
Demencia Avanzada .....	75
Diagnóstico .....	76
Nuevos Criterios.....	77
Bio-marcadores .....	78
Bio-marcadores Químicos.....	78
Bio-marcadores genéticos .....	79
Bio-marcadores en Sangre .....	79

Farmacología del Alzheimer.....	79
Principales Fármacos utilizados en la Enfermedad de Alzheimer .....	82
Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa .....	82
Donepezilo .....	83
Rivastigmina.....	83
Galantamina .....	84
Moduladores de la transmisión glutamatérgica.....	84
Memantina.....	85
Terapia No Farmacológica del Alzheimer.....	85
La Musicoterapia .....	86
Terapia de Orientación a la Realidad .....	86
Actividad Física.....	86
Rehabilitación de Memoria .....	87
Sala de Estimulación Multi-sensorial .....	87
Aroma- acupresión y Acupuntura .....	87
Micro-biota Intestinal .....	87
Micro-bioma .....	89
Adquisición de la Micro-biota Intestinal .....	90
Nacimiento .....	90
Alimentación .....	91
Funciones de la Micro-biota Intestinal .....	92
Función Metabólica .....	93
Función Trófica .....	94
Función de Protección .....	94
Microorganismos más abundantes en el tracto gastrointestinal.....	95

Factores que afectan, la micro-biota.....	96
Antibióticos.....	96
Acidez.....	96
Estrés Osmótico.....	97
Alteraciones del Eje Intestino-Cerebro.....	97
Micro-biota Intestinal en Parkinson.....	99
Micro-biota Intestinal en Alzheimer.....	100
Pro-bióticos.....	101
Mecanismo de Acción.....	103
Microorganismos utilizados como Pro-bióticos.....	106
Indicaciones de los Pro-bióticos.....	107
Diarrea aguda infecciosa.....	107
Diarrea por antibióticos.....	108
Diarrea del Viajero.....	109
Efectos Benéficos de los pro-bióticos en otras patologías.....	109
Alergias.....	109
Dermatitis Atópica o Eczema.....	110
Infecciones Respiratorias.....	110
Cólico Infantil.....	111
<i>Helicobacter pylori</i> .....	111
Intolerancia a la lactosa.....	111
Uso de pro-bióticos en Parkinson.....	111
Uso de pro-bióticos en Alzheimer.....	112
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	114
Enfoque.....	114

Diseño Metodológico .....	114
Fuentes de Información .....	115
Criterios de Inclusión .....	117
Criterios de Exclusión .....	118
Categorías de Análisis .....	118
Instrumentos Por Utilizar.....	120
Recolección y Análisis de la Información.....	121
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	123
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	158
Conclusiones.....	158
Recomendaciones.....	159
REFERENCIAS.....	162
ANEXOS.....	178

## Contenido de Figuras

Figura 1. Estructura de las Neuronas. ....	33
Figura 2. Síntesis de la Serotonina. ....	35
Figura 3. Síntesis de Acetilcolina ....	38
Figura 4. Vías Neuro-transmisoras de Dopamina. ....	40
Figura 5. Vía Indirecta de la Enfermedad de Parkinson. ....	45
Figura 6. Vía Directa de la Enfermedad de Parkinson. ....	46
Figura 7. Estrés oxidativo implicado en la Enfermedad de Parkinson. ....	48
Figura 8. Escala de Estudios de Hoehn y Yahr. ....	51
Figura 9. Fármacos empleados en la enfermedad de Parkinson. ....	56
Figura 10. Farmacocinética de Levo-dopa. ....	60
Figura 11. Algoritmo de tratamiento en Enfermedad de Parkinson en estadio temprano. ....	65
Figura 12. Algoritmo de tratamiento en Enfermedad de Parkinson en estado avanzado. ....	66
Figura 13. Vía No Amiloidogénica y Vía Amiloidogénica. ....	71
Figura 14. Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer. ....	72
Figura 15. Progresión de parámetros biológicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer. ....	76
Figura 16. Aspectos farmacológicos de las drogas para Alzheimer. ....	81
Figura 17. Fármacos empleados en la Enfermedad de Alzheimer. ....	82
Figura 18. Esquema Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer. ....	85
Figura 19. Fases del desarrollo de la Micro-biota Intestinal. ....	92
Figura 20. Eje Intestino- Cerebro. ....	98
Figura 21. Mecanismo de interacción entre la micro-biota, los pro-bióticos y el huésped. ....	105
Figura 22. Respuesta inmunológica mediada por los pro-bióticos. ....	106

## Contenido de Tablas

Tabla 1. Factores neuropsicológicos y funciones cerebrales. ....	32
Tabla 2. Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson. ....	49
Tabla 3. Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson. ....	52
Tabla 4. Pruebas de Imagen para el Diagnostico de Parkinson. ....	53

Tabla 5. Acontecimientos farmacológicos de la historia del Parkinson. ....	54
Tabla 6. Indicaciones y Desventajas de la Levo-dopa. ....	60
Tabla 7. Indicaciones y Desventajas de los Fármacos No Ergolínicos. ....	62
Tabla 8. Indicaciones y Desventajas de la Amantadina. ....	63
Tabla 9. Intervenciones No Farmacológicas en Fisioterapia. ....	67
Tabla 10. Intervenciones No Farmacológicas en Terapia Ocupacional. ....	68
Tabla 11. Intervenciones No Farmacológicas en Terapia Deglutoria. ....	68
Tabla 12. Manifestaciones Neuropsicológicas. ....	73
Tabla 13. EA probable y EA posible. ....	76
Tabla 14. Criterios Actuales de Diagnóstico de Alzheimer. ....	77
Tabla 15. Funciones de la Micro-biota Intestinal. ....	93
Tabla 16. Microorganismo con predominio gastrointestinal. ....	95
Tabla 17. Requerimientos para ser Pro-bióticos. ....	102
Tabla 18. Microorganismos bacterianos como Pro-bióticos. ....	106
Tabla 19. Artículos utilizados en la recolección y análisis de la información. ....	115
Tabla 20. Matriz de codificación: Investigación con Enfoque Cualitativo. ....	118
Tabla 21. Efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en pacientes con enfermedad de Parkinson. ....	123
Tabla 22. Efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. ....	130
Tabla 23. Disbiosis y su relación con las enfermedades neurodegenerativas. ....	136
Tabla 24. Punto de vista de los especialistas con respecto al eje intestino- cerebro en pacientes con parkinson y alzheimer. ....	139
Tabla 25. Opinión de los especialistas con respecto al uso de pro-bióticos en parkinson y alzheimer. ....	142
Tabla 26. Información brindada por los especialistas acerca de la interferencia o sinergismo de los pro-bióticos. ....	144
Tabla 27. Punto de vista de los especialistas acerca del conocimiento de los efectos pleiotrópicos. ....	146
Tabla 28. Opinión de los especialistas acerca de los beneficios de las cepas de Lactobacillus y Bifidobacterium. ....	148

Tabla 29. Información obtenida de los especialistas acerca la formulación de un esquema terapéutico.....	150
Tabla 30. Punto de vista de los expertos en relación con los pro-bióticos como tratamiento de primera línea.....	152
Tabla 31. Pasos que los farmacéuticos deben de seguir con la implementación del esquema terapéutico.....	157

## Agradecimientos

Inicialmente debo agradecer a Dios por haberme dado la fuerza todos estos años para seguir adelante, por ser mi motor cuando sentí que el camino se ponía muy difícil. Gracias Padre, porque nunca me dejaste sola. Sé que tienes un mandato para mí y lo hare cumplir siempre con amor, con respeto y según sea tu voluntad.

Infinitas gracias a mis papás Olman Rojas Mena y Kattia Brenes Maroto por siempre apoyarme, no dejarme rendirme y motivarme a seguir adelante, dando todo mí, gracias por ser una inspiración y mi fuerza desde el día 1. Quiero hacerlos sentir orgullosos todo el tiempo que Dios me regale, de verdad que nunca me va a alcanzar la vida para devolverles un poquito de lo mucho que me han dado, agradezco ser su hija y los amo con toda mi alma. A mis mascotas Kiara, Eli y Yawi por haber estado conmigo todas esas desveladas hasta el día de hoy.

Gracias a mi amiga Natalia (Nati Nat) por haberse convertido en una hermana, es mi soulmate, gracias por tu apoyo incondicional, gracias por todos los buenos momentos en la U y fuera de ellos y agradezco a Dios por haberte puesto en mi camino, soy sumamente bendecida de poder llamarte colega, amiga y hermana, sé que Dios te tiene grandes cosas y estoy orgullosa de lo que sos, te amo mucho.

Gracias a mi tutor Edgar Hernández por ser un ejemplo a seguir, por todas sus enseñanzas, gracias por la paciencia que me tuvo desde que lo conocí, le tengo un gran cariño y agradezco todo el tiempo que me guio en este proceso.

A Rax, Davis y Yendry por ser un apoyo incondicional en los laboratorios, de verdad que les agradezco demasiado todos estos años y los llevaré en mi corazón siempre. También quiero agradecer a la profe Meli, Mauro, Honorio, Luis Diego y Nidia por ayudarme con este proceso de tesis y ser grandes mentores de mi carrera, los llevo en mi corazón. A todos los profesores que formaron parte de mi crecimiento, gracias por sus enseñanzas y por ser tan especiales conmigo, llevaré lo aprendido toda mi vida laboral y los recordaré con mucho cariño.

Agradezco a mis grandes amigas María (mí gordi), Moni, Lele, Karo y Jer por haberme brindado su amistad desde que inicio la carrera, de verdad que las llevaré siempre en mi corazón por todos los buenos momentos, gracias por sus consejos y su apoyo, las amo.

A mis amigas y amigos que conocí durante la carrera y se convirtieron en una gran familia, Jenny, Yisus, Daniela, Keyner, Checho y Danny, por haberme brindado todos estos años de amistad, por ser un apoyo incondicional y por tenerme mucha paciencia. A Diego, Falon, Roger, Diana y Adri gracias por hacer de mis clases y recesos los mejores, gracias por cada consejo, cada risa y por brindarme su amistad, los quiero demasiado y agradezco el haberlos conocido.

También agradezco a la Dra. Valeria Araya y a Katherine Solano por ser grandes mentoras, por creer en mis capacidades, por responder mis dudas y por la confianza que me han dado hasta el día de hoy, las quiero mucho.

Agradezco a los especialistas que colaboraron con el proceso de mi tesis: Dr. Franz Chaves, Dr. Luis Rosales, Dr. Manuel Chaves, Dr. Ever Quirós y Dr. Alexander González, gracias por el tiempo y la amabilidad que me brindaron para contestar mis preguntas.

### **Dedicatoria**

Esta tesis se la dedico a Dios, primeramente, por haberme dado la fuerza, el entendimiento, la sabiduría para realizar este trabajo y sobre todo por haber sido Él guía de toda mi carrera universitaria y será Él guía de mi carrera laboral.

Se la dedico mis papás por apoyarme incondicionalmente, por creer en mis capacidades y por siempre enseñarme a ser perseverante frente a cualquier adversidad.

También a mi mejor amiga de toda la vida, Gloriana Villalta por ser mi paño de lágrimas, la mejor confidente, por sus palabras de aliento en mi crisis de ansiedad y por ser una bendición en mi vida desde hace 19 años.

“El amor no puede permanecer en sí mismo. No tiene sentido. El amor tiene que ponerse en acción. Esa actividad nos llevará al servicio”

Madre Teresa de Calcuta

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del Problema

Según Wang, Seon Lee, Braun y Enck (2016) definen a los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando administrado en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del anfitrión” (p. 590). Los probióticos han tenido gran impacto de un tiempo a la actualidad por lo que sus estudios en distintas patologías han ido en incremento.

En los últimos años se han tenido arduas investigaciones acerca del efecto que otros medicamentos tienen en el organismo diferente a la razón original por los que se crearon, estos efectos que pueden ser beneficiosos conocidos como “efectos pleiotrópicos”. El pleotropismo que significa “que afecta a más de una característica” fue introducido por el zoólogo alemán Ludwig Hermann Plate (Mazón, 2015, p. 24).

Como se sabe las enfermedades neurodegenerativas afectan a gran parte de la población geriátrica entre los 60 y 80 años aproximadamente ocupando el primer lugar el Alzheimer y siendo la segunda enfermedad más frecuente el Parkinson (Torrel, 2015, p. 377).

Según Alzheimer’s Disease International [ADI] (2015) en el World Alzheimer Report en el 2009 mencionan que “estimaciones de la prevalencia global de la demencia basada en una revisión sistemática de 154 estudios realizados mundialmente desde 1980, con estimaciones de prevalencia aplicado a las proyecciones de la población de las Naciones Unidas hasta el año 2050. Se estima que 36 millones de las personas que vivían con demencia en 2010, se podría duplicar en 20 años a 66 millones y 115 millones para el 2050” (p. 10).

Según Ariza, Guerrero, Ortiz, Moreno (2016) mencionan que para el Parkinson “la prevalencia a nivel mundial se calcula que es de 150 por cada 100.000 habitantes y estas cifras aumentan si hay ajustes de edad, por década de más que tenga el paciente. En los países europeos, la prevalencia varía desde 65.6 por cada 100.000 hasta 12.500 por cada 100.000 y la incidencia varía desde 5 por cada 100.000, hasta 346 por cada 100.000. Se cree que esas frecuencias también varían dependiendo de la raza, edad y género” (p. 204).

Muchos de los tratamientos en estas patologías representan mucho gasto para el Estado y para las mismas familias de los pacientes por lo que es de suma importancia buscar alternativas que complementen el tratamiento de las mismas como lo son los probióticos ya que se cree que la ingesta de estos como parte de la dieta y del tratamiento en las enfermedades neurodegenerativas podría resultar en la mejora de discapacidades mentales ya que hay una regulación por parte de la microbiota intestinal (Rayas- Amor, Martínez- García, García- Martínez, García- Garibay- Jiménez Guzmán, 2018, p.118).

Conocer acerca del uso profiláctico de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas puede dirigir a futuras investigaciones acerca del uso de estos en otras enfermedades, además de dar a conocer a los profesionales en el campo de salud de los múltiples beneficios que estos aportan en diferentes patologías de la mano con los tratamientos tradicionales.

Por lo tanto, nacen algunas interrogantes como: ¿Los probióticos podrían ser utilizados como tratamientos profilácticos en Parkinson y Alzheimer?, ¿Podrían estos ser una nueva opción terapéutica para tratar enfermedades neurodegenerativas?, ¿Podrían los probióticos mejorar el efecto del tratamiento tradicional si se administran juntos?, ¿De qué manera mejorarían la calidad del vida del paciente si utiliza probióticos como profilaxis?

Por eso se quiere investigar su efecto beneficioso en enfermedades como Parkinson y Alzheimer ya que se vive en un mundo cambiante y la tasa de natalidad ha ido disminuyendo con los años mientras que la tasa de mortalidad ha ido incrementando, se sabe que en la actualidad la perspectiva de vida es mucho mayor que hace algunos años cuando recién se estaban comenzando a descubrir el tratamiento para las distintas enfermedades de la época.

Por consiguiente, se plantea la siguiente pregunta central:

¿Tienen los probióticos actividad profiláctica para enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer para ser utilizados como nueva opción terapéutica?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar los efectos pleiotrópicos de los probióticos como una nueva opción terapéutica en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas en pacientes con Parkinson y Alzheimer para el periodo de agosto a diciembre del 2019.

### **Objetivos específicos**

Determinar los principales efectos pleiotrópicos de los probióticos encontrados en estudios que tienen beneficio en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer.

Establecer desde la perspectiva de profesionales en salud los principales beneficios que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer Parkinson y Alzheimer.

Desarrollar un esquema terapéutico basado en los efectos pleiotrópicos y beneficios de los probióticos en cada una de las enfermedades neurodegenerativas como una opción terapéutica para el profesional en farmacia.

## Justificación

A través de los años ha existido un avance positivo y de gran magnitud en el campo de la salud, ha habido más investigaciones acerca de enfermedades y de sus tratamientos, se ha descubierto el uso de medicamentos que tienen una acción sobre el organismo conocida como acción principal que además puede tener otros efectos adicionales que coexisten y pueden o no estar relacionados y que pueden ser indeseables o beneficiosos para el tratamiento de múltiples patologías conocidos como efectos pleiotrópicos (Fleitas, 2017, p. 182).

La enfermedad del Alzheimer es la demencia más frecuente en la población geriátrica, esta se diagnostica en personas entre 75 y 80 años (Fernández, Cruchaga, 2016, p. 23). En el año 2006, el número de personas con este padecimiento era de 26,6 millones en el mundo y se cree que para el 2050 la cantidad de personas que pueden padecer de esta demencia sería de 106, 8 millones (Terrano, Serrano, Galano, Betancourt, 2017, p. 968).

La enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia que se estima en 0,3% de la población y siendo aproximadamente el 1% en adultos mayores de 60 años, cuya causa principal es el envejecimiento, cabe destacar que esta es la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayores casos presentados después del Alzheimer (Martínez, Gasca, Sánchez, Obeso, 2016, p. 365).

Las enfermedades neurodegenerativas tienen alta prevalencia en la población geriátrica por lo que su estudio ha llamado la atención de muchos especialistas en el campo de la salud para mejorar sus síntomas y para darle una mejor calidad de vida a la persona que lo padecen; los cambios en el cerebro relacionados con la edad pueden verse años antes de que aparezcan los primeros síntomas del deterioro cognitivo (Leblhuber, Steiner, Schuetz, Fuchs, Goster, 2018, p.1106).

El conocer acerca de posibles tratamientos no convencionales tiene un alto impacto en la sociedad ya que muchos de estos tratamientos se podrían llegar a utilizar como profilaxis y como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer podrían evitar el rápido progreso de estas e incluso mejorar considerablemente los síntomas de las mismas para mejorar la calidad de vida del paciente.

La microbiota intestinal ha despertado el interés de muchos profesionales en el campo de la salud en los últimos años, esta se adquiere rápidamente después del nacimiento, siendo relativamente estable durante toda la vida y cumpliendo un papel homeostático en el ser humano, muchos factores como la edad gestacional, tipo de parto, alimentación neonatal y factores genéticos forman parte del proceso de colonización inicial (Alarcón, González, Castro, 2016, pp.910-911).

También se ha demostrado la influencia que tiene la microbiota intestinal en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer cuyas investigaciones son relativamente nuevas y que le dan un giro a todo lo que se conocía hace muchos años atrás ya que demuestran la existencia de lo que se conoce como “el eje intestino-cerebro”.

Según Pineda (2017) menciona que “la investigación reciente también ha mostrado que la microbiota del tracto gastrointestinal está relacionada con la patogenia del Alzheimer a través del desencadenamiento de enfermedades metabólicas y el progreso de un estado de inflamación de bajo grado” (p. 9).

Con la llegada de las investigaciones acerca de la microbiota intestinal llega a su vez las investigaciones dirigidas a los probióticos y sus beneficios en la salud humana; estos además de su conocido efecto en el tratamiento de diarreas agudas han demostrado su utilidad en la bolsitis de pacientes operados de colitis ulcerosa, al producir la remisión de procesos inflamatorios y prevenir la recurrencia, con una disminución en las recaídas (Casteñeda, 2017, p. 158).

El conocer acerca de los posibles efectos de los probióticos despierta la curiosidad de investigar más y poder utilizarlos en el tratamiento de otras enfermedades como lo son el autismo y otros trastornos o del estado de ánimo estando ya a prueba en modelos animales (Pineda, 2017, p. 9). Así mismo permite investigar sus efectos en alergias intestinales, eczema de la piel, osteoporosis, infección por *Helicobacter pylori*, salud urinaria y vaginal, salud bucal, halitosis y enfermedades del hígado por mencionar algunas enfermedades (Castañeda, 2018, p. 291).

Los probióticos podrían ser utilizados para el tratamiento profiláctico no solo de enfermedades neurodegenerativas sino también para muchas patologías que no tienen relación con padecimientos gastrointestinales ya que estos regulan muchas funciones biológicas y metabólicas y aunque muchas de estas investigaciones están en proceso, no cabe duda de que estos representan

una muy buena opción terapéutica para las distintas poblaciones. (Alarcón, González, Castro (2016, p. 911).

Según Marín, Saavedra, Zúñiga, Salguero (2016) mencionan:

“Se ha demostrado que los probióticos promueven el crecimiento bacteriano. Además, ayudan a mejorar la absorción de minerales en el intestino, a reducir los niveles séricos del colesterol y a restaurar la microbiota autóctona del sistema digestivo cuando ha sufrido daños como consecuencia del estrés intestinal, radiaciones, infecciones y en personas con el sistema inmunológico deficiente o neonatos en cuidados intensivos” (p.250).

La investigación es de suma importancia ya que da a conocer efectos beneficiosos que no se conocían hace años y que pueden mejorar la calidad de vida de las personas con distintas enfermedades a las cuales un solo tratamiento no es eficaz para alcanzar los resultados deseados.

## **Antecedentes**

### **Históricos**

#### **Parkinson**

Según Martínez, Gasca, Sánchez & Obeso en la Revista Médica Clínica de Condes titulada como “Actualización de la Enfermedad de Parkinson” en el año 2016 acerca de la historia de la enfermedad del Parkinson mencionan “Ya hace 2500 años AC se describen diferentes tipos de temblores y parálisis en textos de la Medicina Ayurvédica, que probablemente hicieran referencia a la enfermedad de Parkinson. Varios siglos más tarde, el médico griego Galeno se refiere en sus compendios a temblores y alteraciones de la marcha con descripciones que dominarán la literatura médica hasta la Edad Media” (p. 364).

Como menciona Carrillo para la Revista Medicine en su investigación “Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos” en el año 2019 acerca de la historia de la enfermedad de Parkinson, “La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez en el año 1817 por James Parkinson, quién describió en su monografía titulada “Ensayo sobre la parálisis temblorosa” de las características clínicas de esta enfermedad” (p. 4273).

#### **Alzheimer**

Según Libre, García, Díaz para la Revista periódica de Gerontología y Geriátrica titulada como “Demencias y enfermedad de Alzheimer un recorrido por la historia”, en el año 2014 realizaron una revisión de la literatura nacional e internacional con el objetivo de determinar los antecedentes históricos del Síndrome Demencial. En ella se brinda una panorámica del surgimiento y evolución del Síndrome Demencial, donde se le da importancia a la enfermedad de Alzheimer concluyendo que Esquirol fue el primero en utilizar el término demencia y que fue Alois el primero en referirse a la enfermedad (pp. 1-2).

Custodio, Montesinos, Alarcón publican una revisión bibliográfica para la Revista Neuropsiquiátrica titulada como “Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia” en el año 2018 acerca de la historia del concepto de demencia menciona “la primera alusión escrita e imprecisa sobre el término demencia se encuentra en el poema “De rerum natura” de Tito Lucrecio (siglo I a. C). Cicerón (16-43 a. C), en el ensayo “De senectute” o “Arte de envejecer”, planteaba que la pérdida de memoria del anciano era un enfermedad cerebral añadida al paso de los años” (p. 238).

### **Probióticos**

En la Revista Enfermería Investiga, el autor Castañeda publica la investigación “Microbiota intestinal, pro-bióticos y prebióticos” en el año 2017 mencionan que “los pro-bióticos surgen en la década de los años 60s con la conceptualización inicial realizada por Lily y Stilwell pero fue Parker en 1974, quién lo define como hoy son conocidos, aunque hacía mucho tiempo antes eran consumidos con la ingestión de alimentos ancestrales como yogur o leches fermentadas” (p. 157).

Por otro lado, las Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) en el año 2017 realizan una investigación titulada como “Pro-bióticos y prebióticos” acerca de la historia mencionan que “Elie Metchnikoff postuló que las bacterias ácido-lácticas eran beneficiosas para la salud y capaces de promover la longevidad. Metchnikoff sugirió que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la micro-biota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos” (p. 4).

### **Internacionales**

En la revista Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología los autores Coriat, Azuero, Gil, Rueda, Casteñeda, Rosselli (2017) publicaron un estudio titulado como “Uso de pro-bióticos en el síndrome de Intestino Irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura” tuvo por objetivo realizar un acercamiento al consumo de suplementos nutricionales con base en pro-bióticos como tratamiento de soporte en enfermedades gastrointestinales prevalentes haciendo énfasis en SII y EII, como método utilizado se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Medline y Embase buscando estudios que asociaran suplementos nutricionales con SII o EII, haciendo énfasis en los pro-bióticos. Como resultado se obtuvo que, de un total de 1598 referencias, 43 cumplieron criterios finales de inclusión; el uso de pro-bióticos en SII y EII puede ser una terapia que ayuda a mantener los periodos de remisión de la enfermedad, mejorar la calidad y atenuar procesos fisiopatológicos. Como conclusión del estudio se tiene que el uso de pro-bióticos podría ser una alternativa de soporte nutricional en pacientes seleccionados.

Según Hopfner, Künstner, Müller, Künzel, Zeuner, Margraf, Deuschl, Baines, Kuhlenbäumer (2017) en su investigación “Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort” publicado en la revista Brain Research tuvo como objetivo determinar si la enfermedad de Parkinson está asociada con cambios cuantitativos en la micro-biota intestinal, para

ello analizaron la micro-biota intestinal en 29 casos de enfermedad de Parkinson y 29 controles pareados por edad por la próxima generación como resultado se obtuvo que *Lactobacillaceae* fueron más abundantes en los casos y como conclusión se obtuvo que son necesarias más investigaciones para delinear el papel del intestino en la enfermedad de Parkinson.

En la revista Clinical Nutrition los autores Tamtaji, Taghizadeh, Kakhaki, Kouchaki, Bahmani, Borzabadi, Oryan, Mafi, Asemi (2019) publicaron el estudio “Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson’s disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial” cuyo objetivo fue evaluar los impactos de la suplementación probiótica en movimiento y parámetros metabólicos en individuos con EP (Enfermedad de Parkinson), la metodología utilizada fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se realizó en 60 personas con EP. Los individuos se dividieron aleatoriamente para tomar  $8 \times 10^9$  UFC/ pro-bióticos o placebo (n= 30 cada grupo). Como resultado se obtuvo que la suplementación con pro-bióticos redujo la proteína C reactiva de alta sensibilidad y malondialdehído y mejora los niveles de glutatión en comparación el placebo. La ingesta de placebo no tuvo impacto en otros perfiles metabólicos llegando a la conclusión que en 12 semanas el consumo de pro-bióticos tenía impactos útiles en MDS-UPDRS y pocos perfiles metabólicos.

Según Pietrucci, Cerroni, Unida, Farcomeni, Pierantozzi, Mercuri, Biocca, Stefani, Desideri (2019) en su investigación “Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson’s patients” publicado en la Revista Parkinsonism and Related Disorders tuvieron como objetivo investigar la disimbiosis de la micro-biota intestinal en una población específica seleccionada pacientes con EP, para la metodología se recogieron 152 muestras fecales en 80 pacientes y 72 controles sanos. Como resultados se obtuvieron que la presencia de las familias *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae* fueron mayor en pacientes con EP mientras que *Lachnospiraceae* se redujeron significativamente, como conclusión, cabe mencionar que la EP mostró una composición distintiva la micro-biota. Las predicciones sugieren cambios que favorecen un ambiente pro-inflamatorio en el tracto gastrointestinal y una reducción en la biosíntesis que actúan como precursores de transmisores fisiológicos.

Los autores Ahmadipour, Baharvand, Rahmani, Hasanvand, Mohsenzadeh (2019) publicaron en la revista Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition un estudio llamado “Effect of Synbiotic on the Treatment of Jaundice in Full Term Neonates: A randomized Clinical

Trial” el cuál tenía como objetivo investigar el efecto de los pro-bióticos en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término, para esto se realizó un ensayo clínico aleatorizado, 83 recién nacidos a término, que ingresaron en el hospital para recibir fototerapia en los primeros 6 meses de 2015 se dividieron en 2 grupos: Simbióticos (SG=40) y control (CG=43). El Grupo SG recibió 5 gotas/día de simbióticos, la bilirrubina sérica, heces, frecuencia de alimentación y peso se midieron diariamente, como resultado se obtuvo que la bilirrubina sérica total media en SG fue menor que en la CG, la frecuencia de orina y heces en el SG fue mayor que la del GC y la hospitalización fue más corta que la de CG. Llegando a la conclusión de que el uso de simbióticos tuvo un efecto sobre la ictericia en recién nacidos a término pero que necesitan más estudios para confirmar los usos beneficioso del uso rutinario de simbióticos.

Según Yang, Lu, Li, Cai, Xiong, Hou, Ha (2019) en su estudio “A meta-analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea” publicado en la Revista Medicine tuvo como objetivo evaluar la efectividad de los pro-bióticos y simbióticos para la diarrea aguda en niños e investigo formulaciones de pro-bióticos, tipos de intervenciones y los factores del país, como método se analizaron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo que evaluaban los efectos de los pro-bióticos o simbióticos en esta patología. Como resultado el meta-análisis incluyó 34 estudios con 4911 pacientes, 5 y 29 estudios presentaron los resultados de las intervenciones simbióticas y pro-bióticas, después de la intervención la duración de la diarrea y hospitalización fueron más cortos, la frecuencia de las heces en el día 3 disminuyeron en los grupos pro-bióticos y simbióticos que, en los grupos de control, además, en los análisis de subgrupos, los simbióticos fueron más efectivos que los pro-bióticos para reducir la duración de la diarrea y la hospitalización, y *Saccharomyces* y *Bifidobacterium* fueron más efectivos que *Lactobacillus* para reducir la duración de la diarrea. Como conclusión se tiene que esta meta-análisis respalda los posibles efectos beneficiosos de los pro-bióticos y simbióticos para la diarrea aguda, aunque se requieren más investigaciones para determinar los problemas asociados con las mezclas de pro-bióticos, simbióticos y las dosis apropiadas.

Los autores Chowdhury, Adiamah, Kushairi, Varadhan, Krznaric, Kulkarni, Neal, Lobo (2019) en su estudio “Perioperative Probiotics or Synbiotics in Adults Undergoing Elective Abdominal Surgery” publicado en la revista Annals of Surgery tuvieron como objetivo definir el impacto del tratamiento perioperatorio con pro-bióticos o simbióticos en el resultado

postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía abdominal para ello se realizó una búsqueda en las bases de PubMed, Embase y WHO Global Index Medicus para identificar ensayo que evaluaran pro-bióticos o simbióticos en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva colo-rectal, gastrointestinal superior, trasplante o hepatopancreatobiliar. Como resultados se incluyeron un total de 34 ensayos controlados aleatorios que informaron sobre 2723 participantes. En la intervención, 1354 pacientes recibieron preparaciones prebióticas o simbióticas, mientras que 1369 pacientes recibieron placebo o atención estándar. La administración peri-operatoria de pro-bióticos o simbióticos redujo el riesgo de complicaciones infecciosas después de la cirugía abdominal siendo los simbióticos los que presentaron un mayor efecto; llegando a la conclusión de que los pro-bióticos y prebióticos son seguros y efectivos para reducir complicaciones postoperatorias en las cirugías abdominales.

En la revista *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* los autores Nikolova, Zaidi, Young, Cleare, Stone (2019) publicaron un estudio llamado “Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta- análisis” tuvieron como objetivo identificar la evidencia publicada sobre los pro-bióticos como tratamiento para la depresión en poblaciones clínicamente deprimidas para ello se realizó una búsqueda en PubMed y Web of Science, la efectividad, tolerabilidad y riesgo se extrajeron de los estudios elegibles y se utilizó un modelo de efectos aleatorios para los meta-análisis como resultados solo 3 estudios cumplieron los criterios de inclusión (229 individuos al azar) administrando pro-bióticos como tratamiento complementario a los antidepresivos y uno como tratamiento independiente. Tras la eliminación del último estudio del meta-análisis debido a la heterogeneidad clínica, hubo un efecto positivo general de los pro-bióticos sobre los síntomas depresivos (diferencia de medias estandarizada = 1.371, intervalo de confianza del 95% 0.130-2.613); llegándose a la conclusión de que existe evidencia limitada de la eficacia de los mismos, aunque puede haber un efecto beneficioso de los pro-bióticos en síntomas depresivos si se administran con los antidepresivos.

Los autores Gan, Su, Li, Fang (2019) en su investigación “Efficacy of probiotics and prebiotics in Prevention of Infectious Complications Following Hepatic Resections: Systematic Review and Meta-Analysis” publicado en la revista *J Gastrointest Liver Dis* tienen como objetivo determinar el efecto de los pro-bióticos y prebióticos en la tasa de infección postoperatoria después

de la resección hepática, para ello se realizó búsquedas en PubMed, Medline, Embase y Cochrane Controlled Trials Registry, los datos extraídos se agruparon y se utilizaron en un meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios. Como resultados se incluyeron 4 estudios con 205 pacientes, las tasas de infección en el grupo de pro-bióticos y el grupo de placebo fueron 11.7% y 30.3%, respectivamente, además el uso de pro-bióticos y prebióticos disminuyó la estancia hospitalaria; como conclusión se muestran que la administración de pro-bióticos y / o prebióticos antes del día de la operación disminuye la tasa de infección después de la resección hepática y podría acortar la duración de la hospitalización y el uso de antibióticos.

En la Revista World Journal of Gastroenterology los autores Sun, Wang, Sun, Zhang, Zhang (2019) publicaron el estudio “Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial” cuyo objetivo fue evaluar los efectos terapéuticos en pacientes con ER tratados con una combinación de esomeprazol y pro-bióticos, para ello se utilizaron 134 pacientes con ER que fueron asignados al azar en 2 grupos de 67 sujetos cada uno. El grupo de pro-bióticos se administró con esomeprazol 20 mg 2 veces al día y cápsulas vivas combinadas de *B. subtilis* y *E. faecium* con recubrimiento entérico 500 mg 3 veces al día por 8 semanas, al grupo placebo se administró con 20 mg de esomeprazol dos veces al día y placebo durante ocho semanas. Posteriormente, se realizó un seguimiento de 12 semanas en pacientes que lograron curación endoscópica y clínica. Como resultado se obtuvo que la tasa de curación y la puntuación RDQ no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos ( $P > 0.05$ ); la puntuación del síndrome de diarrea GSRS disminuyó significativamente en el grupo de pro-bióticos ( $P = 0.002$ ), y la tasa negativa de sobre crecimiento bacteriano del intestino delgado en el grupo de pro-bióticos fue significativamente mayor que en el grupo de placebo ( $P = 0.002$ ). De 114 pacientes curados endoscópica y clínicamente, 96 completaron el seguimiento. La prueba de log-rank mostró que el tiempo de recaída fue más corto en el grupo de placebo que en el grupo de pro-bióticos ( $P = 0,041$ ). Además, la terapia tuvo una influencia significativa en el tiempo de recaída, y el riesgo de recaída en el grupo de pro-bióticos fue menor que en el grupo de placebo en cualquier momento durante el seguimiento de 12 semanas (razón de riesgo = 0.52,  $P = 0.033$ ); concluyéndose así que el esomeprazol combinado con pro-bióticos tiene beneficios sobre el tratamiento de RE.

## Nacionales

En el año 2014 en la Universidad Internacional de las Américas, Marchena realizó una investigación sobre “Conocimiento de los Farmacéuticos sobre los beneficios del consumo de pro-bióticos en la prevención y tratamiento de diferentes afectaciones patológicas” la cual tuvo como objetivo analizar el conocimiento que poseían los profesionales en farmacia sobre el beneficio de los pro-bióticos en la prevención y tratamiento de diversas afecciones para ello se realizó un cuestionario de 30 preguntas que fue aplicado a todas las farmacias del cantón de Desamparados donde se valoraron 6 distintas áreas como el perfil socioeconómico, conocimiento de los pro-bióticos, prebióticos, simbióticos, disposición de información y medicamentos con pro-bióticos o prebióticos más utilizados, obteniendo como resultado que un 55% de los encuestados conocen del término pro-bióticos y 45% no lo conocen, un 36% tienen conocimiento de los tipos de pro-bióticos y prebióticos en los medicamentos mientras que un 50% no lo conocen y que solo un 5% de la población encuestada tiene un conocimiento acerca de las indicaciones de los pro-bióticos, mientras que un 64% desconocen de las mismas llegándose a la conclusión de que aún hay mucho vacío con respecto a ese tema.

En ese mismo año (2014), Cortes y Sandoval realizaron una investigación en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) titulada como “ Análisis del conocimiento y uso de pro-bióticos por parte de los regentes farmacéuticos en farmacia comunitaria de San Ramón, Esparza, Barranca, Puntarenas centro y Miramar de agosto a octubre del 2014” cuyo objetivo fue analizar el grado de conocimiento de los farmacéuticos sobre el uso de pro-bióticos para llevar a cabo esta investigación se realizó una encuesta con 14 preguntas aplicadas a los regentes farmacéuticos de estas comunidades obteniendo como resultado que un 48% de los farmacéuticos no creían tener buenas bases acerca del tema llegando a la conclusión de que existe una deficiencia de conocimiento con respecto a este tema.

En la Universidad Internacional de las Américas se realizó una investigación en el año 2017 acerca del “Análisis del impacto socioeconómico de la infección *Clostridium Difficile* en el ámbito hospitalario y el uso simultáneo de pro-bióticos con antibioticoterapias como una alternativa para la prevención” a cargo de Vargas. Esta investigación tuvo como objetivo analizar el impacto socioeconómico de la infección de *Clostridium difficile* en el ámbito hospitalario del Seguro Social Costarricense y el uso de pro-bióticos como una alternativa profiláctica al implementarse su

administración con las antibioticoterapias para ello se realizó una revisión bibliográfica durante el periodo de enero 2019 hasta junio del 2017 fundamentada en las principales bases de datos: PubMed, Scielo, Medline, Embase, PEDro, The Cochrane Library, Elsevier como resultado se obtuvo que la microbiota juega un papel trascendental para desarrollar infecciones, los pro-bióticos tienen un efecto positivo sobre la micro-biota intestinal y ayudan a restaurar el desequilibrio que aprovecha *Clostridium difficile* llegando a la conclusión de esta investigación que actualmente la Red Hospitalaria de la CCSS no contempla ninguna medida preventiva a desarrollar la Infección clostridial, y que de todos los pro-bióticos solo el *Saccharomyces boulardii* tiene estudios es la prevención de Clostridium.

En el año 2017 en la UNIBE, Aguilar y Díaz realizaron una investigación titulada “Comprobación de la existencia de pro-bióticos en fermentaciones caseras, sus potenciales beneficios y posibles contaminantes” donde su objetivo fue comprobar la existencia de pro-bióticos en una fermentación casera mediante su aislamiento y comprobar las secuencias genéticas con el fin de determinar cuál se encuentra en una fermentación láctica, como método se utilizó un estudio analítico experimental utilizando leche fermentada en los laboratorios de dicha institución y en el Centro Nacional de Innovaciones Biotecnológicas (CENBiot), obteniéndose como resultado la comprobación de la presencia de micro-organismos pro-bióticos como *L. kefir* en la fermentación casera.

Por otro lado, en la Universidad Internacional de las Américas se realiza una investigación a cargo de Alfaro en el año 2017 denominada como “Uso de los pro-bióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes adultos que poseen factores de riesgo cardiovascular” donde se planteó como objetivo analizar el uso de pro-bióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes adultos que poseen factores de riesgo cardiovascular utilizándose para la misma artículos, tesis, investigaciones, revistas, estudios obtenidas de bases de datos científicas de los cuales se recolectaron 36 investigaciones obteniéndose como resultados que para obesidad las cepas pro-bióticas *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus plantarum* se produjo una reducción en el índice de masa corporal (IMC). En diabetes el uso de pro-bióticos también tuvo una disminución en la glicemia en ayuno, en los niveles de glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y que los pro-bióticos *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus acidophilus* en presión arterial poseen

efectos positivos, concluyéndose que los pro-bióticos podrían utilizarse para el tratamiento de personas con riesgo cardiovascular.

### **Proyecciones**

Con este trabajo de investigación se pretende analizar los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en parkinson y alzheimer, además de poder determinar el grado de conocimiento por parte de los profesionales en el área de la salud para lograr identificar si existe un vacío del mismo con respecto a este tema.

Se procura fomentar más investigaciones acerca de los pro-bióticos en distintas patologías, además de realizar un esquema terapéutico acerca del uso de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas para los profesionales en farmacia.

Por lo tanto, poder enriquecer de conocimiento a los profesionales del área de la salud acerca de la alteración del eje intestino-cerebro y su relación con enfermedades neurodegenerativa y poder nutrir de conocimiento a las futuras generaciones en el campo de la farmacia acerca del impacto del uso de los pro-bióticos en pacientes geriátricos con enfermedades neurodegenerativas para que así sean capaces de educar a los pacientes, cuidadores y médicos.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **Sistema Nervioso**

El Sistema Nervioso se comienza a formar por una única célula original, el óvulo fertilizado mejor conocido como cigoto, que es aquel en donde todas las células diferenciadas surgirán, incluidas las neuronas; este sistema comienza a formarse en el tubo neural, el tubo neural está compuesto por células madre que darán lugar a futuras células nerviosas- neuronas- como las células gliales que son aquellas células multifuncionales de apoyo a la función y estructura neural (Rohlf, 2016, p. 5).

El Sistema Nervioso está compuesto por Sistema Nervioso Central que abarca médula espinal y encéfalo, una parte periférica denominada Sistema Nervioso Periférico compuesto por nervios craneales y raquídeos y un Sistema Autónomo formado por neuronas que inervan el músculo liso y cardíaco y otra parte que interactúa con el medio ambiente, una vez que se ha formado las tres capas germinativas que dan origen a todos los órganos y estructuras corporales el ectodermo se diferencia en el ectodermo superficial que da origen a la piel y órganos anexos y el neuro-ectodermo que da origen al sistema nervioso (Chu Lee, Cuenca, López, 2015, p. 34).

### **El Cerebro**

El cerebro es considerado la parte más grande del encéfalo. Se divide en dos hemisferios cerebrales pares separados por la cisura longitudinal, la corteza cerebral está compuesta por la sustancia gris; a su vez el cerebro se encuentra dividido en lóbulos. Los procesos del pensamiento consciente, funciones intelectuales, el almacenamiento de la memoria y los patrones motores complejos se originan en este órgano (Martini, Timmons, Tallitsch, 2009, p. 387).

El lóbulo frontal se piensa que su función está relacionada con la anticipación y predicción de las consecuencias de la conducta, por otro lado el lóbulo parietal tiene gran importancia para la percepción somatostética es decir, la apreciación de la importancia de la información sensitiva integrada de varios sistemas sensitivos; el lóbulo temporal es de gran importancia con respecto a la percepción y memoria de patrones sensitivos como figuras geométricas y rostros o a lo que se conoce como memoria de largo plazo y el lóbulo occipital necesario para la función visual gnóstica (Grossman, Mattson, 2014, pp. 815, 817).

El cerebro humano se desarrolla en el tercer trimestre del embarazo de la gestación hasta los 2 años. A los 2 años el volumen del cerebro alcanza aproximadamente un 80-90% del tamaño

del cerebro adulto; otros descubrimientos han demostrado que el cerebro no es un órgano estático, sino que posee una gran flexibilidad y dinamismo y sus neuronas tienen la capacidad de crecer y permanecer en un constante cambio (Marrero, 2016, p. 3).

Existen periodos críticos para el desarrollo cerebral normal, siendo la vida intrauterina y el primer año de vida, las etapas del desarrollo del cerebro son cuatro: proliferación neuronal, migración, organización y laminación del cerebro y mielinización; estas etapas no son consecutivas por lo que pueden ser afectadas si existe un agente externo o interno en el medio por ejemplo, el consumo de drogas por parte de la madre o estados de desnutrición en los niños pueden afectar estas fases de forma permanente (Medina, Caro, Muñoz, Leyva, Calixto, Vega, 2015, p. 566).

El cerebro se encuentra dentro del cráneo, formando parte del Sistema Nervioso Central; es considerado una de las partes más grandes del encéfalo, su peso oscila entre 1.150 gramos en el varón y 1.000 gramos en la mujer, consumiendo un 20% del oxígeno. Al interior del cerebro se encuentran estructuras de gran importancia como lo son la memoria a corto plazo y el aprendizaje, denominada Hipocampo (Chu Lee *et al.*, 2015, p. 146).

### **Funciones**

Desde hace muchos años se han presentado varias teorías con respecto al funcionamiento del cerebro; una de esas teorías fue el localizacionismo puro o la teoría de "mapas frenológicos" propuestos por Franz Joseph Gall y Karl Kleist en el siglo XIX. Esta teoría planteaba que funciones cerebrales superiores se podía localizar en áreas específicas del cerebro, pero fue Paul Brocca que determinó que cuando se produce una alteración en la articulación del lenguaje, la causa sería una lesión en el tercio posterior del giro frontal inferior del cerebro llamándolo "el centro de las imágenes motoras de las palabras" (Cabrales, 2015, p. 93).

El avance tecnológico ha tenido gran relevancia en cuanto al funcionamiento psicológico del ser humano, sobre todo a partir de aquellos estudios basados en el empleo de la imagen de resonancia magnética funcional, permitiendo un importante avance en la neurociencia cognitiva (Klimenko, 2017, p. 209).

Por otro lado, las funciones ejecutivas son de gran importancia ya que estas incluyen la anticipación y desarrollo de la atención, control de impulsos y auto-regulación, flexibilidad mental y utilización de la realimentación, planificación y organización, selección de forma efectiva de

estrategias para resolver los problemas y la monitorización. Además de estas funciones se han postulado procesos conocidos como fríos que incluyen procesos cognitivos y procesos calientes que representan respuestas afectivas (Bausela, 2014, p. 22).

Tabla 1. Factores neuropsicológicos y funciones cerebrales.

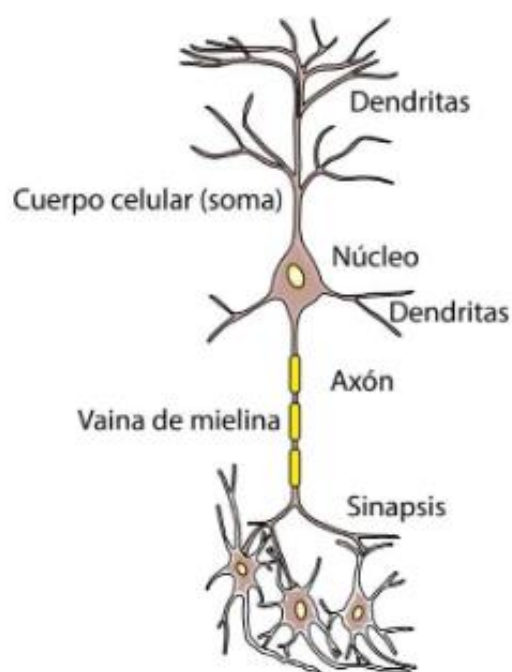
Factor	Función
Programación y Control	Garantizar el proceso de ejecución de una tarea de acuerdo con un objetivo
Organización Secuencial de Movimiento y Acciones	Garantiza el paso fluente de un movimiento a otro, inhibe el eslabón motor anterior para el paso flexible al eslabón motor posterior
Oído fonemático	Garantiza la diferenciación de sonidos verbales del idioma
Análisis y Síntesis cenestésica	Sensibilidad táctil fina, precisión de posturas y poses, articulación del lenguaje de acuerdo con el punto y modo de articulación
Retención audio- verbal	Estabilidad de la huella Mnésica en la modalidad audio verbal
Retención visual	Estabilidad de la huella Mnésica en la modalidad visual
Perceptivo Analítico	Percepción y producción adecuada de rasgos esenciales y su ubicación y las relaciones espaciales entre los elementos de la situación
Perceptivo Global	Percepción y producción adecuada de la forma general, de los aspectos métricos y las proporciones de objetos
Fondo General de Activación Inespecífico	Fondo y estabilidad de la ejecución de la acción

Nota: Tomado de (Cabrales, 2015, p. 94).

## Neurona

La neurona es considerada como la unidad elemental del procesamiento y transmisión de la información del Sistema Nervioso, estas unidades presentan muchas funciones especializadas, se encargan de recibir, codificar y transmitir la información a su sitio diana donde se requiera la información; las neuronas poseen tamaño y forma variados, pero todas comparten cuatro estructuras básicas: un cuerpo celular, dendritas, axón y botones terminales, observados en la figura 1 (Rodríguez (2017, pp. 27-28).

Figura 1. Estructura de las Neuronas.



Nota: Tomada de (Pasantes (2017, p. 28).

Las neuronas se localizan en el encéfalo, médula espinal y ganglios y tienen la característica de presentar una membrana plasmática excitable, la cual recepta estímulos y conduce los impulsos nerviosos entre neuronas o con células como lo son las fibras musculares de la placa motora, este proceso que se conoce como sinapsis; las neuronas pueden medir de 4 a 135 micras en una persona madura y el cerebro humano contiene cientos de millones de estas células nerviosas en todo el organismo (Chu Lee *et al.*, 2015, p. 60).

Las neuronas pueden clasificarse en tres grupos funcionales: neuronas sensitiva (transmiten la información del Sistema Nerviosa Central), las neuronas motoras (estimula o modifica la actividad de un tejido, órgano o sistema orgánico periférico), aproximadamente existen medio millón de este tipo de neuronas y las inter-neuronas (responsables de los impulsos sensitivos y la coordinación de los impulsos motores); estas inter-neuronas a su vez se clasifican en excitatorias o inhibitorias (Martini *et al.*, 2009, pp. 351-352).

### **Sinapsis**

El concepto de sinapsis fue desarrollado por el neuro-fisiólogo británico Charles S. Sherrinton a finales del siglo XIX y la cual sentó las bases modernas de la neurofisiología, esto lo hizo mediante un microscopio electrónico que descubrió que la membrana neuronal se halla completamente separada de otras neuronas, mientras que en la sinapsis se produce un íntimo contacto, con el espacio de separación de unos 200 nanómetros, estas estructuras regulan la transmisión de la información (Melo, 2011, pp.11-12).

La sinapsis es el proceso en el que neuronas que están organizadas en redes y sistemas hacen contacto entre ellas a través de contactos funcionales altamente especializados, estos contactos pueden ocurrir entre diversas partes de las neuronas como: axosomática, axoxónica, somatosomática y dendrosomática pero estas sinapsis también pueden depender de los neurotransmisores y se pueden clasificar en eléctricas y químicas (Chú Lee *et al.*, 2015, pp. 62-63).

Según Romero (2019) menciona que “la sinapsis eléctrica se da a través de uniones gap. La transmisión de la primera neurona con la segunda no se produce por la secreción de un neurotransmisor (es más rápida que la sinapsis química). La sinapsis química se produce a través de células que están separadas entre sí por un espacio llamado “hendidura sináptica” y la comunicación neuronal se da por medio de neurotransmisión (es la más vulnerable al medio)” (p.19).

## Neurotransmisores

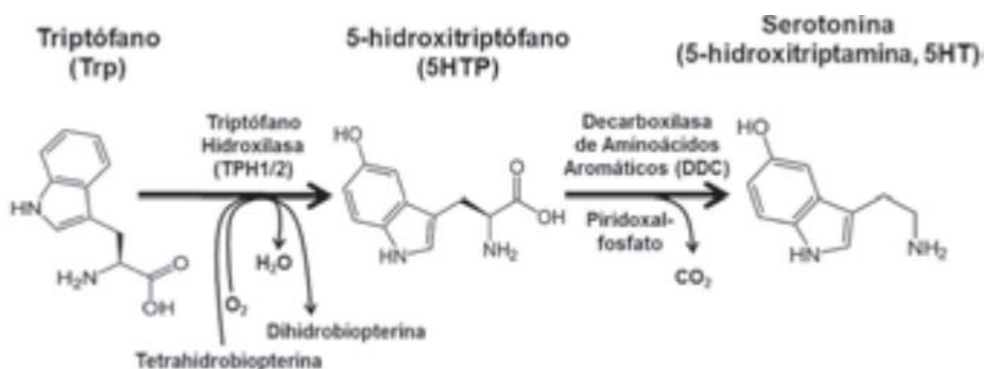
En 1921 el médico austriaco Otto Loewi demostró la participación de sustancias características de transmisores químicas; esto lo descubrió mientras experimentaba con corazones de rana latiendo, cuando estimulo el nervio vago, la frecuencia de latidos se redujo al colocar el corazón en el líquido del primer experimento se disminuyó la frecuencia del mismo; Loewi llamó a la sustancia contenida como "Vagusstoff" que posteriormente se identificó como acetilcolina, en la actualidad se conoce que existen 60 neuro-transmisores (Melo, 2011, p. 13).

Los neurotransmisores son sustancias químicas que excitan, inhiben o modifican la respuesta de las células cerebrales, los más importantes incluyen aminoácidos (Glutamina, glicina, ácido  $\gamma$  - aminobutírico (GABA)), neuro-péptidos (Sustancia P, endorfinas, encefalinas) y monoaminas (Serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina); el proceso de neurotransmisión incluye la síntesis, almacenamiento y la liberación de un neurotransmisor (Grossman, Mattson, 2014, p. 785).

## Serotonina

La 5- hidroxitriptamina (5-HT) o mejor conocida como la serotonina es un neurotransmisor que el cerebro sintetiza a partir de un aminoácido conocido como triptófano como se muestra en la figura 2, se le atribuye el crear la sensación de bienestar y felicidad en el organismo, la serotonina se encuentra en muchas partes del organismo en las que se menciona el sistema gastrointestinal, la sangre y el sistema nervioso central, regula gran cantidad de procesos físicos y mentales como el apetito, los niveles de ansiedad, el sueño, comportamiento sexual y conductas adictivas, entre otras (León, 2015, p. 103).

Figura 2. Síntesis de la Serotonina.



Nota: Tomado de (Cataldo, Cortés, Galgani, Olmos, Santos, 2014, p. 499).

Otras de las funciones reguladas por este neurotransmisor son el controlar la temperatura corporal, la actividad motora y las funciones perceptivas y cognitivas, regular la dopamina y noradrenalina relacionadas con las sensaciones de angustia, ansiedad, miedo, agresividad y problemas alimenticios, controla los parámetros de densidad ósea, interviene en la regeneración hepática, funcionamiento vascular y frecuencia del latido cardiaco, previene desequilibrios mentales como la Esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo y autismo infantil, inhibe la secreción gástrica y favorece la proliferación dependiendo del tipo de receptor estimulado (Vilaplana, 2016, p. 19).

Según Díaz, González (2012) mencionan:

“El sistema serotoninérgico juega un papel crítico en la regulación del humor y el temperamento. Los medicamentos para aumentar la neurotransmisión serotoninérgica son eficaces para tratar una variedad de trastornos mentales, incluido el trastorno depresivo mayor” (p. 109).

Con respecto a la liberación de la serotonina, la serotonina que es liberada por las terminales sinápticas produce efectos rápidos y localizados sobre las terminales post-sinápticas que se propagan por neuronas que se conectan de manera directa con las serotoninérgicas, mientras que la serotonina que es liberada en sitios extra-sinápticos se difunde en el medio extracelular con un volumen variable y tiene la capacidad de activar cualquier neurona que tenga receptores para este transmisor, la concentración de la misma es dependiente de la activación de los mismos, este mecanismo de acción es conocido como “transmisión paracrina” (Trueta, Cercós, 2012, p. 436).

Según Sebastián-Domingo, Sebastián-Sánchez (2018) mencionan respecto a la serotonina que “una vez en el plasma, suelen almacenarse en las plaquetas, en las que hay niveles importantes de Transportadores Selectivos de Serotonina (SERT), que captan las moléculas del plasma para ingresarlas en el citoplasma plaquetario. En el tracto gastrointestinal el SERT está presente en la mucosa (CEC y enterocitos) y en los nervios del SNE (Sistema Nervioso Entérico)” (p. 12).

### **Noradrenalina**

Se libera desde la médula suprarrenal a la sangre como una hormona, mientras que para el sistema nervioso central y sistema nerviosos simpático es un neurotransmisor liberado a partir de las neuronas noradrenérgicas y neuro- ganglionares, este neurotransmisor se conoce como el de la

motivación directa y se activa cuando al individuo algo le interesa o para huir frente a una situación de peligro (Prieto, Moreno, 2016, p. 256).

La noradrenalina tiene múltiples funciones fisiológicas y homeostáticas, modula los procesos de atención y de alerta, una de las patologías más comunes relacionadas a este neurotransmisor que se podría presentar por una alteración funcional, es el déficit de atención (Romero, 2019, p. 19).

Esta catecolamina natural es metabolizada por la MAO y la COMT y se eliminará rápidamente por re-captación; se dice que este neurotransmisor es el estimulante más potente de los receptores  $\alpha$  y ejerce su efecto de manera directa aumentando el retorno venoso por medio de la vasoconstricción, aumentando la presión arterial, como tratamiento en shock séptico es el agente vasoconstrictor de primera elección en este tipo de pacientes (Gutiérrez, Sánchez, 2016, p.220).

Según Márquez, Gómez, González, Ruíz, Cárdenas (2016) mencionan “la re-captación de la noradrenalina en la hendidura sináptica, hecha posible por el transportador de noradrenalina, es el mecanismo principal de inactivación de esta catecolamina. La acción del transportador de noradrenalina es un factor clave en su regulación, concentraciones aumentadas de transportador de noradrenalina o un incremento en su función resultaría en una inactivación mayor de noradrenalina y viceversa” (p. 8).

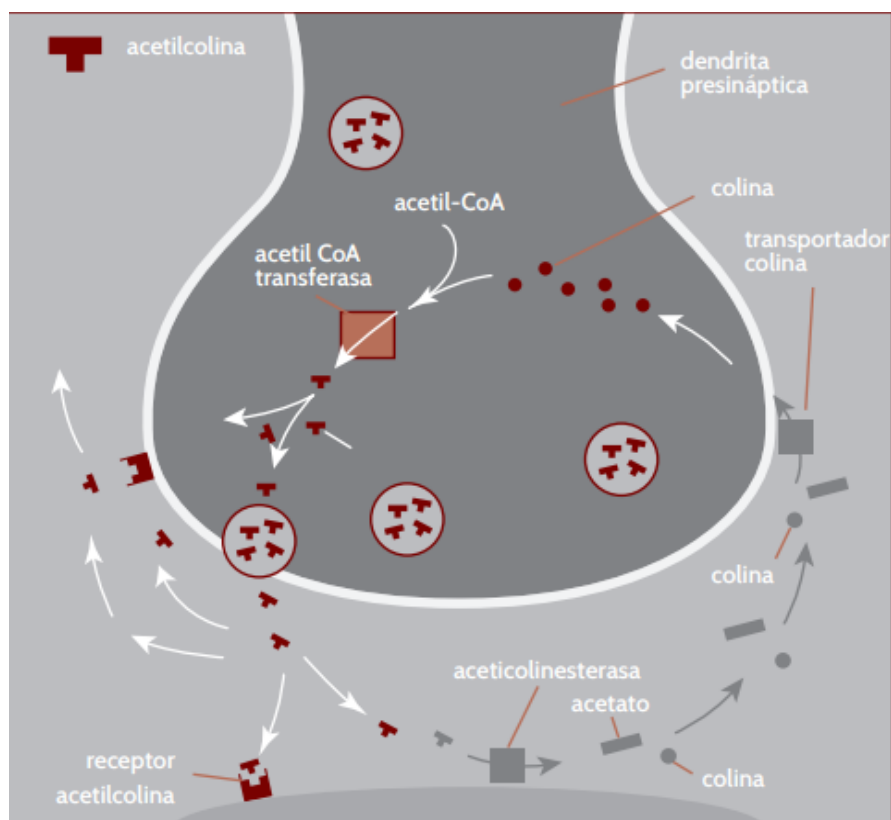
Al igual que la noradrenalina, la adrenalina es otra catecolamina que es liberada en situaciones de ira, estrés o ansiedad y por reacciones alérgicas o de hipotensión mediada por otras neuronas ejerciendo su efecto mediante la unión a receptores adrenérgicos o adrenorreceptores; estos receptores se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y autónomo, así como en tejidos periféricos como en el músculo radial, iris, piel y mucosa de los vasos sanguíneos en el corazón, esfínter, vejiga, médula suprarrenal, entre otros (Alcántara, Hernández, 2018, p. 224).

### **Acetilcolina**

La acetilcolina es uno de los neurotransmisores más abundantes en el sistema nervioso central y periférico y fue el primero en identificarse como sustancia con funciones neurotransmisoras, esta sustancia fue descubierta por Otto Loewi en 1936 y esta es sintetizada a partir

de la colina y acetil-CoA mediante la enzima acetiltransferasa como se observa en la figura 3, además esta tiene dos receptores: muscarínicos y nicotínicos (Farías, Mascher, Paredes, Torres Juárez, 2010, p. 32).

Figura 3. Síntesis de Acetilcolina



Nota: Tomada de (Sanabria, Alvarado, Monge, 2017, p. 78).

Aproximadamente un 10% de los procesos de sinapsis en el sistema nervioso central se deben a este neurotransmisor al que se le atribuyen funciones importantes como modular los factores mnésicos o de memoria, el de aprendizaje y las funciones vegetativas; una de las patologías más importantes debido a anomalías en las vías acetilcolinérgicas es el trastorno neuro-cognitivo conocido como Alzheimer (Romero, 2019, p. 19).

La acetilcolina además de mediar la transmisión neural en la sinapsis ganglionar de los sistemas simpático y parasimpático; es el principal neurotransmisor de las neuronas eferentes post-ganglionares parasimpáticas y vagales, la acetilcolina disminuye en forma dosis dependiente la

producción de TNF- $\alpha$  en cultivos de macrófagos estimulados por endotoxinas por medio de mecanismos postranscripcionales (Hernández, Becerril, Álvarez, Pavón, 2008, p. 29).

Por otro lado, mencionando a los receptores de acetilcolina se encuentran los receptores muscarínicos están presentes en distintos órganos y tejidos periféricos como lo son el tejido cardiaco, músculo liso y glándulas exocrinas y dentro del sistema nervioso central, en el cerebro estos están localizados en las terminales sinápticas, regulando la liberación de neurotransmisores auto-receptores y hetero-receptores (Flores, Segura, 2005, p. 319).

Los receptores nicotínicos se localizan en músculo esquelético, en los ganglios del Sistema Nervioso Periférico y en diversas regiones del Sistema Nervioso Central, estos son receptores permeables a sodio, potasio y calcio, en el sistema nervioso central estos se localizan en la pre-sinapsis, modulando la liberación de GABA, adrenalina, serotonina, AcCo y glutamato y estos están compuestos por subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  (López, García, 2003, p. 68).

### **Dopamina**

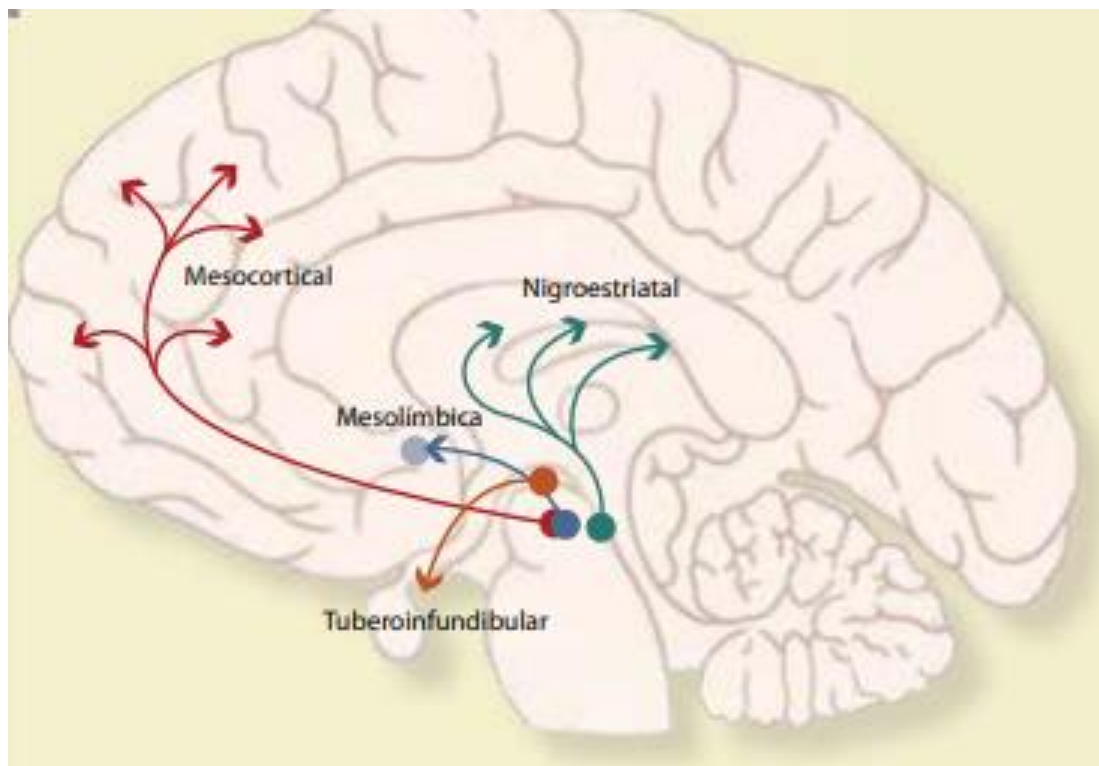
La dopamina es considerada una amina biógena que se encuentra en el sistema nervioso central, se clasifica como un neurotransmisor catecolaminérgico debido al catecol en su núcleo y una cadena de etilamina, esta participa en la regulación de la función motora, la emotividad y la afectividad, mientras que en el sistema nerviosos periférico modula la función cardiaca, tono vascular y la motilidad gastrointestinal (Ávila, Pérez, 2017, p. 55).

Este neurotransmisor incluye actividad motora, la alimentación, el efecto, la recompensa, el sueño, la atención, la memoria, el aprendizaje, el humor y la habilidad para experimentar placer; las neuronas dopaminérgicas están ubicadas en la sustancia negra, el cuerpo estriado y en el sistema límbico y tiene mucha importancia porque sus desregulaciones pueden causar múltiples trastornos neurodegenerativos y neuro-psiquiátricos (Montero, Velásquez, Caldera, Vera, Blanco, Ángel Migliore, Rodríguez, Migliore de Ángel, Charris, Israel, López, Izquierdo, Ortega, Ramírez de Bracho, Ángel, 2018, p. 42).

La dopamina es un regulador clave de adaptar la acción, emoción, motivación y cognición. Se considera como una sustancia mensajera, dichos mensajes son transmitidos por vías neurotransmisoras principalmente cuatro: vía mesolímbica (motivación, emociones y recompensa),

mesocortical (síntomas cognitivos, emociones y afectivos), nigroestriada y tuberoinfundibular como se aprecia en la figura 4 (Gaxiola, 2015, pp. 42-43).

Figura 4. Vías Neuro-transmisoras de Dopamina.



Nota: Tomado de (Méndez, Romero, Cortés, Ruíz, Próspero, 2017, p. 9).

Los receptores dopaminérgicos están acoplados a proteínas G y divididos en dos tipos de familias farmacológicas : D1 y D2; los receptores D1 están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc para la traducción de señales, mientras que los receptores D2 inhiben la formación de AMPc y están acoplados a la proteína G, activas canales de potasio y reducen la entrada de iones de calcio mediante canales dependientes del voltaje; en el sistema periférico son moduladores de la motilidad gastrointestinal, función cardiaca y tono muscular (Prieto, Moreno, 2016, p. 256).

La dopamina es precursora de la epinefrina, una de las moléculas neurotransmisoras con efectos cardiovasculares, hormonales, renales y del sistema nervioso central como se ha estado mencionando, la falta de dopamina puede causar enfermedades como Parkinson y cuando esta se encuentra en altas concentraciones puede causar efectos en el sistema nervioso simpático,

acompañado de un aumento en la presión arterial y provocar Esquizofrenia (Tkach, Ojani, Nechyporuk, Yagodynets, 2015, p. 59).

### **Enfermedades Neuro-degenerativas**

Según Torrel (2015) menciona que las enfermedades neurodegenerativas “constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al Sistema Nervioso Central y se caracteriza por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas cerebrales o sistemas anato-funcionales” (p.374).

Según Villa, Saucedo (2017) hacen referencia a que:

“El envejecimiento en la población mundial es considerado un tema prioritario de salud según la OMS. La proporción de personas mayores de 60 años se ha incrementado debido al aumento de la esperanza de vida y la disminución de la tasa de fecundidad. Entre las numerosas condiciones patológicas asociadas con el envejecimiento se encuentran las enfermedades neurodegenerativas que afectan actividades importantes del cuerpo humano como el equilibrio, movimiento, hablar, deglutir, respirar y funciones del corazón” (p. 8).

Las enfermedades neurodegenerativas pueden aparecer en distintas etapas de la vida del individuo, esta puede aparecer en una etapa precoz o en edades avanzadas debido al deterioro cognitivo y cerebral producidos por la edad; generalmente los pacientes conocen cuando comenzaron los síntomas pero no cuando comenzó la enfermedad, la disminución progresiva de las funciones motoras, sensoriales y cognitivas aparecen como consecuencia de los años y se conocen como envejecimiento” (González, Díez, Granda, Daunesse, Valles, 2018, p. 175).

Este tipo de enfermedades producen alteraciones a nivel de la conciencia o de los mecanismos de deglución que obligan a un soporte nutricional especializado tanto a nivel hospitalario como en el domicilio; a nivel de factores nutricionales en este tipo de pacientes son: ingesta inadecuada, alteración del tracto gastrointestinal, variaciones con el gasto energético y el propio tratamiento para tratar las mismas (De Luis, Izaola, De la Fuente, Muñoz, Franco, 2015, p.946).

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por un mecanismo patogénico que consiste en la agregación y acumulación de proteínas mal plegadas que se depositan intra o extracelularmente lo que produce la muerte celular; en la actualidad estas enfermedades no

tienen un tratamiento etiológico por lo que el tratamiento es solamente para tratar los síntomas y estos tratamiento también pueden llegar a ser paliativos en estadios muy avanzados (González, 2018, p. 2).

Entre algunas de las enfermedades neurodegenerativas se pueden mencionar:

### **Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)**

Las enfermedades de la moto-neurona son consideradas un grupo heterogéneo de trastornos en lo que en los que la pérdida selectiva de la función de las moto-neuronas inferiores tiene una alteración del control del movimiento voluntario del sistema nervioso. La ELA es una enfermedad progresiva y conduce a la muerte por parálisis respiratoria, la supervivencia a esta enfermedad es aproximadamente de tres a cinco años (Serra-Ruíz, Serra- Valdés, 2019, p. 609).

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Jean Martin Charcot y Joffrey en 1850, por lo que aun en la actualidad esta enfermedad se conoce como “Enfermedad de Charcot”; ellos diferenciaron una forma que correspondía a la atrofia muscular progresiva, desde esa época Charcot señalo la degeneración selectiva de las moto-neuronas del asta anterior espinal y de los núcleos de los nervios craneales en conjunto con la degeneración de los tractos cortico-espinales (Domínguez, Ramos, Toledo, Montes de Oca, 2018, p. 56).

La Enfermedad Lateral Amiotrófica es una alteración específica de tejido y de tipo celular siendo la enfermedad degenerativa de las moto-neuronas las principales células afectadas; aunque hay factores que determinan la afectación de este tipo neuronal pero no son bien conocidos; se cree que los factores para su especial vulnerabilidad puede ser su gran tamaño, requerimientos mitocondriales elevados, elevada sensibilidad a los agentes excitotóxicos y una capacidad reducida de respuesta y de procesos chaperonodependientes (Riancho, Gonzalo, Ruíz, Berciano, 2015, pp. 28-29).

### **Enfermedad de Huntington**

La enfermedad de Huntington es una condición hereditaria que se desencadena en un trastorno a nivel encefálico produciendo una serie de movimientos incontrolados e involuntarios a nivel fisiológico; cabe destacar que esta enfermedad fue descrita por primera vez por el médico George Huntington en el año 1872 quien llamo a esos movimientos incontrolados como “Corea de Huntington” (Parra, Benjumea, Gallego, 2016, p. 45).

Los síntomas motores de esta enfermedad suelen iniciar entre los 35 a 40 años de edad aunque también se reporta que esta podría comenzar en la infancia o en etapas seniles, la corea suele ser sutil, el paciente puede aparecer ansioso o nervioso, en los cambios cognitivos los pacientes llegan a desarrollar demencia que incluyen lo que son dificultades en las funciones de activación cognitiva, alteraciones psicomotoras, dificultad para la evocación de recuerdo, pobreza para resolver problemas entre otros y los cambios psiquiátricos pueden ocurrir en cualquier punto de la evolución de la enfermedad (Neri, López, Estrada, Carrasco, Enríquez, González, Leal, Otero, Rodríguez, Aguilar, Velázquez, Rodríguez, 2016, pp. 66-67).

La intervención de las personas con esta enfermedad debe realizarse con un grupo interdisciplinario de profesionales en la salud, la participación en el campo de la genética para ofrecerle al paciente un diagnóstico molecular, además de especialistas en área de neurología y psiquiatría y nutrición son de suma importancia para tratar los síntomas de la misma (Suárez, Vásquez, 2015, p. 27).

### **Demencia con cuerpos de Lewy**

Fue en 1912 que Friedrich Lewy describió por primera vez las inclusiones citoplasmáticas que ahora se conocen como los cuerpo de Lewy en la sustancia negra, en la enfermedad de Parkinson, la primera descripción de los Cuerpos de Lewy a nivel cortical asociado a demencia fue en 1961 hasta los años 80 en que se comienzan a incorporar técnicas de inmuno-histoquímica para marcar ubiquitina y sinucleína (Golimstok, 2017, p. 105).

La demencia por cuerpos de Lewy es caracterizada por la presencia de cuerpos de Lewy a nivel cortical y subcortical, posee tres criterios de diagnóstico principales: signos extra-piramidales, fluctuaciones cognitivas y alucinaciones visuales a diferencia de la enfermedad de Parkinson esta enfermedad se distribuye de forma difusa en la corteza cerebral (Dey Garzón, Montoya, Carvajal, 2015, p. 260).

Según Manso, Fernández (2015) mencionan que la demencia por cuerpos de Lewy:

“También se conoce como “Parkinson plus”, ya que posee alteraciones del sistema extra-piramidal y neuropsicológicas similares a las de la enfermedad de Alzheimer. Tiene una evolución rápida (4-5 años), ya que los pacientes pierden cada año una media de 4-5

puntos en el Mini-Mental State Examination. Existe una pérdida neuronal encefálica y se observa la presencia de dichos cuerpos de Lewy” (p. 63).

### **Parkinson**

La enfermedad de Parkinson (EP) es considerada la segunda enfermedad con mayor prevalencia en la población geriátrica después del Alzheimer, caracterizada por ser una enfermedad de curso lento que por lo general aparece en personas alrededor de los 60 años, existiendo casos de personas de 20-50 años con este padecimiento; los signos más comunes de esta enfermedad son aquinesia o ausencia total del movimiento, temblor en estado de reposo, aumento de la tensión muscular y resistencia al movimiento e inestabilidad en la postura por pérdida del equilibrio (Hurtado, Cárdenas, Cárdenas, León, 2016, p. 2).

Según Gómez, Roldan, Morales, Pérez, Torner (2012) mencionan:

“La característica patológica de esta enfermedad es la pérdida pronunciada de neuronas productoras de dopamina que se localizan en la sustancia *nigra pars compacta*; estas células normalmente liberan dopamina en sus terminales axónicas en el cuerpo estriado y forman parte del sistema extra-piramidal de regulación motora, por lo mismo, su pérdida se traduce en los trastornos del movimiento” (p. 25).

La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida, aunque se suele pensar que podría ser multifactorial, los principales factores etiológicos son de naturaleza genética y ambiental, esta enfermedad es generalizada ya que la  $\alpha$ -sinucleína no es un componente único sino que es solo uno de los actores responsables del complejo deterioro de los procesos bioquímicos y moleculares involucrados en las vías metabólicas (Casavilca, Cancino, Bertani, Boluda, 2018, p.168).

Como parte de los pacientes que poseen esta enfermedad es importante que ellos estén con cuidador especialista que promueva el mantenimiento de una adecuada calidad de vida, se ha reportado que la presencia de cuidadores con pacientes que padecen de la enfermedad de Parkinson disminuye la morbilidad de estos pacientes, este papel por lo general lo ocupa un miembro de la familia, pareja o un amigo cercano (Rodríguez, Camacho, Cervantes, González, Velázquez, 2015, p. 258).

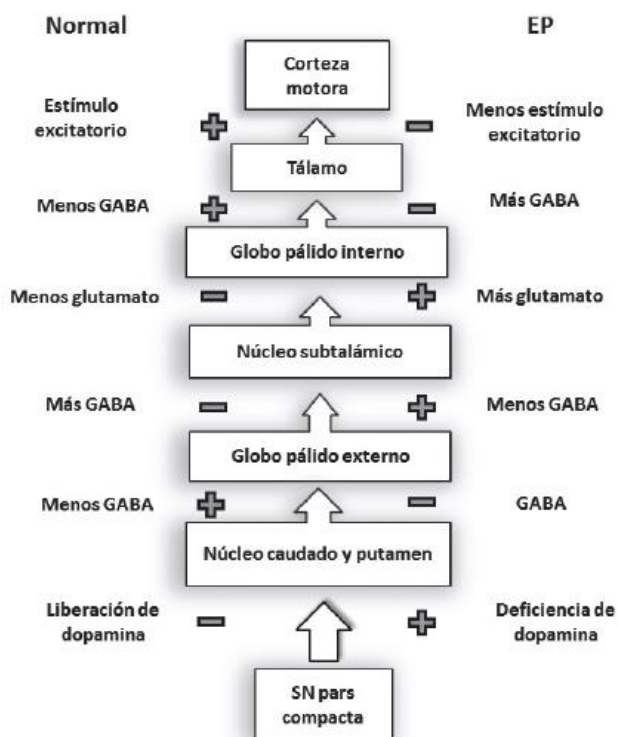
Los trastornos psiquiátricos generan grandes repercusiones en los pacientes y en sus cuidadores, estos incluyen el deterioro cognitivo, la demencia, el trastorno de control de impulsos,

la apatía, la depresión y la ansiedad, la psicosis y las alucinaciones; la fisio-patogenia de estos trastornos se puede explicar debido a diversas sistemas catacolaminérgicos como la dopamina, noradrenalina y serotonina propios de la misma enfermedad (Isais, Piña, Guzmán, Cervantes, Rodríguez, 2016, p. 358).

### Fisiología

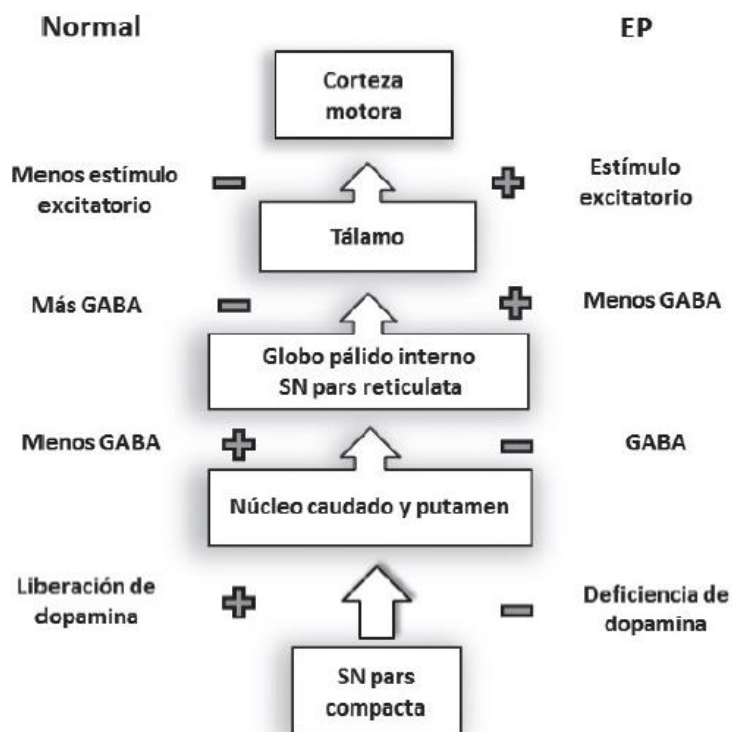
La base fisiológica de la enfermedad de Parkinson es la disfunción del sistema de los ganglios basales debido a la depleción de la dopamina, la depleción de la dopamina resulta en alteraciones neurofisiológicas de la actividad de los ganglios basales que subyacen a los síntomas cardinales de la enfermedad. Debido a la pérdida de estimulación dopaminérgica se produce una potenciación de la llamada vía indirecta o “inhibidora” (figura 5) de la selección del programa motor sobre la directa o “facilitadora” (figura 6) de movimiento. La falta de dopamina se traduce en hiperactividad del NST (núcleo subtalámico) y del complejo Gpi/SNr y por consecuencia la inhibición tálamo cortical (Martínez *et al.*, 2016, pp. 364-365).

Figura 5. Vía Indirecta de la Enfermedad de Parkinson.



Nota: Tomada de (Marín *et al.*, 2018, p. 81).

Figura 6. Vía Directa de la Enfermedad de Parkinson.



Nota: Tomada de (Marín *et al.*, 2018, p. 81).

### Fisiopatología

Los síntomas de la enfermedad del Parkinson pueden ser explicados por diversos fundamentos más uno de los más importantes son la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra; esta pérdida se puede dar a causa de sobreexpresión de la proteína  $\alpha$ -sinucleína y por su mal plegamiento lo que puede causar una malformación estructural, llevando a causar la disfunción de la cadena respiratoria y la formación de cuerpos de Lewy (Hurtado *et al.*, 2016, p.2).

Según Marín, Carmona, Ibarra, Gámez (2018) mencionan:

“Las alteraciones de la autofagia también justificarían las inclusiones intracelulares de proteínas como la  $\alpha$ -sinucleína, además la sobreexposición de la  $\alpha$ -sinucleína inhibe el mecanismo de autofagia al inhibir la Rabla, proteína esencial para la formación del autofagosoma y hace que se bloquee su propia degradación. Por último, la desregulación

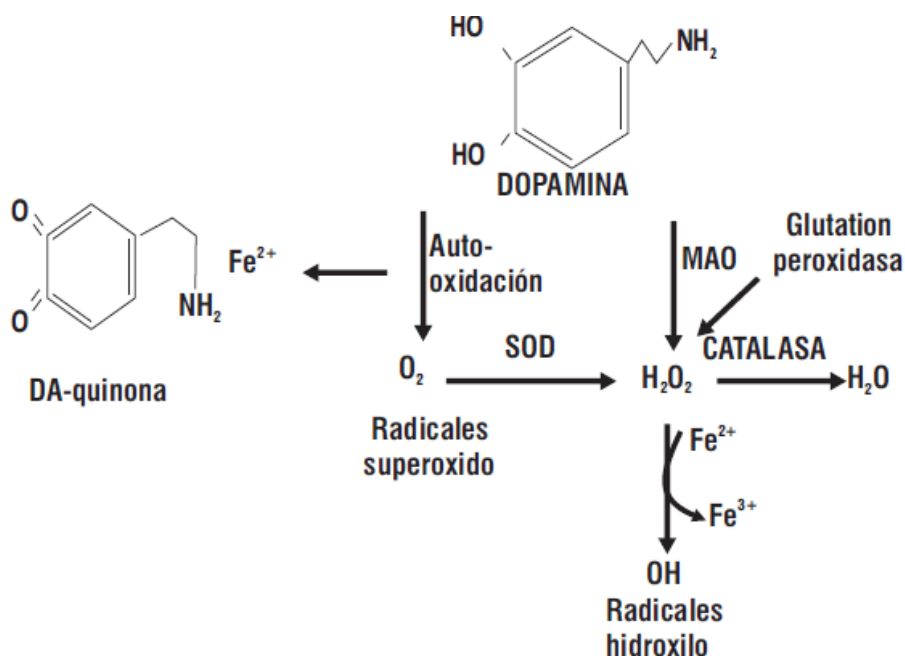
de la homeostasis del calcio origina la activación de enzimas que desencadenan una cascada apoptótica en las neuronas” (p. 80).

Otro de los fundamentos que explican esta enfermedad es la mutación de las proteínas parkina y ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 (UCHL1), también se relaciona con una forma hereditaria de la Enfermedad de Parkinson, las mutaciones que se llevan a cabo en los genes que codifican para estas proteínas originan acumulación de dopamina en el citoplasma, disminuyendo así la eliminación de las formas tóxicas de  $\alpha$ -sinucleína; ambas mutaciones favorecen la formación de poros en las vesículas sinápticas lo que incrementa la salida de dopamina en el citoplasma e inhiben el reciclado de estas vesículas aumentando la cantidad de dopamina libre en el citoplasma (Gómez *et al.*, 2012, p. 26).

Los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Parkinson tiene un riesgo aumentado de depresión, neuro-anatómicamente se ha observado que las personas con enfermedad de Parkinson padecen de depresión por lo que hay menor disponibilidad del transportador de dopamina estriatal y mayor hipo-perfusión frontal que los que no tienen depresión; aunque el sello patológico distintivo de esta enfermedad son los cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas mencionadas anteriormente (Galindo, Reyes, 2016, pp. 24-25).

El estrés oxidativo como se observa en la figura 7, también forma parte de los mecanismos propuestos para ser la causa de este padecimiento, debido a las “especies reactivas del oxígeno” que se forman a partir de reacciones metabólicas normales como lo son la generación de energía por parte de la mitocondria, la activación del sistema enzimático hepático citocromo P450, debido a factores ambientales como la exposición al humo del tabaco o a los gases emitidos por los automóviles y las mismas industrias, asbestos y radiaciones ionizantes al consumo exagerado de alcohol y a las infecciones provocadas por virus (Chávez, Ontiveros, Carrillo, 2013, p. 316).

Figura 7. Estrés oxidativo implicado en la Enfermedad de Parkinson.



Nota: Tomado de (Gómez *et al.*, 2012, p. 26).

## Manifestaciones Clínicas

### Síntomas Motores

Entre los síntomas motores clásicos se tiene lo que es la acinesia en todos los pacientes, el temblor en reposo y la rigidez, las alteraciones en los reflejos posturales incluyen la postura en flexión del tronco y de las extremidades; así como la inestabilidad postural que usualmente se produce en un estadio más avanzado de la enfermedad, a medida que la enfermedad progresa aparecen complicaciones motoras relacionadas a levodopa, así como síntomas motores no dopaminérgicos como lo son disfagia, trastornos del habla, congelación de la marcha y caídas (Carillo, 2019, p. 4275).

### Temblor

El temblor es el síntomas de mayor importancia en la enfermedad de Parkinson, el temblor en reposo es de 4-6 Hz y es de predominio distal; los dedos de las manos son los más afectados, donde se observa el signo de “cuenta monedas” y también temblor en extremidades inferiores; puede afectarse la mandíbula y la lengua, el temblor aumenta cuando se movilizan otras partes del

cuerpo, se realizan operaciones aritméticas y con el estrés y llegan a disminuir cuando el paciente duerme (Chávez *et al.*, 2013, p. 318).

### **Bradicinesia**

La bradicinesia se puede definir como un retraso en planear, iniciar y ejecutar movimientos voluntarios repetitivos, con disminución progresiva en la velocidad y amplitud de las distintas tareas, esta definición abarca la hipocinesia que hace referencia a la poca amplitud del movimiento y la tendencia de permanecer en la misma postura o el atraso en el inicio del movimiento y la acinesia que se conoce como la falta de movimiento, al aparecer este síntoma el paciente suele estar desapercibido y puede justificarlo como producto del envejecimiento (Neri, 2017 , p. 46).

En la acinesia las manifestaciones típicas son la disminución en el parpadeo y expresiones faciales, reducción o ausencia en el braceo y la ausencia de movimientos asociados a la actividad cotidiana como levantarse, moverse e inclusive hasta caminar de la persona que lo padece (Chávez *et al.*, 2013, p. 318).

### **Alteraciones del tono muscular**

Tanto los músculos flexores como los extensores se encuentran afectados en este tipo de pacientes por lo que puede observarse un aumento del tono muscular en reposo, disminución de la distensión durante la movilización pasiva, aumento de la resistencia a la extensión y mayor facilidad para la flexión (Chávez *et al.*, 2013, p. 318).

### **Síntomas No Motores**

Aunque los síntomas motores son los más conocidos en la enfermedad de Parkinson también lo son los síntomas no motores que fueron descritos por el mismo James Parkinson, en su ensayo acerca de la parálisis temblorosa realizado 1817; este hizo énfasis en las alteraciones del sueño, estreñimiento, la incontinencia urinaria y el delirio que sufrían este tipo de pacientes, estos síntomas no motores pueden afectar a muchos órganos generando complejos trastornos (Carrillo, 2019, p. 4277).

Tabla 2. Síntomas No Motores de la Enfermedad de Parkinson.

Síntomas	Afectación
Neuro-psiquiátricos	Trastornos del Humor

	Trastornos Cognitivos Confusión Demencia Psicosis con ilusiones Alucinaciones Delirio
Relación con el Sueño	Trastornos en el inicio y mantenimiento del sueño Trastornos de conducta del sueño Hipersomnia Diurna
Autonómicos	Disfunción cardiovascular Afecciones Gastrointestinales Afecciones urogenitales Afecciones Termorreguladoras
Sensitivo- sensoriales	Hiposomía Ageusia Variantes del dolor (dolor musculoesquelético, distónico, radicular y neuropático o dolor específico o central)
Otros	Fatiga Diplopía Visión borrosa Seborrea Pérdida o aumento de peso

Nota: Elaboración Propia. (Pérez, Aguilera, Núñez, Colina, 2017, p. 682).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson debe confirmar la pérdida neuronal a nivel del sistema nervioso central y la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy pero este solo puede realizarse cuando el sujeto ha fallecido, pero los Bancos de Cerebro de Reino Unido permiten definir con una precisión elevada (75-95%) que se trata de enfermedad de Parkinson mediante una serie de criterios que se fundamentan en:

1. La presencia de un parkinsonismo (bradicinesia o lentitud de movimiento y al menos otro signo motor)
2. La exclusión de otras causas justificantes, descartadas por los antecedentes del paciente y el examen físico neurológico
3. La existencia de datos característicos de la enfermedad de Parkinson que apoyen este diagnóstico”

(Martínez *et al.*, 2017, p. 369).

## **Escala de Evaluación**

### **Escala de Estudios de Hoehn y Yahr**

Según el grado de evolución de la enfermedad de Parkinson se realizan estadios de forma rutinaria, el estadio se determina de acuerdo a características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada, el rango para la medición en esta escala es de 0 a 5; en este tipo de escala los estadios son muy limitados dentro de las cuales se destacan la falta de linealidad y mayor peso otorgado a la inestabilidad postural sobre las demás manifestaciones motoras, pese a lo mencionado este tipo de escala no es considerada como una medida de desenlace en ensayos clínicos, sino más bien es considerada una medida descriptiva de la población (Rodríguez, Cervantes, 2014, p. 158).

Figura 8. Escala de Estudios de Hoehn y Yahr.

0.	No hay signos de enfermedad.
1.0.	Enfermedad exclusivamente unilateral.
1.5.	Afectación unilateral y axial.
2.0.	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
2.5.	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón).
3.0.	Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
4.0.	Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
5.0.	Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

Nota: Tomada de (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 4).

### La Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)

La Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) por sus siglas en inglés permite evaluar la severidad de los síntomas parkinsonianos en áreas como el funcionamiento mental, higiene, alimentación y sueño y las funciones motoras, además de complicaciones con el tratamiento para así obtener una puntuación global (González, Ostrsoky, 2018, p. 21).

Tabla 3. Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson.

Calificación	
0	Sin alteraciones
4	Con síntomas de deterioro
Apartado	
I	Evalúa el nivel de funcionamiento cognitivo, la conducta y el estado de ánimo
II	Comprende actividades de la vida diaria
III	Evaluación del estado motor
IV	Complicaciones de la Terapia
V	Estadios Modificados propuestos por Hoehn y Yahr
VI	Escala de las Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England.

Nota: Elaboración Propia. (Chávez *et al.*, 2013, p. 318).

### Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson modificada por la MDS (MDS-UPDRS)

La MDS-UPDRS es un instrumento clínico conformado por 4 secciones; el apartado I y II evalúan el impacto de los síntomas, no motores y motores de las actividades de la vida cotidiana, el apartado III evalúa la parte motora y el apartado IV se centra en las complicaciones motoras, el apartado I es evaluado por un investigador y otro auto-administrado (Rodríguez *et al.*, 2015, p.258).

## Pruebas de Imagen

Tabla 4. Pruebas de Imagen para el Diagnostico de Parkinson.

Prueba	Descripción
Resonancia Magnética	No es considerada tan importante para el diagnóstico del Parkinson excepto para algunos casos atípicos como lo son la atrofia mesencefálica con el signo del colibrí en la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia cortical de predominio frontoparietal asimétrica en la degeneración corticobasal.
Ecografía Transcraneal	Caracteriza la presencia de hiperecogenicidad de la sustancia nigra mesencefálica con una sensibilidad alta y específica, aunque no es muy utilizada en la práctica clínica.
Técnicas de Medicina Nuclear	Estudia la vía dopaminérgica nigroestriatal y pre y postsináptica; actualmente el estudio de esta vía es importante e incuestionable en los criterios de diagnóstico en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Nota: Elaboración Propia. (Carrillo, 2019, pp. 4313-4314).

## Farmacología del Parkinson

Uno de los acontecimientos de gran importancia en el desarrollo de los tratamientos de la enfermedad de Parkinson fue el descubrimiento post mórtem de una deficiencia marcada del número de neuronas productoras de dopamina en estos pacientes; este hallazgo fue realizado por Ehringer y Hornykiewicz en 1960 el cual inspiró siete años después a Cotzias y colaboradores para utilizar levo-dopa en dosis altas para tratar los síntomas motores de la enfermedad que actualmente se sigue utilizando, en la tabla 5 se resumen los principales acontecimientos farmacológicos de la historia del Parkinson (Vargas, Barrios, 2019, p. 12).

Tabla 5. Acontecimientos farmacológicos de la historia del Parkinson.

Década	Acontecimiento
1860	Síntesis de apomorfina, introducción de extractos anticolinérgicos
1910	Aislamiento de levo-dopa natural, síntesis en laboratorio
1920	Síntesis química de Levo-dopa
1930	Descubrimiento de la monoaminoxidasa (MAO)
1940	Introducción de anticolinérgicos sintéticos
1960	Descripción de la deficiencia de dopamina estratial Primer ensayo clínico de levo-dopa intravenosa Efectividad de levo-dopa en pacientes con parkinsonismo Primera observación de efecto de amantadina
1970	Inicio del uso de agonistas dopaminérgicos Redescubrimiento de uso de apomorfina en EP Primer intento de levo-dopa de acción prolongada Descubrimiento del primer inhibidor de la MAO (Selegilina) Comercialización de levo-dopa/ carbidopa y levo-dopa/ benserazida Introducción de domperidona para manejo de nauseas inducidas por levo-dopa
1980	Monoterapia con agonistas dopaminérgicos en manejo temprano Combinación de agonistas + levo-dopa para prevención de complicaciones motoras Descubrimiento de los inhibidores de catecol- ortometil transferasa (COMT)
1990	Introducción de los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos Introducción de levo-dopa de liberación prolongada Descripción de efecto antidisquinético de la amantadina Descubrimiento de la rasagilina Primer ensayo clínico con levo-dopa/ carbidopa en infusión enteral
2000	Combinación de levo-dopa/ carbidopa más inhibidor de la COMT (entacapona) disponible comercialmente

	Introducción de agonistas dopaminérgicos de acción prolongada
--	---

Nota: Tomado de (Vargas, Barrios, 2019, p. 13).

El argumento más sólido para iniciar el tratamiento en la actualidad en los pacientes con Parkinson es el estudio ELLDOPA, en cual consistió en asignar cuatro grupos de pacientes, uno con placebo y tres con diferentes dosis de levo-dopa para el manejo de la enfermedad en etapa temprana, el tratamiento fue administrado por 40 semanas y los pacientes que recibieron las dosis de levodopa mejoraron significativamente las escalas motoras; cuando este tratamiento se suspendió a las 42 semanas, los pacientes que habían recibido levo-dopa empeoraron el desempeño motor por lo que se llega a la conclusión de que el uso de levo-dopa en etapas tempranas de la enfermedad podría mejorar los síntomas motores (Vargas, Barrios, 2019, p. 12).

El tratamiento de esta enfermedad es sintomático y se basa en compensar el déficit de dopamina mediante la administración de Levo-dopa u otros fármacos dopaminérgicos; con este tratamiento se puede alterar el proceso más no el mecanismo neurodegenerativo, lo que ha hecho que la calidad de vida del pacientes no se vea tan desmejorada como hace 20 años donde se presentaban movimientos involuntarios incapacitantes (Obeso (2017), p.21).

La mayoría de los síntomas motores se tratan con medicación dopaminérgica, pero cabe destacar que en esta enfermedad también existen síntomas no motores en el cual el origen de muchos de estos estaría implicado en otros sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina que de igual manera se deben tratar para eso la figura 8 nos da una reseña de los fármacos para tratar las distintas afecciones (Martínez *et al.*, 2019, p. 366).

Figura 9. Fármacos empleados en la enfermedad de Parkinson.

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLÓGIA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Manifestaciones motoras</i>				
Rasagilina*	1	cada 24h	1	cefaleas, náuseas, pesadillas, TCI
Levodopa/ Carbidopa*	50/12.5	cada 8h	300/75 - 1000/100	náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras
Rotigotina*	2	cada 24h	6 - 8	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI, rash
Ropinirol*	0,25 SR   2 ER,0	cada 8h SR   cada 24h ER	1,5 - 3   8 - 24	náuseas, edema EE.II, omnolencia, TCI
Pramipexol*	0,088 SR   0,26 ER	cada 8h SR   cada 24h ER	1,1 - 3,3   1,05 - 3,15	náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI
Apomorfin subcutánea*	1 - 10	según prescripción	3 - 30	náuseas, hipotensión, TCI, nódulos
Entacapona*	200	cada 8h	600 - 2000	clínica gastro-intestinal, orina rojiza
Tolcapona*	100	cada 8h	300 - 600	hepatotoxicidad (vigilar), gastrointestinales
Trihexifenidilo*¶	1	cada 8h	5 - 15	deterioro cognitivo, gastrointestinales,

<i>Disquinesias/Fluctuaciones</i>				
<b>Amantadina*</b>	100	cada 24h	200 (2 tomas)	edema, livedo reticularis, insomnio, TCI
<b>Safinamida</b>	50	cada 24h	50-100	náusea, mareo, fatiga, cefalea
<i>Depresión/Ansiedad</i>				
<b>Nortriptilina</b>	20 - 40	cada 8h	30 - 150	sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión
<b>Venlafaxina</b>	75	cada 12h	150 -375	astenia, gastrointestinales, disfunción sexual
<b>Paroxetina</b>	20	cada 24h	60	hipotensión, gastrointestinales, disfunción sexual
<i>Psicosis/TCI<sup>1</sup></i>				
<b>Clozapina</b>	12.5	cada 12h	200 - 300	agranulocitosis (vigilar), somnolencia
<b>Quetiapina</b>	25	cada 12/24h	150	somnolencia, hipotensión, gastrointestinales
<i>RBD<sup>2</sup></i>				
<b>Clonazepam</b>	0,25 - 0,5	por la noche	0,5 - 4	somnolencia, fatiga, mareo
<b>Melatonina</b>	3	por la noche	3-12	somnolencia, fatiga, mareo

INDICACIÓN	DOSIS INICIAL (MG)	POSOLOGÍA HABITUAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO (MG/DÍA)	EFFECTOS ADVERSOS MÁS RELEVANTES
<i>Hipotensión ortostática</i>				
Fludrocortisona	0,1	cada 24h	0,1-0,2	hipokalemia, edema, insuficiencia cardíaca, hipertensión supina
Midodrina	2,5	cada 8h	7,5-30	parestesias, prurito, hipertensión supina
Piridogstismina	30	cada 8h	90-180	dolor abdominal, náuseas, sialorrea
<i>Disfunción genitourinaria</i>				
Sildenafil (disfunción eréctil)	50	30'-60' antes de relación	100	cefalea, rubefacción, percepción anormal de colores
Trospio (vejiga hiperactiva)	20	cada 12h	40	sequedad de boca, glaucoma, taquicardia
Darifenacina (vejiga hiperactiva)	7,5	cada 24h	15	sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa
Mirabegron (vejiga hiperactiva)	25	cada 24h	50	hipertensión arterial, taquicardia y cefalea
<i>Deterioro cognitivo</i>				
Rivastigmina	1,5 (oral)/4,6 (parche)	cada 12/24h	3-12/ 4,6-13,3	náuseas, vómitos, bradicardia, cefalea
<i>Estreñimiento</i>				
Macrogol/ Polietilenglicol	4gr	por la mañana	8gr	diarrea, dolor y distensión abdominal
Lactulosa	10-20	día	60	diarrea, dolor y distensión abdominal

Nota: Tomado de (Martínez *et al.*, 2016, pp. 367-368).

## **Principales Fármacos utilizados en la Enfermedad de Parkinson**

### **Antagonistas Dopaminérgicos**

#### **Levo-dopa**

La levo-dopa se sintetizó por primera vez en 1911 en el laboratorio de Casimir Funk, pero tuvieron que pasar casi 10 años para darse cuenta de que la levo-dopa era una sustancia lógicamente activa, fue Carlsson a finales de los años 50 que describió por primera vez que la levo-dopa ejercía un efecto estimulante en el cerebro. (Luquin, García, Martí, Rojo, Vela, Grandas, Bravo, Burguera, Chacón, Campos, Durán, Fernández, García, Gómez, Gutiérrez, Juni, Mata, Martínez, Olivares, Ribacoba, Santos, Sierra, Valero, 2012, p. 669).

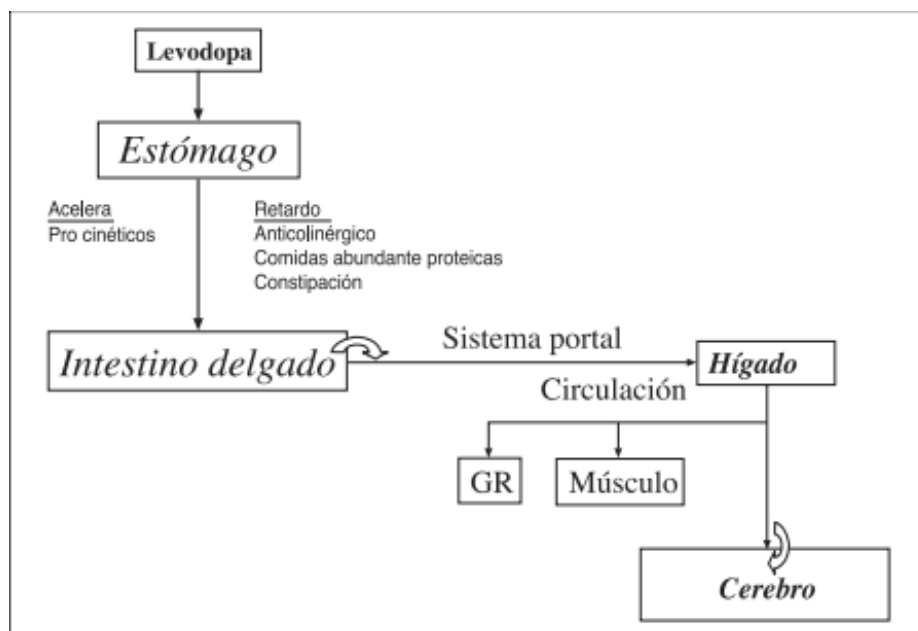
En 1961, dos grupos de investigadores, Barbeau en Montreal y Birkmayer y Hornykiewicz en Viena demostraron que el administrar levo-dopa por vía oral o intravenosa reduce significativamente los síntomas del Parkinson, pero la respuesta que obtuvieron fue de corta duración (Luquin *et al.*, 2012, p. 669).

Actualmente el tratamiento más común para tratar la sintomatología motora asociada a la enfermedad de Parkinson es la terapia de reemplazo de dopamina o agonistas de dopamina, sin embargo, la dopamina tiene incapacidad al cruzar la barrera hematoencefálica y el tratamiento de referencia usado es la Levo-dopa o L-Dopa, este precursor se metaboliza en dopamina por la acción de la di- hidrofenilalanina descarboxilasa (Hurtado *et al.*, 2016, p. 6).

Según Juri, Chaná (2006) hacen referencia a:

“La levo-dopa administrada por vía oral es absorbida en su totalidad por el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno, el estómago actúa como reservorio, su ingreso al torrente circulatorio desde el intestino es mediado por transporte activo. En este paso compete con otros aminoácidos para su absorción, por ello, aminoácidos aromáticos y de cadena ramificada de los alimentos pueden afectar su absorción. En el plasma sufre metabolismo hepático y aclaramiento renal” (p. 894). Ver figura 10.

Figura 10. Farmacocinética de Levo-dopa.



Nota: Tomada de (Juri, Chaná, 2006, p. 894).

Cuando la levo-dopa se administra vía oral, es rápidamente decarboxilada en los tejidos periféricos y solo una pequeña fracción alcanza el sistema nervioso central por lo que este medicamento siempre se acompaña de un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica que puede ser carvi-dopa o benserazide, este es considerado el agente anti-parkinsoniano más eficaz sobre el control de los síntomas motores de la enfermedad (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p. 75).

Tabla 6. Indicaciones y Desventajas de la Levo-dopa.

Indicaciones	Desventajas
Puede utilizarse en cualquier momento de la enfermedad cuando los síntomas motores del paciente así lo requieran	Puede producir efectos adversos, especialmente gastrointestinales, sedación, hipotensión. Para mejorar la tolerancia inicialmente se puede asociar a un bloqueador de dopamina periférico (dromperidona)
Debe iniciarse a dosis bajas, titulando progresivamente hasta llegar a la menor dosis por toma requerida por el paciente (idealmente 100 mg por toma en tres tomas)	

<p>Cuando se utiliza al inicio de la enfermedad a dosis mayores a 400 mg/día aumenta el riesgo de aparición más temprana de discinesias, especialmente en pacientes más jóvenes</p>	
---	--

Nota: Elaboración propia. (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, pp. 75-76).

### **Agonistas Dopaminérgicos**

#### **Ergolínicos**

Los Ergolínicos son medicamentos derivados del Ergot, entre ellos se puede mencionar la bromocriptina, cabergolina, pergolida y lisuride, su principal problema se relaciona con la fibrosis valvular cardíaca, en la actualidad se recomienda hacer uso de estos medicamentos como última línea y se debe informar al paciente acerca de los riesgos cardiacos que estos conllevan y se deben de monitorear anualmente (Vargas, Barrios, 2019, p. 14).

#### **No Ergolínicos**

Tienen una ventaja significativa sobre los ergolínicos en cuanto a eficacia y menores efectos adversos, el pramipexol y la rotigotina son muy utilizados en la monoterapia en enfermedad temprana y pueden ser combinados con levo-dopa por lo que es de suma importancia tomar en cuenta que el usarlos no elimina la necesidad de usar la levo-dopa como tratamiento de primera línea, estos fármacos poseen una potencia menor en síntomas motores con respecto a la levo-dopa (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p. 76).

Es importante que al utilizar estos medicamentos se monitoreen los efectos secundarios como la somnolencia con episodios súbitos de sueño, alteraciones comportamentales como juego patológico, hiper-sexualidad, pornografía, compras compulsivas y algunas conductas obsesivas anormales; para su inicio de dosis se hacen incrementos graduales de esta hasta llegar a la dosis terapéutica, para lograr tolerancia a los efectos secundarios de los mismos (Vargas, Barrios, 2019, p. 14).

Entre los fármacos no ergolínicos se pueden mencionar el Pramipexol, Ropinirol, Rotigotina, Pirebedil y Apomorfina (Vargas, Barrios, 2019, p. 14). Aunque cabe destacar que la selección del agonista dopaminérgico se basa principalmente en su preferencia respecto de forma

de presentación, frecuencia del uso, costos y efecto beneficioso sobre algunos síntomas no motores como depresión en el cual se utiliza el pramipexol y dolor y trastornos del sueño en el cual se utiliza rotigotina (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p. 76).

Tabla 7. Indicaciones y Desventajas de los Fármacos No Ergolínicos.

Indicaciones	Desventajas
El pramipexol y la rotigotina están indicados tanto en monoterapia para enfermedad temprana como en conjunto con levo-dopa para tratamiento de complicaciones motoras	Efectos adversos dopaminérgicos (náuseas, emesis, ortostatismo)
Disminuyen el riesgo de complicaciones motoras cuando se utilizan en monoterapia al inicio de la enfermedad	Efectos adversos neuro-psiquiátricos (alucinaciones, psicosis, impulsividad de síndrome de dis-regulación dopaminérgica)
Efecto “ahorrador” de levo-dopa	Somnolencia diurna excesiva
La apomorfina está indicada en el tratamiento de las complicaciones motoras de los estadios avanzados de la enfermedad	Edema de miembros inferiores y eritromelalgia

Nota: Elaboración propia. (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p.76).

### **Amantadina**

Es un antiviral con capacidad de reducir moderadamente los movimientos involuntarios de la enfermedad de Parkinson; su efecto antiparkinsoniano se debe a que aumenta la liberación de dopamina, retrasa su absorción y actúa como agonista dopaminérgico y el de los receptores NMDA, se ha demostrado que este medicamento se utiliza durante periodos cortos cuando los síntomas son leves y para retrasar el inicio del tratamiento con levo-dopa (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 9).

Se ha demostrado que este medicamento mejora la síntomas y es considerado de evidencia clase 2; tiene baja potencia y los pacientes rápidamente requieren que se introduzca un segundo

fármaco, actualmente se utiliza mucho en el manejo de las disquinesias asociadas a levo-dopa (Vargas, Barrios, 2019, p. 15).

Tabla 8. Indicaciones y Desventajas de la Amantadina.

Indicaciones	Desventajas
Está indicada únicamente para el manejo de discinesias a dosis altas entre 300 y 400 mg/día	Efectos antiparkinsonianos muy limitados
	Efectos adversos a nivel cognitivo y psiquiátrico
	Livedo reticularis y edema
	Se puede desarrollar tolerancia y efecto de rebote

Nota: Elaboración propia. (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, pp. 76-77).

### **Anticolinérgicos**

Son considerados como los primeros fármacos introducidos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, debido a que contrarrestan parcialmente la hiperactividad colinérgica generada a través de los ganglios basales como una consecuencia de la pérdida de tono dopaminérgico estriatal (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 9).

Aunque este tipo de fármacos se han utilizado desde hace muchos años la evidencia demuestra que pueden ser útiles en la monoterapia con una evidencia clase 2; pero su efecto es considerado muy leve y no se ha logrado demostrar que sean mejores que otros medicamentos, pero inducen el deterioro cognitivo en pacientes mayores, dado a su bajo poder y alto riesgo de efectos adversos no se recomienda para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Vargas, Barrios, 2019, p. 15).

### **Inhibidores del catabolismo de dopamina y levo-dopa**

#### **Inhibidores de la Mono-amino- oxidasa B (MAO-B)**

Este tipo de medicamentos actúan bloqueando una de las vías de metabolismo de la dopamina mediante la inhibición de la enzima MAO-B, generando un aumento de los niveles de dopamina en la sinapsis inter-neural; su eficacia es más moderada que la levo-dopa y los agonistas

dopaminérgicos (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 8).

Tanto la selegilina como la rasagilina poseen evidencia clase 1 en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con estadio temprano, demoran el uso de levo-dopa en aproximadamente un año especialmente la rasagilina, producen una mejoría moderada y son eficaces en la enfermedad de Parkinson con el tratamiento de síntomas leves, poseen alta seguridad y no requieren de monitorización (Vargas, Barrios, 2019, p. 14).

La safinamida es un inhibidor reversible y altamente selectivo de IMAO-B que ejerce otros efectos no dopaminérgicos en el sistema nervioso central de los que no hay evidencia si contribuyen a un efecto anti-parkinsoniano; se indica como adyuvante combinado con levo-dopa ya sea sola o en combinación en personas con complicaciones motoras (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 8).

Entre las desventajas que presenta este tipo de medicamentos es que su efecto anti-parkinsoniano es muy reducido en comparación con levo-dopa o con agonistas dopaminérgicos, pueden administrarse con antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la re-captación de serotonina, pero su uso concomitante debe hacerse con precaución evitando agregar más medicamentos con efectos serotoninérgicos y puede producir efectos adversos por metabolitos al administrarse con anfetaminas o metanfetaminas especialmente para la selegilina (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p. 77).

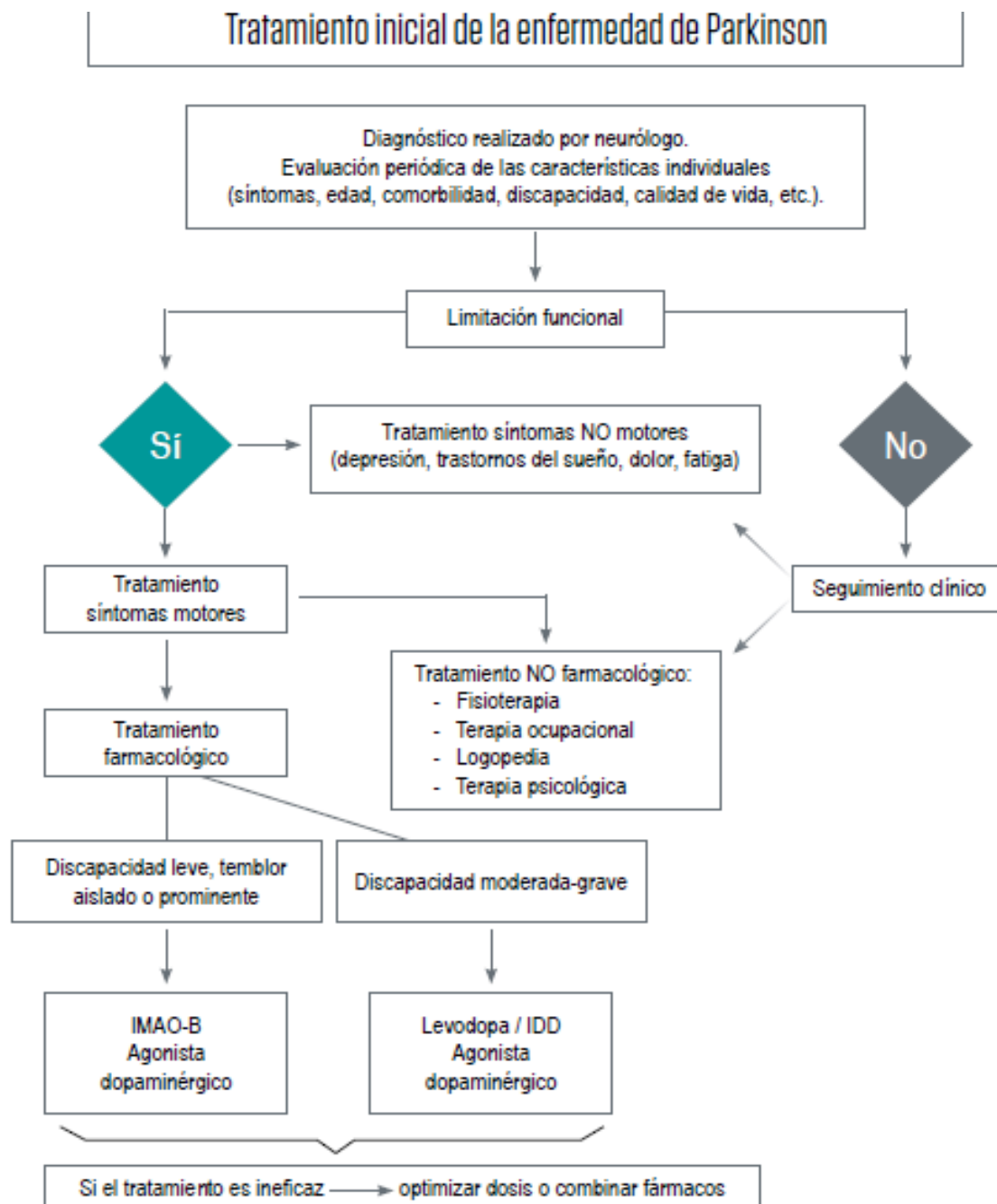
### **Inhibidores de la COMT (ICOMT)**

Inhiben la degradación de la levo-dopa en los tejidos periféricos, por lo que aumentan la biodisponibilidad de la dopamina en el cerebro, este tipo de medicamentos están indicados en pacientes con fluctuaciones motoras, aumentando la duración del efecto de la levo-dopa y no están indicados en etapas tempranas de la enfermedad (Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología, 2019, p. 77).

La tolcapona debido a su hepatotoxicidad no debe considerarse como un tratamiento de primera línea complementario a levo-dopa/benserazida o levo-dopa/ carvi-dopa por otro lado la opi-capona ejerce una inhibición selectiva, potente y prolongada de la COMT (Guía de

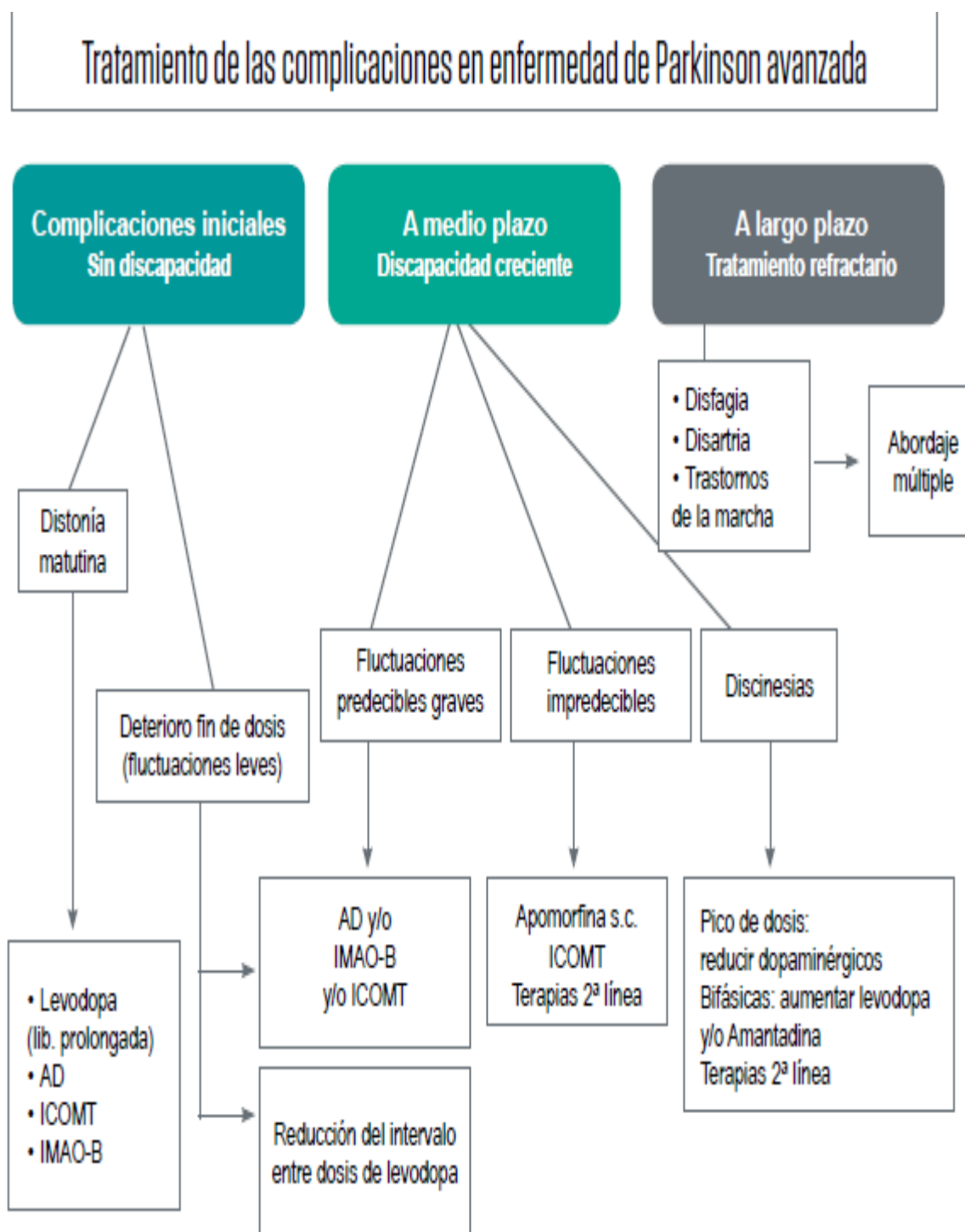
Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria (2019, p. 9).

Figura 11. Algoritmo de tratamiento en Enfermedad de Parkinson en estadio temprano.



Nota: Tomado de (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 14).

Figura 12. Algoritmo de tratamiento en Enfermedad de Parkinson en estado avanzado.



Nota: Tomado de (Guía de Actualización sobre la Enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención Primaria y Farmacia Comunitaria, 2019, p. 15).

## Terapia No Farmacológica del Parkinson

### Fisioterapia

Según Vargas, Barrios (2019) mencionan que “una revisión sistemática de Cochrane ha demostrado el beneficio del tratamiento fisioterápico y el ejercicio terapéutico de la EP. Según el estudio en mención al tratamiento fisioterápico produce una mejoría significativa a corto plazo, inferiores a tres meses, de la marcha, el equilibrio, la movilidad y la discapacidad” (p. 15).

Tabla 9. Intervenciones No Farmacológicas en Fisioterapia.

Intervención	Beneficio
Fisioterapia Convencional	Incluyen estiramientos, reeducación de la marcha y uso de ejercicios con mecanoterapia convencional. Efectiva para mejorar la marcha y el puntaje de la UPDRS
Estiramiento en cinta rodante	Mejora parámetros de marcha de la velocidad y la longitud del paso
Estiramiento con ejercicios de resistencia progresivos	Fuerza muscular y el acondicionamiento cardiorrespiratorio
Entrenamiento del movimiento mediante feedback con claves externas	Eficaz sobre la velocidad y los congelamientos de la marcha,
Tai Chi	Mejora función motora, equilibrio y movilidad
Danza	Mejora la marcha y la funcionalidad de los pacientes

Nota: Elaboración propia. (Vargas, Barrios, 2019, p.16).

### Terapia Ocupacional

La terapia ocupacional busca desarrollar estrategias para ayudar a los pacientes con enfermedad de Parkinson a adaptarse a su entorno de modo que mejore la autonomía en las actividades cotidianas (Vargas, Barrios, 2019, p. 16).

Tabla 10. Intervenciones No Farmacológicas en Terapia Ocupacional.

Intervención	Beneficio
Ejercicio y actividad física para mejorar las actividades de la vida diaria	Mejora el control motor en la estabilidad postural y en el equilibrio
Utilización de señales ambientales, estímulos y objetos para mejorar la realización de tareas	El uso de señales externas en el hogar tiene efectos sobre el control motor

Nota: Elaboración propia. (Vargas, Barrios, 2019, pp. 16-17).

### Terapia Deglutoria

El diagnóstico y el tratamiento de la disfagia oro-faríngea son de gran importancia en la rehabilitación de personas con enfermedad de parkinson, debido a su elevada prevalencia, el impacto en la calidad de vida y la gravedad de sus complicaciones como la neumonía es la principal causa de muerte en estos (Vargas, Barrios, 2019, p. 17).

Tabla 11. Intervenciones No Farmacológicas en Terapia Deglutoria.

Intervenciones	Beneficios
Flexión cervical y el uso de espesantes	Seguridad en la deglución
Entrenamiento de la musculatura espiatoria durante 4 semanas	Mejoría según la escala de aspiración y deglución mediante vídeo-fluoroscopia
Electro-estimulación de superficie de la musculatura supra-hioidea	No es superior a la terapia convencional
Técnica de feedback visual como la visualización de una grabación de trastorno deglutorio	Mejora la seguridad deglutoria
La estimulación termo-táctil del istmo de las fauces antes de la deglución	Mejora los parámetros temporales de la vídeofluoroscopia

Nota: Elaboración propia. (Vargas, Barrios, 2019, p. 17).

## Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerado un trastorno neurodegenerativo de curso progresivo que constituye a la primera causa de demencia en la población adulta mayor de 65 años, la enfermedad es crónica y progresiva presentando déficits de múltiples funciones cerebrales como lo son la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio (Folch, Ettcheto, Petrov, Abad, Pedrós, Marin, Olloquequi, Camins, 2018, p. 48).

Esta enfermedad fue descubierta por primera vez por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1906 y es considerada la causa más común de demencia senil en la población de la tercera edad; la incidencia anual de esta enfermedad se incrementa con la edad aproximadamente 53 nuevos casos por cada 1000 personas entre los 65 y 74 años a 231 nuevos casos por 1000 personas a edades superiores a los 85 años (Carvajal, 2016, p. 2).

Según Moreno, Alameda (2011) menciona que:

“Los estudios sobre la EA han tenido como eje el deterioro cognitivo, principalmente los procesos de memoria que son los más dramáticos. En los últimos años se ha empezado a investigar el deterioro que puede causar la enfermedad a otros niveles, tipo procesos emocionales. En la etapa inicial de la enfermedad es el hipocampo, el que suele verse afectado en primer lugar” (p. 19).

La enfermedad tiene un progreso de 7 a 10 años y aunque la duración es distinta en cada persona con enfermedad de Alzheimer, los síntomas parecen desarrollarse en la misma etapa, se ha planteado la hipótesis de que los cambios que ocurren en el cerebro comienzan aproximadamente de 10 a 20 años antes de que aparezca cualquier manifestación clínica de la misma enfermedad (Barrera, Lopera, 2016, p. 204).

Las causas de esta enfermedad siguen siendo desconocidas, pero se dice que muchos factores pueden estar involucrados en la progresión de la misma, se ha demostrado que existen varios factores relacionados al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer como por ejemplo lo son la edad si el paciente tiene 65 años o más, antecedentes familiares, deterioro cognitivo, riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y lesión cerebral traumática (Barrera, Lopera, 2016, p. 204).

## **Fisiología**

Según Herman, Alanís, Estradam Mureyko, Alarcón, Ixtepan (2015) hacen referencia a:

“La enfermedad de Alzheimer puede ser genética o debida a un mal plegamiento del péptido  $\beta$ - amiloide ( $\beta$ A) debido a la escisión de la proteína precursora amiloidea (APP), por 3 enzimas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ - secretasa que forman placas seniles extracelulares de péptido  $\beta$ A y una hiperfosforilación de la proteína tau que crea ovillos neuro-fibrilares intracelulares; estas acumulaciones crean sustancias tóxicas contra las neuronas que se acumulan en la región del hipocampo” (p. 246).

## **Fisiopatología**

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer es compleja sin embargo se conoce dos lesiones histopatológicas características como lo son los depósitos de proteína  $\beta$ - amiloide denominada placas seniles y las marañas intracelulares o neurofibrilares compuestas de proteína tau hiperfosforilada, aunque aún no se tiene clara la interacción o las vías metabólicas implicadas en la generación de lesiones sin embargo hay estudios que mencionan que este tipo de eventos no ocurren de forma aislada (Gutiérrez, García, Arlet, Martínez, 2017, p. 11).

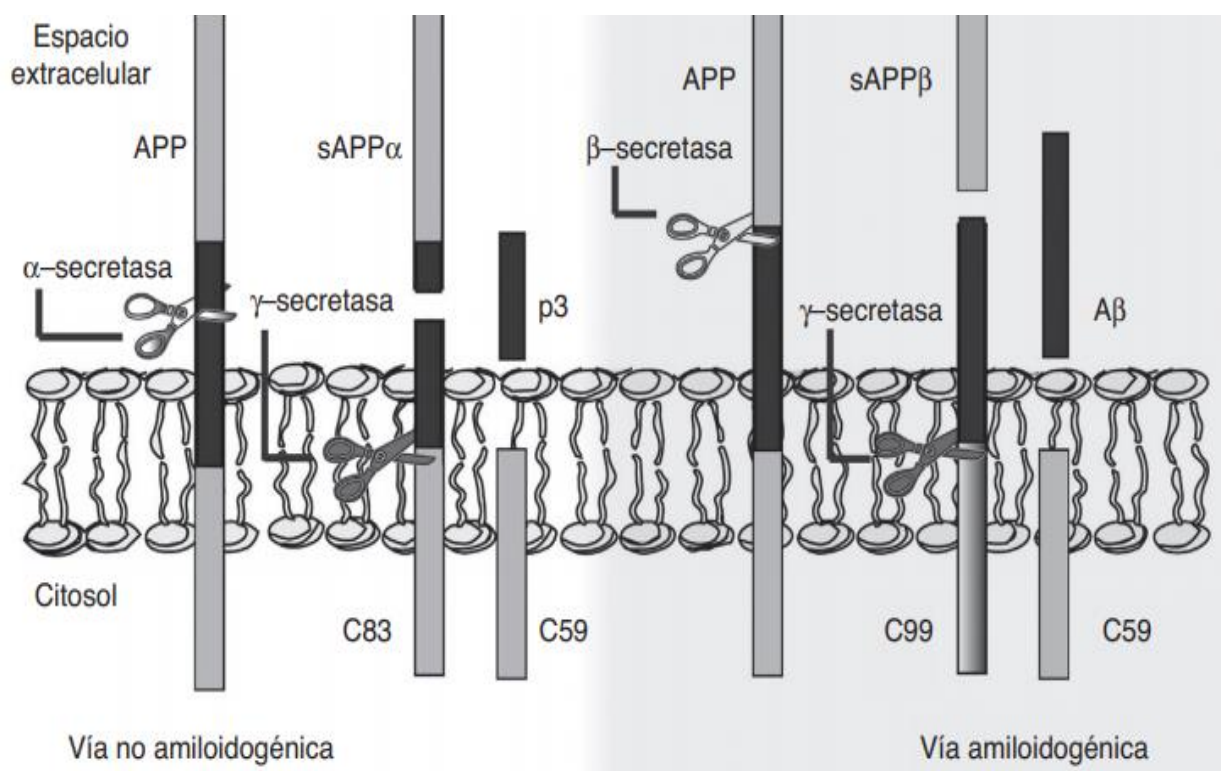
Según Barrera, Lopera (2016) mencionan:

“Los signos patológicos más importantes de la EA son las placas seniles y los ovillos neuro-fibrilares (NFT). Los primeros agregados extracelulares de péptidos  $A\beta$  y los últimos son agregados intracelulares de la proteína Tau hiperfosforilada, una proteína asociada a micro-túbulos. Mientras que la hipótesis de la cascada amiloide, la evidencia genética, patológica y bioquímica implica la agregación de  $A\beta$  como un desencadenante temprano crítico en la cadena de eventos que conducen a la taupatía, la disfunción neuronal y la demencia” (pp. 204-205).

Las placas neuríticas sin depósitos amiloideos extracelulares con daño axonal y neurítico asociado y se pueden encontrar en la corteza límbica y contienen amiloide mientras que los ovillos neuro-fibrilares son formaciones de proteína Tau hiperfosforilada que contienen proteína 2 asociada a micro-túbulos (MAP2), ubiquitina y péptidos – amiloide, la hiperfosforilación provoca que haya una precipitación y auto-agregación formando filamentos helicoidales pareados que entorpecen el transporte axonal con neuro-degeneración por posible apoptosis (Barrera, López, Baldivieso, Maple, López, Murillo, 2018, p. 65).

La hipótesis de la cascada amiloide señala que la producción del A $\beta$  sería responsable de la disfunción y muerte neuronal lo que llevaría al estado neurodegenerativo y a la demencia, el mecanismo que lleva a la generación del A $\beta$  a partir de la APP, una proteína trans-membrana de paso único de 770 aminoácidos con gran dominio extracelular cuya función neuronal sigue desconocida, esta hipótesis plantea que el procesamiento de la APP puede ocurrir mediante dos vías; una vía no amiloidogénica o por una vía amiloidogénica (Rius, Tormos, Pérez, Taléns, 2018, p. 114).

Figura 13. Vía No Amiloidogénica y Vía Amiloidogénica.



Nota: Tomado de (Rius, Tormos, Pérez, Taléns, 2018, p. 114).

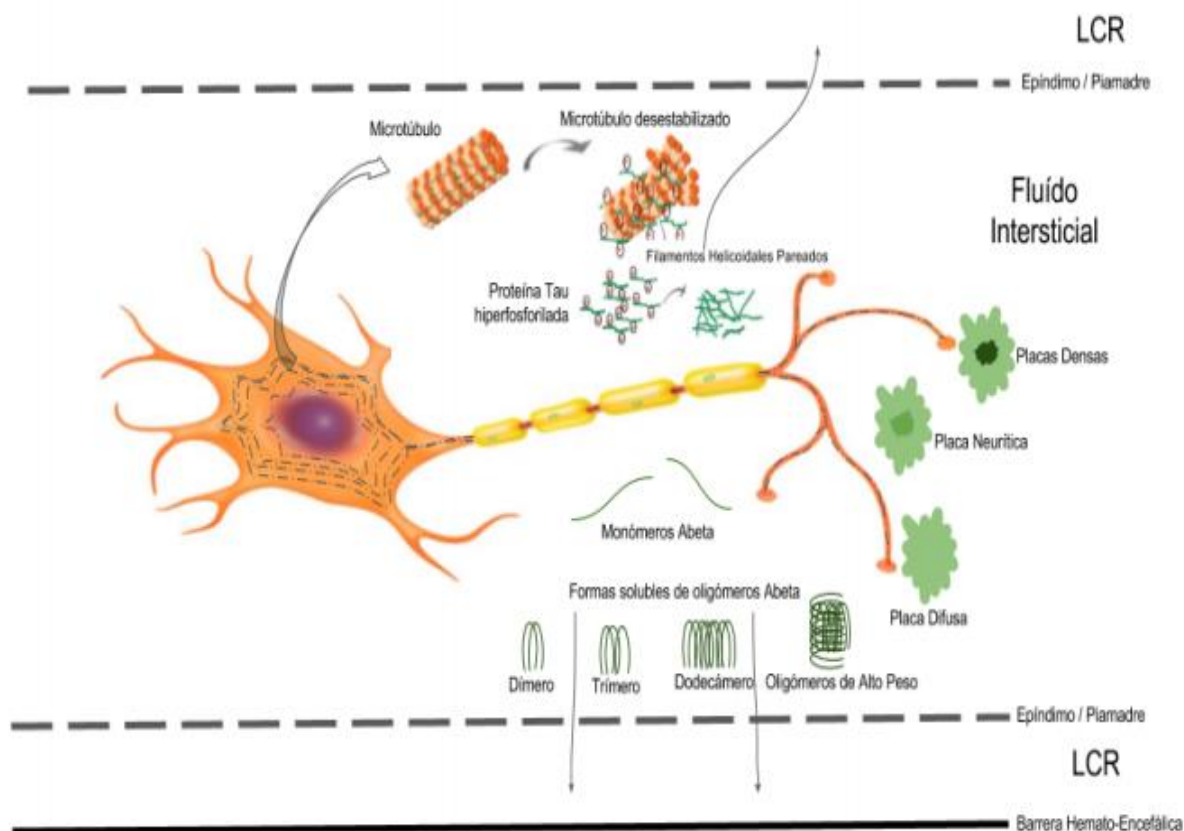
Según Fornaguera, Segura, Montero (2018) menciona que:

“Las placas de  $\beta$  amiloide se sitúa en la parte exterior de las neuronas afectando sus sinapsis y por ende la comunicación entre ellas. Por su parte la deposición de ovillos neurofibrilares constituidos principalmente por la proteína tau en un estado hiperfosforilado, se da en el

interior de la neurona, disminuyendo así ciertos procesos que se asocian con el funcionamiento neuronal y la plasticidad sináptica” (p. 6).

Los monómeros de  $\beta$ - amiloide se van agregando en agrupaciones complejas hasta formar lo que se conoce como placas extracelulares de amiloides; en el interior de las neuronas, la proteína llamada Tau se encarga de estabilizar los neuro-túbulos, esta proteína es forforilada en un modo excesivo con lo que se altera la integridad de los neuro-túbulos neuronales y producen agregados intra-neuronales conocidos como ovillos neuro-fibrilares (Menéndez, García, Suárez, Fernández, Álvarez, Blázquez, 2017, p. 1).

Figura 14. Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer.



Nota: Tomada de (Menéndez *et al.*, 2017, p. 2).

### Manifestaciones Neuro-psicológicas

Las manifestaciones cognitivas de esta enfermedad se relacionan con la patología cerebral, la acumulación de proteínas, la atrofia cerebral, afectación neural y sináptica y cambios anormales en el metabolismo cerebral provocan fases tempranas de déficit severos en la memoria episódica anterógrada que afectan esferas cognitivas, además de dificultad en actividades diarias y cambios en el comportamiento; entre las manifestaciones neuropsicológicas (Oviedo *et al.*, 2016, p. 68).

Tabla 12. Manifestaciones Neuropsicológicas.

Afección	Manifestación
Memoria	Alteración en la memoria episódica a corto y largo plazo, existe un déficit en la capacidad de aprendizaje y para poder recordar información nueva
Lenguaje	Dificultades en la comprensión y en la fluidez verbal, anomia leve, y un declive en la organización del sistema semántico
Praxias	Alteraciones en los movimientos voluntarios, realizar gestos simbólicos a la orden y por imitación, capacidad de manipular objetos, construir, dibujar y vestir
Atención y Funciones Ejecutivas	Los déficits en la atención no están claros en la fase temprana de la enfermedad, diversas investigaciones mencionan que la atención sostenida se mantiene y que la persona es capaz de cambiar el foco atencional sin embargo cuando la enfermedad avanza hay mayor dificultad
Capacidades visuo-espaciales	En estadios tempranos de la enfermedad esta afección no siempre es pronunciada, las primera dificultades se observan en la habilidad para rotar objetos en el espacio con

	<p>forme la enfermedad avanza la persona va disminuyendo la capacidad de reconocer objetos, organizarlos en el espacio y hasta manipularlos</p>
--	---

Nota: Elaboración Propia. (Oviedo *et al.*, 2016, pp.69, 70, 71).

### **Manifestaciones Clínicas**

Los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer varían de una persona a otra, el principal de los síntomas es el poder recordar información nueva o recuerdos del pasado; esto se debe porque las neuronas al ser dañadas y destruidas en las regiones del cerebro impiden el almacenamiento de nuevos recuerdos y los individuos llegan a experimentar otras dificultades, entre ellos se pueden mencionar:

- Pérdida de memoria que interrumpe la vida diaria
- Desafíos en la planificación o resolución de problemas
- Dificultad para completar tareas familiares en el hogar, en el trabajo o en el ocio
- Confusión con el tiempo o el lugar
- Problemas para comprender imágenes visuales y relaciones espaciales
- Problemas para hablar o escribir
- Extraviar cosas y perder la capacidad de retroceder pasos
- Disminución o falta de juicio
- Retirarse del trabajo o actividades sociales
- Cambios en el estado de ánimo y la personalidad, incluyendo apatía y depresión
- Ansiedad, agitación y trastornos del sueño

(Alzheimer, Association, 2016, pp. 460, 462).

### **Demencia Inicial**

Los síntomas en esta fase son simples e insignificantes pero a veces una recurrente pérdida de memoria hasta una pérdida de la memoria a corto plazo constante y más pronunciada, las capacidades a aprender nuevos hechos o memorias se ven afectadas en esta etapa de la enfermedad, los problemas de lenguaje se caracterizan por la reducción de vocabulario con una disminución en la fluidez de las palabras pero el paciente es capaz de comunicar las ideas básicas, también aparece torpeza al realizar tareas motoras finas (escribir, dibujar, vestirse) así como presentar dificultades

de coordinación y planificación, las personas pueden desorientarse y llegar a perderse (Albert, Martínez, Gutiérrez, Hakim, Pérez, 2014, pp. 511-512).

### **Demencia Moderada**

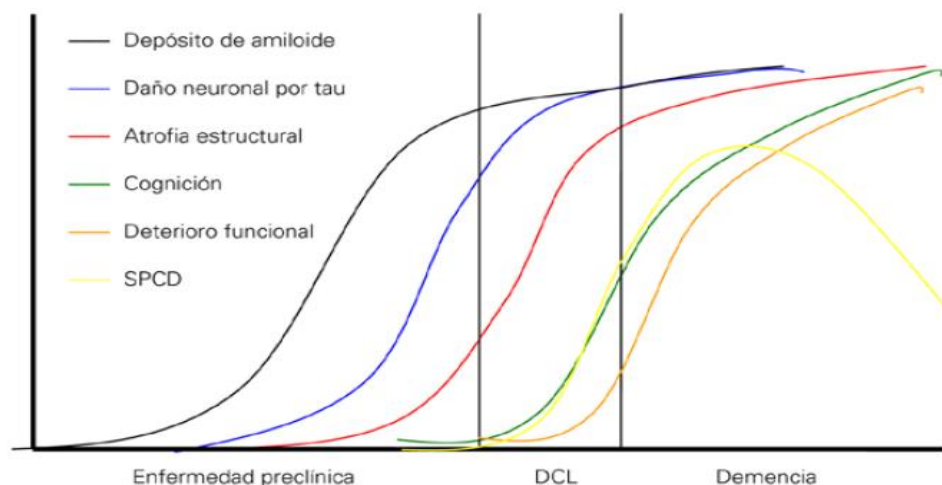
En esta fase los problemas de lenguaje son cada vez más evidentes debido a la inhabilidad para recordar el vocabulario, lo que produce parafasia es decir que existen sustituciones de palabras erróneas, las capacidades para leer y escribir empeoran y se reduce la habilidad de realizar actividades cotidianas, el paciente comienza a dejar de reconocer familiares y seres cercanos y la memoria a largo plazo se deteriora (Albert *et al.*, 2014, p. 512).

Estos mismos autores también mencionan que las manifestaciones neuro-psiquiátricas más comunes son las distracciones, el desvarío y los episodios de confusión al finalizar el día, así como la irritabilidad y la labilidad emocional que incluyen llantos o risas inapropiadas, agresión no premeditada e incluso la resistencia de las personas a cargo de sus cuidadores (Albert *et al.*, 2014, pp. 511-512).

### **Demencia Avanzada**

A demás de los síntomas mencionados anteriormente la enfermedad en etapa avanzada provoca un deterioro de la masa muscular y se pierde la movilidad, lo que lleva al enfermo a un estado de encamamiento e incapacidad de alimentarse por sí mismo, el lenguaje se vuelve desorganizado hasta llegarse a perder por completo, a pesar de estos síntomas se conserva la capacidad de recibir y enviar señales emocionales, además no podrán realizar ningún tipo de tareas por más sencilla que estas sean y los pacientes quedan completamente dependientes de sus cuidadores, hay apatía y agotamiento, es importante mencionar que el paciente no muere por Alzheimer sino por infecciones secundarias (Albert *et al.*, 2014, p. 12).

Figura 15. Progresión de parámetros biológicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer.



Nota: Tomada de (López, Agüera, 2015, p. 4).

### Diagnóstico

Según Oviedo, Britton, Villareal (2016) mencionan que:

“Desde la década de los 80, los criterios de diagnóstico de Alzheimer se han basado en el NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y el Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association). Estos incluyen los diagnósticos de EA probable y EA posible” (p. 64).

Tabla 13. EA probable y EA posible.

Tipo	Diagnóstico
EA probable	El inicio de los síntomas es de forma progresiva e insidiosa sin alteraciones de los niveles de conciencia y sin presencia de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
EA posible	Se presenta un síndrome de demencia de inicio atípico y donde no existan otras

	condiciones clínicas que puedan explicar el deterioro cognitivo
--	---

Nota: Elaboración propia. (Oviedo *et al.*, 2016, p. 62).

Estos primeros criterios poseían bastantes limitaciones del conocimiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas como la demencia por cuerpos de Lewy, demencias fronto-temporales y solo se conocía la enfermedad de Pick y los cuadros degenerativos afásicos estaban comenzando a estudiarse, además no se incluía el concepto de deterioro cognitivo leve sin demencia que años más tarde se iban a describir (López, Agüera, 2015, p. 6).

Los criterios NINCDS-ARDRDA presentaban una sensibilidad bastante aceptable aproximadamente de un 66-98% pero una limitada especificidad de un 23-75%, esto debido al contrario de lo que se pensaba no existe una correspondencia entre la presentación clínica de una demencia y la anatomía patológica por lo que en la actualidad se utiliza otro tipo de métodos para el diagnóstico del Alzheimer como lo son la aparición y validación de bio-marcadores de LCR y neuro-imagen que ha permitido el desarrollo de nuevos criterios aún más específicos (Vázquez, Cuevas, 2017, p. 37).

### Nuevos Criterios

Tabla 14. Criterios Actuales de Diagnóstico de Alzheimer.

Criterio	Explicación
DMS V	Este criterio hacía referencia a la demencia como un déficit múltiple cognitivo manifestado por el deterioro de la memoria, afasia, apraxia, agnosia y alteración de la ejecución y que este déficit podría tener un deterioro de la actividad laboral o social.
Dubois	Como eje clínico central debe existir un trastorno de la memoria episódica inicial y que esta sea progresiva y gradual, siempre demostrándose por pruebas neuropsicológicas

	y que estas pruebas puedan estar acompañadas de otras alteraciones cognitivas además de la alteración de la memoria.
NIA-AA	Incluyen criterios nucleares para cualquier tipo de demencia cuando se presentan síntomas cognitivos o conductuales que interfieren con la capacidad de funcionar normalmente en las actividades cotidianas.

Nota: Elaboración Propia. (Barrera *et al.*, 2018, pp. 66-67).

### **Bio-marcadores**

Los bio-marcadores son considerados como parámetros fisiológicos, bioquímicos y anatómicos que proveen información de procesos patológicos de la enfermedad; en la enfermedad de Alzheimer muchos estudios han enfocado en marcadores tipo bioquímicos, anatómicos y genéticos y en los últimos años también se han enfocado en las proteínas en sangre (Oviedo *et al.*, 2016, p. 66).

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en estadio preclínico es debido al uso de bio-marcadores, estos se detectan en diferentes procesos fisiopatológicos de la misma y señalan hitos sucesivos de su progresión; estos bio-marcadores pueden aparecer en distintas zonas por ejemplo en el acúmulo de amiloide en el cerebro y después aparecer bio-marcadores de disfunción sináptica y luego de pérdida neuronal (López, Agüera, 2015, p. 4).

Los niveles de amiloide  $\beta$ 42, proteína tau total y tau fosforilada en el LCR aumentan la certeza diagnóstica de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, en estos tipos de pacientes se observa una reducción de los niveles de amiloide  $\beta$ 42 y un aumento de los niveles de tau total y tau fosforilada, debido a asuntos metodológicos y de disponibilidad su uso no puede ser generalizado solo en investigación y ensayos clínicos y así como en el caso del diagnóstico de determinadas demencias (Martínez, Peiró, 2017, p. 50).

### **Bio-marcadores Químicos**

Se han establecido que estos bio-marcadores químicos se encuentran en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y son tres marcadores principales: la proteína beta amiloide ( $A\beta$ -42), tau

total y tau fosforilada que poseen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, niveles bajos de A $\beta$ -42 representa un diagnóstico para la confirmación de esta enfermedad aunque este no debería ser tomado como único diagnóstico debido a que muchas demencias también se encuentra disminuida (Oviedo *et al.*, 2016, p. 66).

Un marcador nuevo se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo y este se conoce como neurogranina (Ng), la cual es una proteína sináptica específica que se encuentra en las neuronas de la corteza cerebral, hipocampo y la amígdala que son consideradas regiones ampliamente afectadas por la enfermedad de Alzheimer, un aumento de esta proteína se debe a la destrucción sináptica producida por esta enfermedad y el aumento de su concentración en el LCR está directamente relacionada con la progresión del deterioro cognitivo así como la cantidad de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas (Barrera *et al.*, 2018, p. 69).

### **Bio-marcadores genéticos**

Según Oviedo *et al.*, (2016) mencionan que los estudios de genética han puesto en evidencia que uno de los mayores factores de riesgo genético asociado a la enfermedad de Parkinson es la presencia de uno o más alelos del gen que decodifica la apolipoproteína E (APOE), este gen es el responsable de codificar una proteína que ayuda al transporte del colesterol y a eliminar A $\beta$ -42 del cerebro, este gen posee varios alelos, pero es el alelo  $\epsilon$ 4 es el que presenta el mayor riesgo para la enfermedad de Alzheimer (p. 67).

### **Bio-marcadores en Sangre**

Las investigaciones acerca de este tipo de bio-marcadores mientras que los resultados obtenidos son muy similares a los bio-marcadores en el LCR por lo que son bastante viable, la detección basada en la sangre hará posible realizar un diagnóstico biológico y precoz antes de aparezca el deterioro cognitivo y los cambios conductuales característicos de la enfermedad de Alzheimer; actualmente se han creado perfiles con excelente precisión y mediante estos perfiles se determina la combinación de proteínas que están alteradas y se desarrolla un perfil proteómico con base en los análisis (Oviedo *et al.*, 2016, p. 68).

### **Farmacología del Alzheimer**

En la actualidad no existen fármacos que puedan revertir y detener la progresión del deterioro neuronal producido por la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, existen fármacos

aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) que detienen o ralentizan temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual (Albert *et al.*, 2014, p. 513).

La principal premisa para comenzar a utilizar el tratamiento farmacológico en pacientes con este padecimiento es establecer un diagnóstico precoz, pues con ello permite la iniciación temprana del tratamiento, propiciando la reducción o estabilización del deterioro cognitivo, conductual y funcional como antes se mencionó (López, 2015, p. 62).

Según Fontán (2012) hace referencia a que el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer se realiza en base al hecho fisiopatológico de la reducción de acetilcolina cortical para esto este autor menciona que se utilizan inhibidores de acetilcolinesterasa central como lo son el donepecilo, rivastigmina y galantamina que permiten un mayor tiempo de acción de la acetilcolina en la sinapsis (p. 39).

El tratamiento farmacológico deber ser iniciado y supervisado por un médico especialista o experimentado en el diagnóstico y tratamiento de las demencias, y el diagnóstico debe ser aceptado por los criterios aceptados como por ejemplo el DMS V, Dubois o NIA-AA y el tratamiento puede iniciar cuando se tiene un cuidador ya sea un familiar, amigo o un especialista que pueda controlar regularmente la toma de estos medicamentos (Allegri, Arizaga, Bavec, Colli, Demey, Fernández, Frontera, Garau, Giménez, Golimstok, Kremer, Labos, Mangone, Ollari, Rojas, Salmi, Ure, Zuin, 2010, p. 23).

Figura 16. Aspectos farmacológicos de las drogas para Alzheimer.

	<b>Donepecilo</b>	<b>Rivastigmina</b>	<b>Galantamina</b>	<b>Memantina</b>
Clase química Selectividad	Piperidina Acetilcolinesterasa	Carbamato Acetilcolinesterasa & butirilcolinesterasa	Alcaloide fenantreno Acetilcolinesterasa receptor nicotínico	Clorhidrato Glutamato
Mecanismo	Reversible, pseudoirreversible	Reversible, compe- titivo	Reversible, mixto no-compe- titivo	Bloqueo no competitivo de receptor NMDA
Metabolismo	Hepático	Periférico Renal	Hepático (75%) Renal (25%)	Renal
Vida media	70 horas	1-2 horas a 10 horas	7 a 8 horas	60 -100 horas
Dosis diaria	1	2	1 o 2	1 o 2
Presentación	Comprimidos Solución	Cápsulas Parches transdér- micos	Tabletas Capsulas de liberación lenta	Comprimidos Tabletas
Citocromo	CYP2D6,CYP3A4	Minima	CYP2D6,CYP3A4	No
Interacciones	Relajantes musculares, ketoconazol, quinidina, rifampicina, fenitoina, carbamacepina, alcohol	Relajantes muscu- lares	Relajantes musculares, digo- xina, $\beta$ bloqueantes	Amantadina, ketamina, baclofeno, cimetidina, ranitidina, quinidina
Efectos secundarios	Nauseas, vomitos, dia- rrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos ,diarrea, anorexia y perdida de peso	Agitación, psicosis
Contra indicaciones	Asma/ EPOC Bradicardia, enfermedad del seno Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia, enferme- dad del seno Ulcus gastroduode- nal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	
Relación con los alimentos	Indiferente	Administrar con las comidas	Administrar con las comidas	

Nota: Tomada de (López, 2015, p. 63).

Figura 17. Fármacos empleados en la Enfermedad de Alzheimer.

Fármaco	Dosis inicial	Titulación	Observaciones
Donepecilo	5 mg al acostarse	Subir 5 mg a las 4 semanas( si existe mala tolerancia se puede prolongar)a 10 mg por la noche	Comprimidos de 5 y 10 mg y solución oral
Galantamina	4 mg al día	Duplicar la dosis cada 15 días hasta un máximo de 24 mg /día	Comprimidos 8 y 12 mg
Galantamina acción prolongada	8 mg /día única dosis	Subir a 16 mg al mes y a 24 mg al otro mes en única dosis	Comprimidos 8 y 16 mg
Rivastigmina oral	1, 5 mg cada 12 horas	Subir a 3 mg cada 12 horas al mes hasta un máximo de 24 mg /día	Comp, 1,5, 3, 4,5 y 6 mg
Rivastigmina sub-cutánea	Parche de 5 cm <sup>2</sup> , 4,6 mg al día sin horas de descanso	Subir a las 4 semanas a parche de 10 cm <sup>2</sup> , 9,5 mg al día	Parche subcutáneo 5 y 10 cm <sup>2</sup>
Memantina	5 mg al día	Subir 5 mg al día cada semana hasta un máximo de 20 mg	Comprimidos de 10 y 20 mg

Nota: Tomada de (López, 2015, p. 63).

## Principales Fármacos utilizados en la Enfermedad de Alzheimer

### Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa

Según Folch *et al.*, (2018) mencionan:

“El mecanismo de acción de los ACHEI es aumentar la transmisión colinérgica mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica y por ello podría incrementar ligeramente la capacidad cognitiva de los pacientes con EA” (p. 48).

Las estrategias encaminadas a evitar la degradación de la acetilcolina han demostrado ser eficaces para mejorar los síntomas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, los fármacos que inhiben de forma reversible la acetilcolina esterasa cerebral restauran la deficiencia de acetilcolina que emerge tras la pérdida de las neuronas colinérgicas a nivel del núcleo basal de Meynert y el área septal (Abellán, González, Sáenz, 2017, p. 91).

## **Donepezilo**

Este medicamento se encuentra aprobado para la enfermedad de Alzheimer de leve a severa, es considerado un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa con una menor afinidad por la butirilcolinesterasa, de posología cómoda, por su mayor vida media plasmática de aproximadamente 70 horas alcanzando un estado de equilibrio en tres semanas aproximadamente tras el inicio del tratamiento y carece de efecto hepatotóxico, además se une en un 95% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza por vía renal y hepática (López, 2015, pp. 63-64).

El Donepezilo al ser administrado por vía oral es rápidamente absorbido y posee pocas reacciones adversas y las más comunes pueden ser las náuseas, diarrea y anorexia; varios ensayos clínicos avalan su efectividad en el mejoramiento cognitivo y estabiliza la funciones físicas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de fase leve a moderada (Albert *et al.*, 2014, p. 513).

Los autores Abellán *et al.* (2017) mencionan que en una revisión sistemática Cochrane se analizó el beneficio de este fármaco a las 12, 24 y 52 semanas sobre un total de 5272 participantes. Donepezilo mostró mejoría estadísticamente significativa respecto al placebo en cognición, estado clínico global y en actividades de la vida diaria. La mejoría en la función cognitiva de los pacientes tratados con donepezilo se mantenían a los 2 años, aunque no se observó una reducción en la tasa de institucionalización (p. 92).

Muchos estudios demuestran que el ketoconazol y quinidina que son inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2D6 respectivamente inhiben el metabolismo de donepezilo por lo tanto todos los fármacos con estas mismas características podrían aumentar la concentración del donepezilo; fármaco-dinámicamente su asociación con actividad anticolinérgica puede potenciar el efecto de relajante muscular durante la anestesia y puede aumentar el efecto de los beta bloqueadores sobre la conducción cardiaca (López, 2015, p. 64).

## **Rivastigmina**

Fue el tercer inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado por la FDA, es considerado un inhibidor pseudo-irreversible y selectivo de la enzima acetilcolinesterasa con mayor selectividad por la iso-forma localizada en las áreas cerebrales más afectadas por la enfermedad como lo son el hipocampo y la corteza cerebral y tiene una mayor actividad frente a la butirilcolinesterasa (Abellán *et al.*, 2017, p. 92).

Este medicamento fue aprobado para la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, inhibe la colinesterasa cuatro veces más en el sistema nervioso central que en los tejidos periféricos, actuando sobre la forma G1 que predomina en los cerebros de los pacientes con este padecimiento; se absorbe rápidamente por la vía oral, preferentemente alejada de los alimentos ya que presenta una débil unión a las proteínas por lo que presenta interacción con fármacos con afinidad proteica (López, 2015, p. 64).

Gran cantidad de ensayos clínicos sugieren que la rivastigmina en parches tienen un significativo efecto sobre la memoria y el conocimiento (Albert *et al.* (2014), p.513). Cuando este fármaco se administra por vía oral se presenta una mayor incidencia de efectos gastro-intestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, estos efectos secundarios son menos frecuentes en la presentación trans-dérmica (Abellán *et al.*, 2017, p. 93).

### **Galantamina**

Posee un débil efecto inhibidor sobre la acetilcolinesterasa, es un potenciador alostérico de los receptores nicotínicos neuronales lo que podría contribuir a mejorar la liberación sináptica de la acetilcolina, presenta una rápida absorción oral con una elevada biodisponibilidad (Abellán *et al.*, 2017, p. 94).

La Galantamina fue aprobada para la enfermedad de Alzheimer de leve a severa; su administración con alimentos reduce la velocidad de absorción, pero se recomienda hacerlo para reducir los efectos secundarios colinérgicos, además de que se une débilmente a las proteínas plasmáticas en un 18% aproximadamente y su metabolismo principal es el hepático, este fármaco presenta una semivida de eliminación de 7 a 8 horas (López, 2015, p. 64).

Este medicamento es un extracto de flores y bulbos de lilas y plantas relacionadas, además de ser un inhibidor selectivo de acetilcolinesterasa y parece mejorar la neurotransmisión central y su efecto es relativamente similar al de donezepilo (Albert *et al.*, 2014, p. 513).

### **Moduladores de la transmisión glutamatérgica**

Para poder modular la transmisión glutamatérgica se cuenta con un antagonista del receptor N- metil D- aspartato (NMDA) no competitivo conocido como memantina, está aprobada para la enfermedad de Alzheimer en fase moderada a severa y existen estudios que avalan la eficacia de

la memantina sola o combinada con un inhibidor de la colinesterasa para el tratamiento de esta enfermedad (López, 2015, p. 65).

### **Memantina**

Según Abellán *et al.* (2017) mencionan:

“La memantina, un antagonista de baja afinidad, no competitivo, del receptor glutamatérgico N- metil D- aspartato (NMDA) que regula la activación del glutamato y bloquea los efectos tóxicos asociados con su exceso, con el objetivo de impedir los efectos nocivos sin alterar el papel fisiológico que tiene este sistema, necesario para el aprendizaje y la memoria” (p.95).

Este medicamento antagoniza el receptor NMDA que reduce la excitotoxicidad por el bloqueo de este receptor inotrópico ya que los niveles del neurotransmisor de glutamato en la enfermedad del Alzheimer son patológicamente elevados (Folch *et al.*, 2018, p. 48).

La memantina se absorbe por completo en la vía oral, sin que influya la administración de los alimentos, tiene una vida media de 60-80 horas lo que permite la toma de una única dosis al día; los efectos secundarios son poco comunes y suelen consistir en mareo, cefalea, somnolencia y confusión, no existen incompatibilidades ni contraindicaciones, pero se debe de tener precaución en casos de epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria (Abellán *et al.*, 2017, p.95).

Figura 18. Esquema Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer.

<b>EA leve</b>	<b>EA moderada</b>	<b>EA severa</b>
Donepecilo Galantamina Rivastigmina	Donepecilo Galantamina Rivastigmina + Memantina	Donepecilo Galantamina + Memantina

Nota: Tomada de (López ,2015, p.65).

### **Terapia No Farmacológica del Alzheimer**

Para abordar a un paciente con enfermedad de Alzheimer se requiere de varios profesionales en las ciencias de la salud como lo son el neurólogo, psicólogo, trabajador social, fisioterapeuta,

enfermera educadora, educadora social, animar sociocultural, auxiliar de enfermería y monitor de apoyo todo esto para que ayuden al paciente con la estimulación cognitiva y faciliten la administración de los medicamentos (Lerín, 2015, p. 120).

Además de tratamiento farmacológico es importante complementarlo con el tratamiento no farmacológico, ya que al alterarse el lenguaje, la conducta, funciones motoras, capacidades de reconocer objetos también aparecen síntomas depresivos, delirios, alucinaciones, cambios de personalidad, entre otros donde la depresión aparece entre un 20-50% de las personas mayores con enfermedad de Alzheimer (Lerma, Moreno, Moreno, Pereira, Bayona, 2017, p. 82).

### **La Musicoterapia**

Según Lerma *et al.* (2017) mencionan que:

“La musicoterapia como profesión nació en Estados Unidos después de la Primera y de la Segunda Guerra Mundial, donde varios músicos acudieron a los hospitales donde se encontraban ingresados soldados que regresaban de la guerra con secuelas tanto a nivel físico como emocional, observando el resultado de la musicoterapia, nace la importancia del comienzo de una actividad investigadora” (p. 82).

La musicoterapia que ha demostrado mediante varios estudios el impacto de la música en el cerebro sustenta bases neurobiológicas sólidas a través de estímulos auditivos que es capaz de activar circuitos cortico-subcorticales y del sistema límbico, así como los sistemas de recompensa emocional, provocando sensaciones de bienestar y placer (García, Moreno, García, 2017, p. 530).

### **Terapia de Orientación a la Realidad**

Esta terapia se basa en relacionar la información con la orientación, tiempo, espacio y persona, dando al paciente mayor información de lo que sucede a su alrededor sintiéndose seguros mejorando por ende su autoestima, estas sesiones pueden durar entre 30 y 60 minutos varias veces a la semana, otra terapia es la orientación a la realidad en 24 horas y esta terapia es practicada por todas las personas que rodean al paciente haciendo hincapié en todas las señales que llegan del ambiente para mejorar la memoria del paciente (Lerma *et al.*, 2017, p. 82).

### **Actividad Física**

La motricidad fina y gruesa ha demostrado tener excelentes resultados en los diferentes ámbitos cognitivos como la memoria, atención, equilibrio, coordinación, entre otras; el realizar

actividades físicas tiene un papel sumamente importante en la calidad de vida y esperanza de vida de las personas con demencias o deterioros cognitivos en general ya que favorece la expresión de emociones, creatividad y autoestima además de mantener la función musculoesquelética, cardiocirculatoria, muscular, psiconeurológica (Lerma *et al.*, 2017, pp. 82-83).

### **Rehabilitación de Memoria**

El uso de ayudas externas como agendas, diarios, notas es una herramienta de gran ayuda en la rehabilitación neuropsicológica; las nuevas tecnologías como instrumento cognitivo ayuda de gran manera al paciente debido a que se utilizan imágenes que tengan relevancia para el paciente, representando situaciones cotidianas, el ordenador da órdenes de como ejecutar la tarea e informa de los triunfos o fracasos realizados por el paciente (Lerma *et al.*, 2017, p. 83).

### **Sala de Estimulación Multi-sensorial**

Este tipo de salas hacen que el paciente pueda sentir placer e interactuar con el mundo, mediante el uso de los sentidos: tacto, vista, oído, olfato, propioceptivo y vestibular, estas salas son habilitadas para este tipo de pacientes con un ambiente tranquilo y relajado para que este pueda activar los sentidos e interactuar con el medio, el objetivo de la sala de estimulación multi-sensorial es dar vía libre a la percepción de distintos estímulos (Lerma *et al.*, 2017, p. 83).

### **Aroma- acupresión y Acupuntura**

Este tipo de terapia no farmacológica resulta muy beneficiosa al actuar sobre uno de los síntomas cognitivos clave de la enfermedad y uno de los más difíciles de tratar que es la agitación, el protocolo de intervención de la aroma- acupresión se basa en ejercer una presión sobre cinco puntos de acupuntura durante 2 minutos cada uno con aceite de lavanda, seguido de ejercicios de calentamiento durante 5 minutos aproximadamente, el tiempo total de la terapia no debe exceder los 15 minutos, en caso de la aromaterapia se aplica sobre la piel siguiendo el mismo esquema antes mencionado (Moreno, Ferreira, Lobato, 2018, p. 322).

### **Micro-biota Intestinal**

La micro-biota es un conjunto de microorganismos que viven en relación con el tipo comensal o de mutualismo al que se le conoce como simbiosis, el cuerpo humano posee micro-biota en la piel que es diferente y particular en pliegues y cavidades como los ojos, fosas nasales, boca, faringe; así como en los segmentos del tubo digestivo en especial en el colon donde hay mayor cantidad y diversidad (Michel, Izeta, Torres, Margarita, 2017, p. 444).

A finales del siglo pasado se creía que la micro-biota intestinal estaba constituida entre 500 y 1000 microorganismos, sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que existen entre 15000 a más de 35000 especies; hoy en día se reconoce cuatro divisiones que constituyen la micro-biota intestinal en lo que se puede mencionar *Firmicutes* (gram positivos), *Bacteroidetes* (gram negativo), *Actinobacterias* (gram positivo), *Protobacterias* (gram negativo). (Castañeda, 2017, p. 157).

Según González, Bravo (2017) hacen referencia que uno de los hábitats con mayor diversidad de microorganismos es el tracto gastrointestinal, por características estables de temperatura, osmolaridad y suministros de alimentos. Otras características a lo largo del tracto son la cantidad de oxígeno en el interior del tubo digestivo, esto promueven la creación de nichos específicos en sitios con cualidades que solo algunas especies microbianas pueden soportar (p.62).

La micro-biota en especial la intestinal es adquirida después del nacimiento por lo que permanece a lo largo de la vida y es esencial para la homeostasis en el ser humano, por lo que existen varios factores que influyen en la colonización inicial como lo son la edad gestacional, el tipo de parto, la alimentación neonatal y los factores genéticos, las primeras bacterias en colonizar el colon neonatal son las cepas de *Escherichia coli* y diversas especies de *Enterococcus* junto con anaerobios estrictos (Holguín, García, Lemus, Ramos, Sierra, Gómez, 2017, p. 24).

La micro-biota intestinal juega un papel sumamente importante tanto a nivel local como a nivel global, en condiciones normales, la micro-biota intestinal afecta a la estructura anatómica y fisiológica del intestino aumentando la superficie de absorción, promoviendo la renovación de las células de las vellosidades, incrementando el contenido intraluminal y acelerando el tránsito intestinal, además de un enorme potencial enzimático en el intestino desempeñando una gran cantidad de funciones metabólicas (Tinahones, 2017, p.15).

Un desequilibrio en la micro-biota intestinal determina un estado de disbiosis y desregulación inmunológica el cual contribuye al desarrollo de enfermedades gastrointestinales y sistémicas, entre las que se pueden mencionar el desequilibrio producido por procesos infecciosos agudos productores de enfermedad diarreica, otras afecciones crónicas como las enfermedades inflamatorias intestinales, síndrome de colon irritable, la alergia intestinal y hasta cáncer colo-rectal por efectos cito-tóxicos (Castañeda, 2018, p. 95).

Según Castillo, Marzo (2017) mencionan que:

“La composición de la micro-biota, además de por la localización, es influida por la edad, el sexo, la raza y otros factores como la dieta, medicación, estrés, tabaquismo o infecciones gastrointestinales, así como propios de cada individuo. Incluso dentro de cada persona se presentan grandes variaciones en su composición si se mide a diferentes tiempos. Aunque el día de hoy resulta imposible definir el concepto de micro-biota saludable, sí sabemos que la riqueza y la diversidad de la micro-biota son indicadores de su salud y que su empobrecimiento se asocia a obesidad y marcadores metabólicos” (p. 176).

### **Micro-bioma**

El micro-bioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado. En el material fecal se ha identificado 9,9 millones de genes microbianos (Sebastián, Sánchez, 2017, pp. 51-52). Otra definición acerca del micro-bioma según Moreno, Valladares, Halabe (2018) menciona que este término se refiere a la micro-biota y a la función que cumple dentro de dicho entorno (p. 8).

Según Suárez (2017) mencionan que se puede considerar como un genoma en constante interacción con el medio ambiente, por ello unas alteraciones en la composición o funcionamiento del mismo, una disbiosis, puede producir alteraciones en la respuesta inmune y ocasionar enfermedades. Modificaciones en la dieta, el consumo de fármacos, especialmente antibióticos, incluso cambios de temperatura pueden provocar esta disbiosis desencadenante de enfermedades tan diversas como la diabetes, el autismo, el intestino irritable, la obesidad, la depresión o enfermedades autoinmunes (p. 306).

La relación de la micro-biota intestinal con el sistema nervioso central se conoce desde hace muchos años, pero con el descubrimiento sobre los mecanismos de la interacción entre el sistema inmunológico y el sistema nerviosos en los últimos años, esto ha permitido la participación de dicha micro-biota en la etiopatogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central (Pineda, 2017, p. 8).

El papel del micro-bioma intestinal humano en la salud y la enfermedad ha sido objeto de una amplia investigación en lo que es el metabolismo humano, la nutrición, la fisiología y la función inmunológica; hasta el momento solo se ha establecido relación con la disbiosis y un

número creciente de enfermedades, síndromes y alteraciones funcionales ligados a las desregulaciones en la micro-biota intestinal humana (Michel *et al.*, 2017, pp. 445-446).

### **Adquisición de la Micro-biota Intestinal**

#### **Nacimiento**

A la largo del tiempo se pensó que el ser humano nacía con el intestino estéril y que este mediante la alimentación y al estar en contacto con factores externos comenzaba a colonizarse según la vía de nacimiento, en el parto, con bacterias de las micro-floras intestinales y vaginales de la madre, las madres que tienen a sus hijos por cesárea, estos adquieren estos microorganismos por la piel, esta colonización inicial es altamente complementada por la alimentación del recién nacido y el contacto íntimo entre la madre y el niño (Michel *et al.*, 2017, p. 444).

Los bebés que nacen por vía vaginal tienen comunidades de microorganismos muy parecidas a la de la micro-biota vaginal de sus madres mientras que aquellos nacidos por cesárea poseen una micro-biota característica de la piel en donde predominan taxones como *Staphylococcus* y *Propionibacterium spp*, aunque muchos bebés nacidos por cesárea tienen un bajo recuento de células bacterianas en muestras fecales y un alto número de células secretoras de anticuerpos; muchas hipótesis plantean que las funciones del sistema inmunitario se ven muy influenciadas por estos microorganismos durante el primer año de vida (Tinahones, 2017), pp.16-17).

Tras el nacimiento, se inicia la colonización intestinal del neonato en la que los primeros microorganismos anaerobios facultativos que aparecen son las entero-bacterias y lactobacilos, seguidos por otros microorganismos anaerobios no facultativos como lo son *bifidobacterium*, *bacteroides* y *clostridium*; el intestino delgado es rico en enzimas monosacáridas y disacáridas esenciales en el desarrollo de serotipos específicos como proteobacterias y lactobacilos, mientras que en el intestino grueso predomina mucina y fibras dietéticas no digeribles por lo que las bacterias *clostridium*s son más abundantes en esta región (La Rosa, Gómez, Sánchez, 2014, p.505).

Castañeda (2018) hace referencia a que en la edad gestacional la micro-biota varía entre un niño nacido a término y un niño prematuro; el tiempo gestacional del niño pre-término presenta distinta micro-biota con reducida diversidad y con un nivel alto de bacterias patógenas con bajo número de *Bifidobacterium* y *bacteroides* en comparación al niño nacido a término cuya colonización se establece a los 10 días de haber nacido (p. 97).

Según González *et al.*, (2017) mencionan que:

“Existe otro frente de colonización que se logra por la transferencia horizontal, la cual se da mediante la interacción del neonato tanto con su entorno como con sus grupos sociales más cercanos. Este proceso es especialmente importante para la maduración del sistema inmune, ya que, al parecer, mientras mayor sea la diversidad de microorganismos a los que este expuesto el infante, más baja será la probabilidad de que presente reacciones alérgicas. Esto se explica mediante la teoría de la higiene, la cual indica que el recién incremento en los casos de alergias podría estar determinado por el aumento en los estándares de higiene de la sociedad actual” (p.64).

### **Alimentación**

La leche materna es considerada un ambiente estéril, sin embargo, al ser analizadas por tecnologías de ADN se han encontrado especies de lactobacilos y entero-cocos, cuyas bacterias están presentes tanto en la leche de las madres como en el intestino de los bebés; estudios dependientes de cultivos convencionales han demostrado que las bifidobacterias y bacterias ácido lácticas dominan en el intestino grueso de los lactantes, siendo ambas especies beneficiosas para el ser humano (González *et al.*, 2017, p. 64).

Los niños alimentados mediante la lactancia exclusiva predominan la bifidobacterias que alcanzan hasta un 90%, en menor concentración *Lactobacillus* con pocos bacteroides, coliformes y clostridios, mientras que en los lactantes alimentados con fórmula predominan los bacteroides, entero-cocos, coli-formes y clostridios y en menor proporción las bifidobacterias con floras más diversas y similares a la de los adultos, con la introducción de la alimentación complementaria desaparecen las diferencias entre la microbiota de los niños alimentados por leche materna y por fórmula (Michel *et al.*, 2017, p. 444).

Los cambios en la micro-biota intestinal se dan con la ingesta de alimento sólido y el destete y es en ese momento cuando se comienza a desarrollar una micro-biota con más riqueza y mayor diversidad, al mismo tiempo el sistema inmunológico comienza a diferenciar entre bacterias comensales y patógenas, la composición bacteriana comienza a converger hacia el perfil de una micro-biota adulta al final del primer año de vida y se asemeja por completo a la micro-biota adulta a los 2 años y 6 meses de edad (Tinahones, 2017, p. 17).

Según Álvarez, Guarner, Requena, Marcos (2018) mencionan que:

“En general, se estima que los grupos microbianos dominantes en la micro-biota intestinal de los niños de 2-3 años son similares a los de los adultos, aunque todavía existen diferencias en cuando a las especies presentes. Al final de la adolescencia se alcanza el clímax y a partir de entonces, este ecosistema muestra una elevada estabilidad en los adultos sanos, aunque hay una serie de factores, fundamentalmente, la dieta y el estilo de vida que pueden modificarla a cualquier edad, incluso en la vejez” (pp. 12-13).

Figura 19. Fases del desarrollo de la Micro-biota Intestinal.

Fases	Instalación	Características
Período neonatal	Dos primeras semanas de vida	De inicio, <i>E. coli</i> / <i>Streptococcus</i> Influida por tipo de alimentación - Lactancia materna: bifidobacterias - Lactancia artificial: enterobacterias
Período previo a introducción de sólidos	Final segunda semana de vida Hasta inicio de la ablactación	Si lactancia materna, colonización con bifidobacterias hasta un 90 %, con producción de heces ácidas
Introducción de alimentos sólidos	Etapas de introducción de dieta con suplementos sólidos	Microbiota similar a niños alimentados con lactancia artificial Aparecen <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus</i> y <i>Clostridium</i> en gran cantidad
Aparición de microbiota tipo adulto	Etapas completas de la ablactación (alrededor 2-3 años)	Se constituye complejo ecosistema intestinal con microbiota de gran diversidad

Nota: Tomada de (Castañeda, 2018, p. 97).

### **Funciones de la Micro-biota Intestinal**

La micro-biota intestinal cumple con múltiples funciones como lo son las endocrinas, la señalización neurológica, la modificación de la densidad mineral ósea, la maduración del sistema inmune, la inhibición de patógenos, la síntesis de vitaminas como la K, B<sub>12</sub> y folato, el metabolismo de las sales biliares y la modulación de algunos fármacos (Moreno *et al.*, 2018, p.9).

Tabla 15. Funciones de la Micro-biota Intestinal.

Metabolismo y Nutrición	Fermentación de residuos no digestivos de la dieta y moco intestinal Energía, con producción ácidos grasos de cadena corta. Producción de vitaminas (K y ácido fólico) Absorción de iones
Trófica	Control de la proliferación celular epitelial y su diferenciación
Protección	Efecto de barrera: protección contra los antígenos y gérmenes patógenos

Nota: Tomado de (Castañeda, 2017, p. 157).

### **Función Metabólica**

La mayor de las funciones es el proceso de fermentación de los sustratos que no son digeribles de la alimentación y el moco endógeno; en el ámbito de esta actividad metabólica se establece energía metabólica y productos nutritivos para el crecimiento de los microorganismos bacterianos y la producción de ácidos grasos de cadena corta que pueden ser absorbidos por el huésped y se establece la recuperación de energía obtenida de la dieta que favorece la absorción de iones como calcio, hierro y magnesio a nivel del colon (Castañeda, 2018, p. 98).

Este mismo autor menciona que la micro-biota intestinal participa en el desarrollo y funciones fisiológicas del sistema inmune de la mucosa del intestino, permite establecer respuestas inmunes con la micro-biota comensal y contras los microorganismos patógenos; la población inmuno-sensorial de la inmunidad intestinal lo que permite que exista una respuesta en bidireccional diferencial entre los microorganismos residentes o autóctonos y la aparición de gérmenes ajenos que pueden causar enfermedad (Castañeda, 2018, p. 98).

Según Alarcón, González, Castro (2016) mencionan que la:

“Contribución de la micro-biota intestinal al metabolismo de los carbohidratos y las proteínas. *Bacteroides thetaiotaomicron* es uno de los principales microorganismos que degradan polisacáridos no digeribles de la dieta. Su genoma contiene 226 glucósido hidrolasas y 15 polisacáridos liasa. El genoma humano solo contiene 98 glucósido hidrolasas y un polisacárido liasa” (p. 911).

### **Función Trófica**

El papel más importante de los ácidos grasos de cadena corta en la fisiología del colon es la actividad trófica sobre la mucosa intestinal, estos ácidos estimulan las células epiteliales y su diferenciación se da en el intestino grueso y delgado; la participación de estos ácidos en la prevención de estados patológicos en el humano resulta de gran interés como la colitis ulcerosa y el cáncer de colón aunque todavía falta evidencia con respecto a estas funciones, aún se deben de seguir estudiando esta función de la micro-biota intestinal (Castañeda, 2018, p. 99).

### **Función de Protección**

El efecto de protección o de barrera resulta al producir antagonismo bacteriano o resistencia a la colonización, la expresión de la capacidad de protección ejercida por las especies comensales dominantes de la micro-biota intestinal, de resistirse a la implantación y multiplicación de bacterias exógenas, al crear nichos ecológicos que impiden la implantación de bacterias extrañas o la penetración de antígenos con alta capacidad de ser dañinos; la resistencia de colonización se da por mecanismos de competición y por modificaciones de la micro-biota, productos del metabolismo bacteriano, efectos sobre el PH y la producción de ácidos orgánicos (Castañeda, 2018, p.99).

Otra de las funciones que se cree que posee la microbiota intestinal es que existiría una conexión directa entre la micro-biota y la aterosclerosis, N-óxido- trimetilamina (TMAO) producida por sustancias como la colina, fosfatidilcolina, betaína y L- carnitina, después de que estas sustancias son ingeridas la trimetilamina es producida por la micro-biota intestinal, esta amina es absorbida por el torrente sanguíneo y se transfiere al hígado donde se oxida el TMAO y varios estudios comprueban que la colina se eleva en personas con aterosclerosis (Alarcón *et al.*, 2016, p. 911).

A la micro-biota también se le atribuye una función muy importante en la inmunomodulación ya que al interactuar con el sistema inmunológico favorece la maduración de las células inmunitarias y así contribuye de forma importante a la destrucción de toxinas, carcinógenos y

evitando que el intestino colonice bacterias patógenas que generen una gran cantidad de enfermedades , así mismo la micro-biota puede ser considerada como un órgano virtual exteriorizado, metabólicamente adaptable, flexible y rápidamente renovable (Tinahones, 2017, p. 15).

### Microorganismos más abundantes en el tracto gastrointestinal

Tabla 16. Microorganismo con predominio gastrointestinal.

Tracto	Microorganismos	Filo
Estómago	<i>Helicobacter pylori</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Proteobacteria</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Duodeno	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Spreptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Yeyuno	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bacillus</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Íleon	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Veillonella</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Proteobacteria</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>
Colon	<i>Bacteroides</i> <i>Bacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Bacteroidetes</i> <i>Firmicutes</i> <i>Actinobacteria</i> <i>Firmicutes</i> <i>Firmicutes</i>

	<i>Eubacterium</i>	<i>Firmicutes</i>
	<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacteria</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
	<i>Ruminococcus</i>	<i>Firmicutes</i>
	<i>Streptococcus</i>	<i>Firmicutes</i>

Nota: Elaboración Propia. (Tinahones, 2017, p. 16).

## **Factores que afectan, la micro-biota**

### **Antibióticos**

Los antibióticos promueven modificaciones en la micro-biota intestinal, puesto a que el fin de estos es disminuir el número de bacterias patógenas en el cuerpo, el número total de bacterias cambia mediante su uso, aunque su uso genera cambios a corto plazo su impacto puede perdurar por periodos prolongados, aun en ausencia de presión selectiva, uno de los efectos más marcados según la literatura es la que causa la ciprofloxacina puesto a que involucra la pérdida de un tercio de taxones y un cambio en la composición y el equilibrio de la comunidad (Ortega, García, Soto, 2019, pp. 42-43).

Según Serrano, León, Harris (2016) mencionan que:

“Se han propuesto cuatro tipos de disbiosis microbianas asociadas al uso de antibióticos: la pérdida de un taxón clave, la pérdida de diversidad, cambios en la capacidad metabólica y el crecimiento (bloom) de patógenos. Los cambios agudos en la composición de la micro-biota asociados con antibióticos pueden llevar a enfermedades, ya sea por pérdida de taxones relevantes, que son claves en mantener un balance en la micro-biota y su impacto asociado en el desarrollo del sistema inmune” (p. 37).

### **Acidez**

La acidez es un factor normal que puede darse durante los procesos fermentativos, niveles inferiores a 3.0 es posible encontrarlos en algunos alimentos fermentados como los vinagres, estos valores inhiben el crecimiento microbiano y afectan negativamente su viabilidad produciendo auto-killing al interferir con la síntesis de los componentes celulares e inducir la muerte celular como resultado del daño en la membrana exterior, a disrupción de la homeostasis en el PH citoplasmático y el daño en el ADN y en la producción de enzimas (Melgar, 2018, p.39).

### **Estrés Osmótico**

Los microorganismos habitantes del intestino poder estar sometidos a distintos tipos de estrés osmótico que reducen de manera significativa la actividad del agua en el medio como lo son las altas concentraciones salinas, azúcares y la deshidratación, la reducción de la actividad del agua por medio de un medio alcalino es efectiva para exceder la capacidad osmoreguladora de los microorganismos (Melgar, 2018, p. 40).

### **Alteraciones del Eje Intestino-Cerebro**

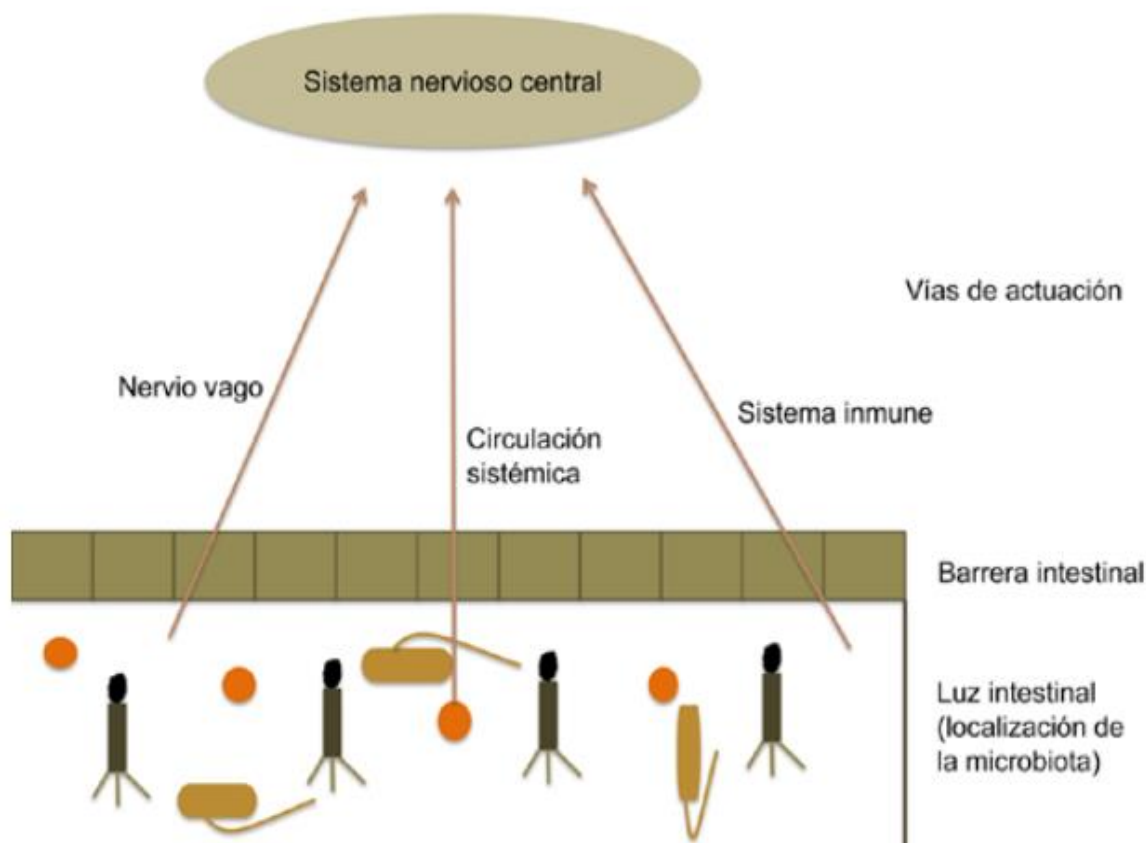
El eje intestino- cerebro consiste es una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y el sistema nervioso entérico, lo que permite unir los estados emocionales y cognitivos del cerebro con las funciones intestinales, el papel fundamental de este es monitorizar e integrar las funciones del tracto gastrointestinal y relacionarlas con los estados emocionales, los centros cognitivos en el cerebro, funciones periféricas del intestino y la activación del sistema inmunológico, la permeabilidad intestinal, reflejos entéricos y la señalización entero- endocrina (Zamudio, Ramírez, Toro, Cervantes, Zárate, Montijo, Cadena, Cázares, 2017, p. 55).

Según Andreo, García, Sánchez (2017) hacen referencia a que la sinaptogénesis en el cerebro comienza después del nacimiento y la densidad de la sinapsis aumenta rápidamente para alcanzar sus niveles máximos en torno a los 2 años. En este momento existe un 50% más de sinapsis comparados con el cerebro adulto, después de varios cambios el cerebro sufre un refinamiento sináptico y eliminación para reducir el número de sinapsis, la exposición a distintos agentes en las diferentes etapas puede provocar una plasticidad neuronal lo que llevaría a modificaciones en el desarrollo neuro-comportamental, motivo por lo que la micro-biota juega un papel importante en los trastornos del neuro-desarrollo (pp. 54-55).

La micro-biota intestinal se comunica con el cerebro mediante la estimulación directa de ciertos receptores por aferentes vagales o de una vía humoral, todos ellos pueden alterar la morfología neuroquímica cerebrales como los niveles de GABA y serotonina, esta comunicación entre ejes está implicada en la percepción del dolor visceral en la modulación de la respuesta inmune y de las emociones (Sebastián *et al.*, 2017, p. 53).

Caballero, Fernández (2018) mencionan que los microorganismos pertenecientes a la micro-biota intestinal modulan la maduración y la función de las células inmunes residentes en los tejidos del sistema nervioso central, además de influir en la activación de las células inmunes periféricas que regulan las respuestas a la neuro- inflamación en la lesión cerebral (p. 42).

Figura 20. Eje Intestino- Cerebro.



Nota: Tomado de (Gómez, Ramón, Pérez, Blanco, 2019, p. 113).

En el intestino se genera una serie de productos por la micro-biota intestinal que a su vez ejercen influencia sobre el sistema nervioso, como lo son los ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios o metabolitos triptófanos que ejercen funciones en dos ámbitos, ya sea mandando señales ascendentes que inician a nivel local, atravesando la barrera intestinal para pasar a circulación sistémica e incluso actuando en el sistema nervioso central tras atravesar la barrera hemato-encefálica (Castillo, Marzo, 2019, p. 2).

Muchas evidencias apoyan la existencia de una correlación entre las alteraciones de la micro-biota intestinal y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo y el síndrome del colon irritable ya que en estas enfermedades existe una disbiosis que genera cambios a nivel de la motilidad gastrointestinal, afectación en las secreciones y la producción de hipersensibilidad visceral, las células neuroendocrinas y las del sistema inmune se ven alteradas modificando la liberación de neurotransmisores lo que provocaría manifestaciones psiquiátricas (Gómez *et al.*, 2019, p. 112).

### **Micro-biota Intestinal en Parkinson**

La constipación afecta a más del 80% de los pacientes con Parkinson y la constipación idiopática implica un factor de riesgo importante en esta enfermedad, el tránsito intestinal lento y la constipación con la acumulación de la  $\alpha$ - sin y cambios neurodegenerativos en el sistema entérico se asocian con esta enfermedad, además de tener signos como inflamación local, estrés oxidativos e incremento de la permeabilidad de la mucosa son signos que suelen encontrarse en estadios tempranos de la EP (Gómez, Morales, 2017, p. 58).

La  $\alpha$ - sinucleína agregada se ha encontrado en neuronas fuera del sistema nervioso central, incluido en el sistema nervioso entérico; Braak y colaboradores hipotetizaron que los agregados de  $\alpha$ - sinucleína que viaja por los tejidos periféricos; además se ha propuesto que el nervio vagal proporciona una vía para propagarse en el sistema nervioso entérico, estudios posteriores han propuesto que la agregación de la  $\alpha$ - sinucleína puede ser desencadenado por la micro-biota intestinal (Gazerani, 2019, p. 3).

Según García (2019) menciona que la relación entre la disbiosis intestinal y la alteración en la función muscular es cada vez más estrecha, ya que en una revisión realizada por Grosicki G *et al.*, (2018) indica que en edades avanzadas se tiene una micro-biota intestinal menos diversa con alta presencia de proteo-bacterias que conlleva un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que aumentaría el traspaso de componentes bacterianos a la circulación promoviendo la inflamación sistémica propia del envejecimiento que desencadenaría una mala adaptación del músculo esquelético (p. 99).

(Hurtado *et al.*, 2019) mencionan que Brenner y colaboradores en el año 2013 reportaron una correlación entre la presencia de infección por ingesta de cianobacterias y el desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, además del

resultado de un trabajo de Karlsson *et al.*, en el año 2009 establece una relación entre la retención de beta-N- metilamino- l- alanina (toxina producida por las cianobacterias) y una clase de retinopatía pigmentaria encontrada en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson (p. 5).

Aunque aún no se conocen los mecanismos exactos por lo que se une al intestino con los músculos se cree que existen varias rutas metabólicas, dentro de las cuales se encontrarían la vía de señalización miostatina/ activina, la vía de señalización IGF1/ PI3J/ AKT/ mTOR, que resulta suprimida, la vía de señalización NF-kB y la vía de señalización FOXO, estas son solo algunas de las vías conocidas, pero se sigue en constante estudio para poder tratar la enfermedad de Parkinson (García, 2019, p. 99).

### **Micro-biota Intestinal en Alzheimer**

La conexión entre la micro-biota intestinal y la enfermedad de Alzheimer fue hipotetizado debido al papel en la inflamación en esta patología, el cerebro tiene la capacidad de activar un sistema inmune; bajo condiciones normales esta respuesta inmune es iniciada por la microglía y termina con la eliminación de patógenos, células muertas y la restauración de tejidos; sin embargo bajo condiciones patológicas un proceso de inflamación puede ser tan dañino para el tejido neuronal (Angelucci, Cechova, Amlerova, Hort, 2019, pp. 2-3).

La microbiota intestinal puede modular la función del cerebro a través del eje micro-biota-intestino- cerebro, incluyendo el comportamiento cognitivo, el uso de antibióticos, la intervención con pro-bióticos y la dieta pueden ser inductores de alteraciones en la micro-biota intestinal y su fisiología; el aumento de la permeabilidad y la barrera hematoencefálica, inducida por alteraciones en la micro-biota puede desencadenar trastornos neurodegenerativos (Andreo *et al.*, 2017, p. 55).

Según Franceschi, Ojetti, Candelli, Covino, Cardone, Potenza, Simeoni, Gabrielli, Sabia, Gasbarrini, Lopetuso, Scaldaferrì, Rossini, Gasbarrini (2019) mencionan que el potencial papel que tiene la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer ha sido demostrada por estudios *in-silico*. Negi *et al.*, en su hipótesis de prueba molecular basada en la semejanza entre el afitrón y el microorganismo quizás estén implicados en la enfermedad de Alzheimer (p. 428).

Los metabolitos intestinales y sus efectos sobre los cambios neuroquímicos del huésped también podrían aumentar o reducir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, así como

otras infecciones causadas por microorganismos patógenos, muchos de los estudios sugieren que el Alzheimer pudiera comenzar en el intestino y está relacionada con el desequilibrio de la microbiota intestinal (Andreo *et al.*, 2017, p. 55).

Muchas de las investigaciones a lo largo de los últimos años han demostrado que la microbiota del tracto gastrointestinal está altamente relacionada con la enfermedad de Alzheimer a través del desencadenamiento de enfermedades metabólicas y el progreso de un estado de inflamación de bajo grado (Pineda, 2017, p. 9).

### **Pro-bióticos**

Los pro-bióticos son microorganismos vivos, no patógenos que consumidos en cantidades adecuadas le aportan una gran cantidad de beneficios y le dan bienestar al huésped. Aunque estos son un tema de gran impacto en la actualidad ya hace más de 2000 años el autor Plinio el Viejo ya recomendaba el uso de la leche fermentada para el tratamiento de la diarrea aguda (Pérez, 2015, p. 64).

Según Castañeda (2018) menciona que “los pro-bióticos participan en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas agudas digestivas, enfermedades crónicas intestinales y hepáticas, actúan sobre la función inmune del huésped y la homeostasis intestinal y pueden modular la microbiota intestinal. La eficacia de la administración de los pro-bióticos está en dependencia del tipo de cepa y la cantidad de la dosis administrada (p. 288).

Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los más utilizados como pro-bióticos, pero también se utiliza la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* (WGO, 2017, p. 4). Los pro-bióticos tienen un efecto positivo estimulando el sistema inmune lo que puede tener efectos beneficiosos en la prevención de reacciones alérgicas y tener actividad antiinflamatoria o anti-infecciosa (Ballesteros, González, 2018, p. 21).

Para considerar a un microorganismo como pro-biótico debe presentar una serie de características, descritas en la tabla 17.

Tabla 17. Requerimientos para ser Pro-bióticos.

Características	A considerar
Seguridad	<p>Las cepas para uso humano deben de ser preferentemente de origen humano</p> <p>Aislados de humanos sanos</p> <p>No patógenos, ni tóxicos</p> <p>No portar genes transmisibles de resistencia a antibióticos</p>
Funcionalidad	<p>Supervivencia a las condiciones del ambiente gastrointestinal</p> <p>Adherencia a las superficies epiteliales y persistencia en el tracto gastrointestinal</p> <p>Inmuno-estimulación, pero sin efecto pro-inflamatorio</p> <p>Actividad antagonista contra patógenos</p> <p>Propiedades antimutagénicas y anti-carcinogénicas</p>
Tecnológica	<p>Contener un número adecuado de cepas viables que conduzcan al efecto beneficioso demostrado</p> <p>Resistencia a fagos</p> <p>Viabilidad durante el procesado</p> <p>Estabilidad en el producto y durante el almacenamiento</p> <p>Evidencia científica: estudios controlados de eficacia en seres humanos</p> <p>Almacenamiento: sustancia de vehículo o relleno que no afecte a la viabilidad de la cepa</p> <p>Nomenclatura específica: una cepa pro-biótica se identifica por su género, especie y una designación alfanumérica</p>

	Etiqueta adjunta: especificación de estas características de forma clara y veraz
--	--

Nota: Elaboración Propia. Tomada de (Rondón *et al.*, 2015, p. 125).

A su vez los pro-bióticos se pueden clasificar en dos grupos: Agentes bio-terapéuticos bacteriano y los Agentes bio-terapéutico no bacterianos como las levaduras de los cuales solo el *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 se reconoce como levadura; por otro lado los pro-bióticos se pueden presentar en alimentos como leche fermentada como recomendaba Plinio el Viejo, participando en su elaboración, resultado ser alimentos complementarios o medicamentos y ser presentados en forma liofilizada (Castañeda, 2017, p. 11).

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) hace referencia a las fórmulas para lactantes a las cuales se les añade pro-bióticos concluyendo a que estos microorganismo pueden estar asociados a beneficios clínicos como la reducción en el riesgo de infecciones gastrointestinales inespecíficas, una disminución del riesgo secundario al empleo de antibióticos y una menor frecuencia de los cólicos y la irritabilidad (Rondón *et al.*, 2017, pp. 125-126).

La International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics ha consensuado que algunos de los efectos de los pro-bióticos pueden ser atribuidos a los pro-bióticos como clase general, no se especifica algún tipo o microorganismo en específico, por su efecto positivo para conseguir una “micro-biota intestinal saludable” aunque en la actualidad el conocimiento científico no ha establecido la composición del micro-bioma favorable para la salud (Ballesteros, González, 2018, p. 21).

### **Mecanismo de Acción**

Los pro-bióticos actúan por distintos mecanismos que ayudan a modular las funciones biológicas; uno de ellos es el restablecimiento de la micro-biota normal tras una gastroenteritis aguda, disminuyendo la permeabilidad intestinal y potenciando la barrera inmunológica, además los lactobacilos y bifido-bacterias promueven la maduración del intestino y su integridad y son antagónicos de los patógenos contribuyendo a la inmunidad intestinal (Rondón *et al.*, 2015, p.126).

Estos mismos autores proponen 14 mecanismos de acciones entre los que se puede mencionar la inducción de un pH ácido por debajo de 4, ya que los ácidos grasos de cadena corta

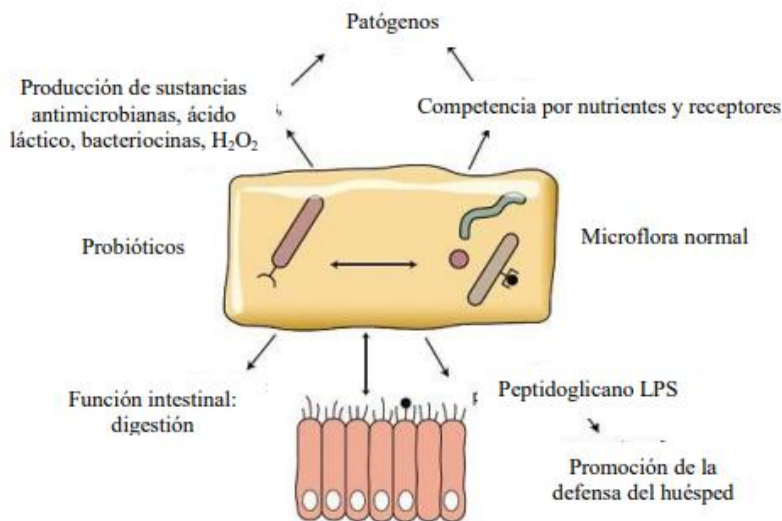
pueden llegar a concentraciones que impidan el crecimiento de gérmenes por los que el pH ácido favorece el crecimiento de las bacterias totales del ácido, el restablecimiento de la micro- biota normal tras una gastroenteritis aguda, disminuyendo la permeabilidad intestinal y potenciando el efecto de la barrera inmunológica (Rondón *et al.*, 2015, p. 126).

Disminuyen la intolerancia a la lactosa e incrementan la actividad lactásica intestinal, con la mejora del trofismo del intestino, tienen alta capacidad de adherirse a enterocitos y colonocitos y afectan la composición del ecosistema intestinal, incrementando el efecto de la barrera no dependiente del sistema inmunológico, además los pro-bióticos ejercen un efecto competitivo con otras bacterias, ocupando lugares de nidación e inhibiendo el crecimiento de especies de enteropatógenos, también son capaces de acortar el tiempo de excreción de los rotavirus (Rondón *et al.*, 2015, p. 126).

Tiene la capacidad de aumentar la expresión de las mucinas ileocólicas MUC2 y MUC3, coadyuvando al recubrimiento del intestino de una capa de moco, mecanismo inespecífico, pero altamente eficaz de la lucha antibacteriana, los lactobacilos y las bifidobacterias pueden segregar antibióticos naturales con amplio espectro, pueden competir con nutrientes de la micro-biota intestinal patógena (Rondón *et al.*, 2015, p. 126).

Además, dificultan la tras-locación bacteriana, por lo que podrían utilizarse en pacientes que reciben alimentación parenteral, ejercen acción en el sistema inmunitario, poseen un mecanismo de acción sobre el colesterol y sobre la prevención del cáncer, pero de este mecanismo aún no se está muy claro su efecto ya que se ha especulado que los lactobacilos se pueden unir a compuestos mutagénicos (Rondón *et al.*, 2015, p. 126).

Figura 21. Mecanismo de interacción entre la micro-biota, los pro-bióticos y el huésped.

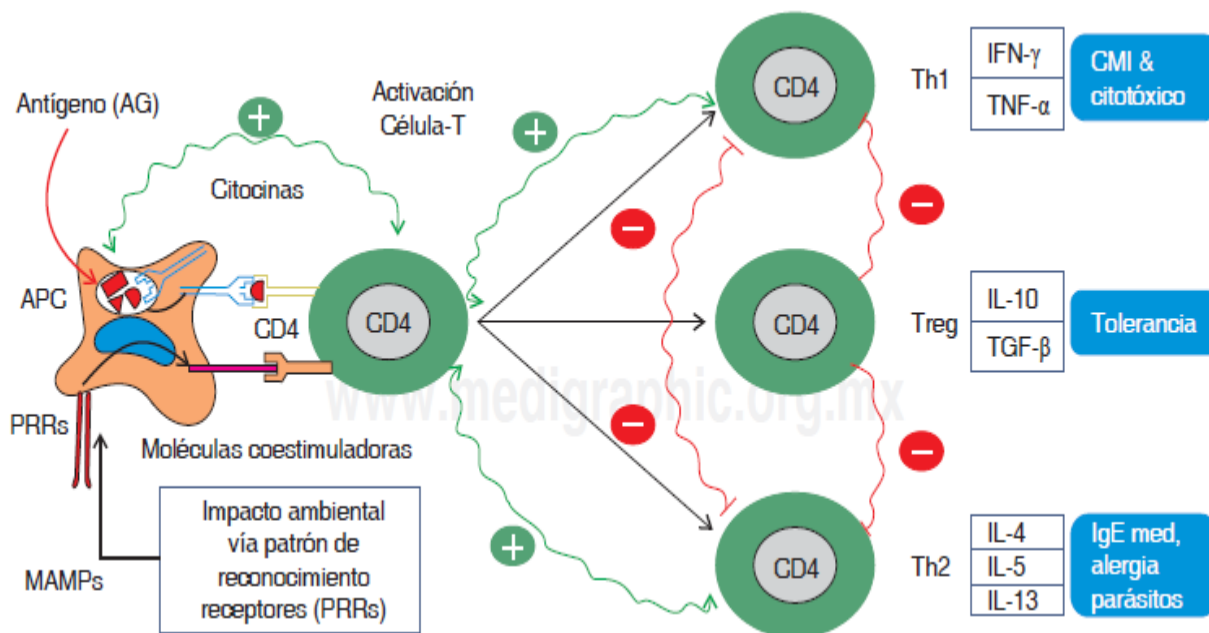


Nota: Tomada de (WGO, 2017, p. 9).

Se cree que las bacterias pro-bióticas administradas por vía oral, afectan al sistema inmune a través de tres vías; la primera es que los pro-bióticos se introducen a través de las células M en el epitelio asociado a folículos de las placas de Peyer para afectar los macrófagos y células dendríticas debajo del epitelio; la segunda vía consiste en que las células dendríticas en la lámina propia de la mucosa extienden sus dendritas para muestrear los pro-bióticos intraluminales y la tercera vía hace mención a que los pro-bióticos intraluminales estimulan a las células epiteliales para la producción de factores humorales que afectan indirectamente a las células del sistema inmune intestinal (Iñiguez, Bolado, Acedo, 2015, p. 255).

Uno de los mecanismos más importantes de los pro-bióticos es el estímulo hacia los receptores tipo Toll, cuya principal función es recorrer la lámina propia del intestino, cesando para ir identificando el antígeno y presentarlo a la célula presentadora de antígenos y de ahí promover la respuesta inmunológica como se observa en la figura 18 (Loredo, Ignorosa, Peña, Zárate, Cervantes, Montijo, Cadena, Toro, Ramírez, 2017, p. 23).

Figura 22. Respuesta inmunológica mediada por los pro-bióticos.



Nota: Tomada de (Loredo *et al.*, 2017, p. 24).

Además, los pro-bióticos presentan una interacción directa con la micro-biota intestinal, los pro-bióticos modulan su composición ya sea mediante la inhibición de microorganismos patógenos o favoreciendo la presencia de bacterias que son consideradas como beneficiosas; la ingesta de pro-bióticos mediante la reducción de PH del media y la producción de compuestos bacterianos reduce la adherencia, replicación y acción de la flora potencial y la acción de flora que es patógena para el hospedero (Garrote, Bonet, 2017, p. 14).

### Microorganismos utilizados como Pro-bióticos

Tabla 18. Microorganismos bacterianos como Pro-bióticos.

Especies					
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactococcus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidus</i>	<i>L. lactis</i>	<i>S. thermophilus</i>	<i>E. faecium</i>	<i>B. subtilis</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. longum</i>	<i>L. cremoris</i>	<i>S. lactis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. coagulans</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>diacetylactis</i>			

<i>L. casei</i>	<i>B. lactis</i>				
<i>L. helveticus</i>	<i>B. adolescentes</i>				
<i>L. johnsoni</i>					
<i>L. kefir</i>					
<i>L. lactis</i>					
<i>L. plantarum</i>					
<i>L. reuteri</i>					
<i>L.</i>					
<i>rhamnosum</i>					
GG					
<i>L. salivarius</i>					

Nota: Tomada de (Castañeda, 2017, p. 12).

El único pro-biótico que es una levadura es *Saccharomyces boulardii*, este microorganismo es solo residente temporal en el intestino y se elimina en el material fecal tras varios días después de ser administrados, su respuesta inmunitaria solo se efectúa vía receptor Toll y receptores de lectina, tiene distintos sitios de acción en el tracto gastrointestinal por lo que lo hace resistente a los antibióticos (Castañeda, 2017, pp. 11-12).

### **Indicaciones de los Pro-bióticos**

#### **Diarrea aguda infecciosa**

Según Álvarez, Pérez, Tolín, Sánchez (2017) mencionan que:

“La mayor evidencia sobre la eficacia de los pro-bióticos corresponden al tratamiento de la diarrea, estimándose que en el 40% de los casos se utilizan para esta patología. Los mecanismos implicados en el empleo de pro-bióticos en la diarrea aguda son la estimulación del sistema inmunitario, la competencia por los sitios de adherencia en las células intestinales y la elaboración de sustancias neutralizantes de microorganismos patógenos” (p. 57).

El tratamiento fundamental en la diarrea aguda es la rehidratación oral, pero existen evidencias sobre el empleo adyuvante de determinadas cepas reduce la intensidad de los síntomas y acorta la duración de la diarrea en aproximadamente un día; varias sociedades científicas como ESPGHAN, ESPID y AAP, reconocen el efecto beneficioso de los pro-bióticos en esta patología y

recomiendan el empleo de los mismos sobre los que hay mayor evidencia en relación con la dosis y eficacia (Espín, 2018, p. 193).

Según Posada, Vera (2018) mencionan que “en el 2010, una revisión de Cochrane analizó 63 estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados comparando pro-bióticos contra placebo que incluyeron 8014 pacientes, de los cuales 6489 eran niños, en los resultados se encontró que los pro-bióticos redujeron la duración media de la diarrea en 24,7 horas y disminuyen el riesgo de que la diarrea se prolongue por más de 4 días en un 59%” (p. 42).

Varios meta análisis confirman que los pro-bióticos disminuyen la duración y severidad de la diarrea infecciosa aguda, la Sociedad Europea de Gastroenterología y Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) concluyo en una revisión de la evidencia que las cepas con mayor evidencia son *Sacharomyces cerevisiae boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus GG* y en menor medida *Lactobacillus reuteri 17938*. También se aconseja el uso de *Enterococcus faecium SF68* por la posible resistencia a la vancomicina observada en estudios in vitro (Panisello, 2014, p. 200).

### **Diarrea por antibióticos**

Los antibióticos pueden dar diarrea debido a distintos mecanismos, uno de ellos es al propio efecto tóxico directo en el intestino y le segundo a la alteración de la micro-biota intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones sobre el metabolismo de carbohidratos o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen diarrea, el *Clostridium difficile* es parte de la micro-biota y en disbiosis causa diarrea leve o aguda, disentería y enfermedad pseudo-membranosa (Santiago, Díaz, Rodríguez, Durán, Pinto, Pérez, 2015, p. 138).

Los pro-bióticos son capaces de prevenir la diarrea asociada a los antibióticos; se trata de una práctica segura y que no interfiere con la actividad del antibiótico, un requisito para tener en cuenta es que hay que proporcionar la cepa indicada y la dosis adecuada ( $10^9$ -  $10^{10}$  UFC/día para asegurar una correcta colonización del intestino) (Vilaplana, 2015, p. 38).

Según Martínez (2015) menciona que “la mayoría de los estudios con un pro-biótico se inició simultáneamente a la terapia de una infección respiratoria aguda (otitis media), reduciéndose el riesgo de desarrollar la diarrea asociada a antibióticos respecto al placebo de 28,5% al 11,9%. Según un meta análisis el tratamiento pro-biótico redujo significativamente las probabilidades de

diarrea asociada a antibióticos en comparación con placebo, tanto con la levadura *S. boulardii* como con LGG y sin diferencia significativa entre ambos” (p. 74).

### **Diarrea del Viajero**

La diarrea del viajero es el tipo de diarrea más común que afecta a los viajeros que van a distintos lugares del mundo donde los recursos son extremadamente bajos y no se cumplen con los estándares de salud requeridos, se suele transmitir por alimentos y agua contaminada y las bacterias más comunes en este tipo de afección son la *Escherichia coli* enterotoxigénica, enteroagregante, enteroadherente, los virus Norwalk, Rotavirus, especies de Salmonellas, *Campylobacter jejuni*, Shigella, Aeromonas, Plesiomonas, *Bacteroides fragilis* y especies de Vibrio y parásitos, Cryptosporidium y especies de Microsporidium (Santiago *et al.*, 2015, p.139).

El uso de pro-bióticos ha sido evaluado para prevenir la diarrea del viajero, un meta- análisis de 12 ECA de varios pro-bióticos encontró una reducción significativa en el riesgo, se reportan efectos beneficiosos con *S. boulardii* en términos de la reducción de la incidencia de diarrea, ya que esta cepa ha demostrado ser dependiente de la dosis y la localización geográfica; aún falta muchos estudios que avalen por completo su uso en este tipo de diarrea y en niños tampoco ha sido establecido (Santiago *et al.*, 2015, p. 139).

### **Efectos Benéficos de los pro-bióticos en otras patologías**

#### **Alergias**

Diversos estudios han observado diferencias entre la composición de mi micro-biota intestinal en un paciente alérgico y un paciente sano, debido a las propiedades inmuno-moduladoras que estos presentan han recibido una importante atención de que exista la posibilidad de utilizarse como tratamiento profiláctico o tratamiento de estas afecciones (Vizcaíno, Macías, Márquez, Morales, Torres, 2016, p. 31).

Según Gutiérrez, Foncubierta, Miranda (2016) mencionan que:

“En la evaluación del efecto del pro-biótico sobre la enfermedad alérgica, sus efectos pueden ser diferentes en enfermedades alérgicas IgE mediadas y no mediadas por IgE. El posible efecto de los pro-bióticos puede ser el resultado de cualquiera de los mecanismos inmunes directos a nivel de las células T, células B o la célula presentadora de antígeno para la alergia IgE mediada o no. Otra serie de mecanismos estarían relacionados con el órgano choque vía linfocito

o células cebadas, reducción en la sensibilidad de mastocitos o basófilos, o células musculares lisas o quizá neuronales asociado con las membranas de la piel o mucosas” (p. 470).

Muchas de las investigaciones en gestantes han tenido gran impacto en el campo científico debido a su efecto potencial sobre el sistema inmune del feto para la profilaxis en futuras alergias, los estudios indican que los pro-bióticos pueden aumentar la potencia inmunológica de la leche materna y disminuir la sensibilización a alergias, esto se comprobó con la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante un mes antes de dar a luz y en niños hasta los tres meses después del nacimiento lo que incrementó el potencial inmuno- protección proporcionado por la leche materna (Vizcaíno *et al.*, 2016, p. 31).

### **Dermatitis Atópica o Eczema**

La dermatitis atópica o eczema es una manifestación temprana de la alergia, el uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Bifidobacterium lactis* Bb-12 entre 4 y 8 semanas mejoró el Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) o alivio los síntomas en este tipo de pacientes realizados en estudios pequeños, aunque su efecto fue más notable al comienzo de los tratamientos (Viscaíano *et al.*, 2016, pp. 31-32).

La micro-biota intestinal en niños con este padecimiento ha sido estudiada y en el caso de eczema asociado con IgE elevada presentando una disminución total de la diversidad de la misma, se sabe que al mes de nacidos se tiene una disminución significativa de bacteroidetes en tanto que, a los 12 meses de proteo-bacterias, lo que conlleva a una disminución de la micro-biota durante el primer año de vida y consiguiente el desarrollo de eczema (Loredo *et al.*, 2017, pp. 24-25).

El meta análisis de Pelucchi *et al.*, publicado en el año 2012 en el que son incluidos 14 estudios que apoyan el moderado rol de los pro-bióticos en la prevención de la dermatitis atópica en infantes, este efecto favorable fue similar independiente del tiempo de uso de los pro-bióticos o los individuos que recibieron los pro-bióticos (Alcaraz, Piraino, Espínola, 2017, p. 50).

### **Infecciones Respiratorias**

El suministro de algunas cepas de lactobacilos puede reducir el riesgo de aparición síntomas asociados a infecciones del tracto respiratorio tanto en adultos como en niños, algunos estudios reflejan el posible efecto de los pro-bióticos sobre los episodios mientras otros lo hacen sobre los síntomas, también se ha observado un beneficio potencial del tratamiento oral con pro-bióticos para

reducir la incidencia de otitis en niños, sin embargo no hay estudios que identifiquen las cepas para su prevención y tratamiento en las distintas infecciones (Viscaíano *et al.*, 2016, p. 32).

### **Cólico Infantil**

Sung *et al.*, publicaron un estudio acerca los pro-bióticos utilizados como prevención o tratamiento de los cólicos de los lactantes para esto se seleccionaron 12 estudios con un total de 1825 niños; seis estudios sugirieron una reducción de cólicos mientras que los otros seis no lo hacían, en los lactantes a los que se les administró *Lactobacillus Reuterii* alcanzo en 21 días una reducción de 56 minutos el llanto diario y además no se registraron efectos adversos sin embargo se han realizado más estudios acerca del uso de los pro-bióticos en esta afección los cuales han tenido resultados bastantes satisfactorios sin embargo para prevención no se han encontrado resultados (Panisello, 2014, p. 203).

### ***Helicobacter pylori***

Se han realizado distintos estudios en la población infantil acerca del uso de los pro-bióticos en el tratamiento erradicador del *H. pylori*, lo que da como resultados que la suplementación con cepas específicas de pro-bióticos como coadyuvantes en este tipo de tratamiento debe ser considerado como una opción para aumentar la tasa de erradicación, con mayor motivo cuando las terapias antibióticas son inefectivas, además se encuentra una disminución de efectos secundarios de los fármacos sobre todo en la diarrea, aunque para los adultos esta terapia sigue sin estar confirmada (Panisello, 2014, p. 204).

### **Intolerancia a la lactosa**

Los pro-bióticos pueden mejorar la sintomatología ya sea porque han sido administrados al alimento dando lugar a alimentos bajos en lactosa o bien prescritos la paciente en forma de suplementos para modular la micro-biota intestinal; algunas cepas como *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* contiene D- galactosidasa y lactasa lo que permitiría aumenta la digestión de la lactosa (Panisello, 2014, p. 205).

### **Uso de pro-bióticos en Parkinson**

Con el descubrimiento de la influencia que tiene la micro-biota intestinal sobre el funcionamiento del sistema nervioso central ante la gravedad clínica de muchas enfermedades neurodegenerativas sugiere el uso de pro-bióticos como estrategia terapéutica para los pacientes afectados por la misma, por otra parte, se ha demostrado que los pro-bióticos modulan la función

cerebral como lo son *S. thermophilus*, *B. animalis*, *L. bulgaricus* y *Lactococcus lactis* mejora la respuesta cerebral implicadas en el control de las sensaciones y emociones (Almaguer, Martínez, Guach, 2017, pp. 54-55).

Los pro-bióticos podrían ser beneficiosos para modular la composición de la micro-biota intestinal asociada con la enfermedad de Parkinson ya que mejora la función gastrointestinal por lo que reduce las fugas intestinales, la translocación bacteriana y las enfermedades asociadas a la neuro-inflamación del sistema nervioso entérico, un estudio realizado en el 2011 demostró que los pacientes con enfermedad de Parkinson con estreñimiento crónico que recibieron leche fermentada que contiene *Lactobacillus casei* durante 5 semanas mejoró la consistencia de las heces y redujo la hinchazón y dolor abdominal (Gazerani, 2019, p. 9).

El estrés oxidativo es un mecanismo que está implícito en muchas de las enfermedades neurodegenerativas, recientemente se han reportado que algunas cepas pro-bióticas como *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus brevis* y *Lactococcus lactis* poseen propiedades antioxidantes como la súper-óxido dismutasa, estos pro-bióticos podrían mejorar algunos síntomas motores y no motores de la enfermedad de Parkinson (Almaguer *et al.*, 2017, p. 54).

### **Uso de pro-bióticos en Alzheimer**

Akbari *et al.*, evaluaron si la terapia pro-biótica podría ayudar a mejorar el trastorno cognitivo y metabólico en pacientes de 60-95 años con enfermedad de Alzheimer; un grupo recibió leche y otro, leche complementada con pro-bióticos como *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* y *L. fermentum* durante 12 semanas, en la mini prueba del estado mental a las 12 semanas del tratamiento se observó mejoría en la calificación del grupo tratado con el pro-biótico en comparación con el placebo, además se encontró una reducción de la proteína C reactiva, así como del índice HOMA, un incremento en el índice QUICKI y una reducción de las concentraciones de malondialdehído, además no se reportaron efectos adversos (Guadarrama, Floresm Carnalla, Choreño, 2018, p. 580).

Algunos estudios han realizados investigaciones en el efecto de ciertos tipos de dieta en humanos, los resultados demuestran que los patrones dietéticos saludables se caracterizan por una alta ingesta de pro-bióticos y prebióticos en combinación con otros nutrientes, retrasan el deterioro cognitivo y reducen el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, además se demostró que la

dieta pro-biótica no solo ejerce un efecto benéfico en el cerebro normal pero también induce una mejora cognitiva en pacientes que ya tienen la enfermedad de Alzheimer (Angelucci *et al.*, 2019, p. 6).

La administración de pro-bióticos podría beneficiar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer sobre todos si estos son diagnosticados de manera temprana, los mecanismos de este padecimiento aún no se conocen específicamente por lo que aún se está en investigaciones, pero hasta el momento los resultados obtenidos son bastantes positivos (Guadarrama *et al.*, 2018, p.580).

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se pretende describir la metodología utilizada para desarrollar la investigación, de igual modo describir el tipo de información útil y como se recolectó, que parámetros fueron utilizados como parte de la búsqueda y cuales se utilizaron como descarte para su posterior análisis.

#### **Enfoque**

La presente investigación posee un enfoque cualitativo. Según Hernández, Fernández, Baptista (2014) mencionan que “los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de datos; estas actividades sirven para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes y después perfeccionarlas y responderlas” (p.7)

Lo anterior pretende describir los efectos pleiotrópicos que poseen los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer para poder ser utilizados como una opción terapéutica en la profilaxis de estas enfermedades, basándose en evidencia de estudios a nivel mundial y además lograr por medio de entrevistas a profesionales de salud acerca de este tema para que refuercen dicha teoría y respondan interrogantes acerca del uso de los pro-bióticos en estas patologías.

#### **Diseño Metodológico**

Al ser de un diseño descriptivo los autores Veiga, De la Fuente, Zimmermann (2008) menciona “el investigador se limita a medir la presencia, características o distribución de un fenómeno en una población en un momento de corte en el tiempo, la principal característica de los estudios descriptivos es que se limitan simplemente a “dibujar” el fenómeno estudiado” (p.83).

Según Salgado (2007) define el diseño narrativo como “el investigador recolecta datos sobre las historias de vida y experiencias de determinadas personas para describirlas y analizarlas” (p. 72).

La investigación tiene dos diseños, el descriptivo ya que se va a describir los efectos pleiotrópicos en enfermedades neurodegenerativas y el narrativo porque se realizarán entrevistas a distintos profesionales en el campo de la salud acerca de lo que opinan y conocen de los pro-

bióticos en parkinson y alzheimer, con el fin de conocer desde su perspectiva acerca del tema de investigación y si están de acuerdo que se utilicen como una nueva opción terapéutica.

### Fuentes de Información

Este apartado hace referencia a todas las fuentes de información utilizadas para desarrollar la investigación, para esto se utilizaron tesis y artículos de revista, revisiones bibliográficas con un rango de tiempo de los últimos 3 años en donde se mencionan los efectos de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer obtenidos de bases de datos confiables, los artículos recolectados son en español y en inglés en su mayoría.

Como sujetos se utilizarán profesionales en el campo de la salud como neurólogos, geriatras, gastroenterólogos relacionados con pacientes que padezcan de parkinson y alzheimer o que se relacionen con el tema, para conocer de su opinión acerca de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas.

Tabla 19. Artículos utilizados en la recolección y análisis de la información.

Artículo	Resumen
2019. Fang, Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease, China.	En este artículo se mencionan distintas cepas pro-bióticas relacionadas con los síntomas gastrointestinales asociadas a la enfermedad de Parkinson como lo son el <i>Lactobacillus casei</i> Shirota, <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> por mencionar algunas.
2019. Fonseca, Loth, Sumi, Cruz, Pereira, The Gut and Parkinson's Disease – A bidirectional pathway, Brasil.	Los autores en este artículo mencionan la influencia que tiene el nervio vago en las terapias de neuro-estimulación y la modulación de la micro-biota intestinal y la inflamación de la misma.
2019. Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips, Nair Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis,	En este artículo mencionan un estudio en el que se administró pro-bióticos el cual mejoraba los

Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation, Estados Unidos.	movimientos en la constipación de pacientes con parkinson y el MDS-UPDRS.
2017. Parashar, Udayabanu, Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease, India.	Este artículo menciona una de las funciones más importantes del pro-biótico <i>Bacillus sp. JPJ</i> en la producción de L-Dopa y como se ha demostrado que las cepas de <i>Lactobacilli</i> y <i>Bifidobacteria</i> poseen propiedades antioxidantes de gran interés para esta patología.
2019. Magistrelli, Amoruso, Mogna, Graziano, Cantello, Pane, Comi, Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: <i>In vitro</i> Evidence, Italia.	Se realizó un estudio en el que se utilizó seis cepas pro-bióticas, demostrando así, como reducían la producción de citoquinas pro-inflamatorias y aumentaban las citoquinas inflamatorias.
2019. Bonfili, Cekarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri, Gut micro-biota manipulation through probiotics oral administration restores glucosa homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease, Italia.	Se realizó un estudio en ratones 3xTg-AD al que se les administró una formulación pro-biótica con 8 cepas distintas las cuales tuvieron como resultado una disminución de la proteína $\beta$ amiloide ( $A\beta$ ).
2018. Athari Nik Azm, Djazayeri, Safa, Azami, Ahmadvand, Sabbaghziarani, Sharifzadeh, Vafa, Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in $\beta$ -amyloid (1-42) injected rats, Iran.	Estudio en el que utilizaron ratas Wistar al que se le administró una mezcla probiótica disminuyendo el deterioro de la memoria y una disminución en las placas $A\beta$ .
2018. Agahi, Ali Hamidi, Daneshvar, Hamdieh, Soheili, Alinaghypour, Esmaeili Taba, Salami, Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to	Se realizó un estudio a 60 personas con enfermedad de Alzheimer a las que se les administro una mezcla con cepas pro-bióticas en la que no influyó en la función cognitiva por influencia de varios factores.

Modifying Gut Micro-biota? A Double Blind Clinical Trial, Iran.	
2018. Tamtaji, Heidari- soureshjani, Mirhosseini, Kouchaki, Bahmani, Aghadavod, Tajabadi, Asemi, Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer´s disease: A randomized, double- blind, controlled trial, Iran.	Estudio aleatorizado doble ciego en el que se combinan los pro-bióticos con el selenio y a los pacientes que se les administró esta combinación demostraron una mejoría en el MMSE, el control lipídico y reducción en la insulina.
2018. Sun, Shen, Dysbiosis of gut micro-biota and microbial metabolites in Parkinson´s Disease, China.	Artículo en el cual se evidencia la alteración de la micro-biota intestinal en distintas patologías y la importancia que tiene esta en el desarrollo de las mismas.
2019. Gómez, Ramón, Pérez, Blanco, El eje micro-biota- cerebro y sus grandes proyecciones, España.	En este artículo se menciona la importancia que tiene la micro-biota durante los primeros años de vida y como se ven algunos neurotransmisores favorecidos como la dopamina al mantener una micro-biota en equilibrio.

Nota: Elaboración Propia.

### **Criterios de Inclusión**

En la investigación, para el capítulo de análisis de resultados se utilizarán aproximadamente 11 artículos de los años 2017 al 2019 en su mayoría son artículos de revista en el idioma inglés, tomados de bases de datos como PubMed, Binasss, Elsevier, Scielo, entre otras y son estudios preclínicos y revisiones bibliográficas acerca del uso de los probióticos en parkinson y alzheimer a nivel mundial, no hay estudios acerca de este tema en Costa Rica por lo que no formaron parte de este criterio.

Como parte de los criterios de búsqueda se utilizaron palabras clave como “pro-bióticos, pro-bióticos en Parkinson, pro-bióticos en Alzheimer, micro-biota intestinal en Parkinson, micro-biota intestinal en Alzheimer”.

### Criterios de Exclusión

Para los criterios de exclusión no se utilizarán artículos de revista, tesis, revisiones bibliográficas entre otras fuentes que no sean de los años 2017 al 2019, que no se encuentren disponibles en el idioma español o inglés y sobre todo que no cumplan o respondan a las palabras clave como “pro-bióticos, pro-bióticos en Parkinson, pro-bióticos en Alzheimer, micro-biota intestinal en Parkinson, micro-biota intestinal en Alzheimer”.

### Categorías de Análisis

Tabla 20. Matriz de codificación: Investigación con Enfoque Cualitativo.

Objetivo	Categoría de Análisis	Definición Conceptual	Instrumento
Determinar los principales efectos pleiotrópicos de los probióticos encontrados en estudios que tienen beneficio en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer	Efectos Pleiotrópicos	El pleotropismo significa “que afecta a más de una característica” fue introducido por el zoólogo alemán Ludwig Hermann Plate (Mazón (2015), p.24).	Artículos Científicos
	Enfermedades Neurodegenerativas	Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan al Sistema Nervioso Central y se caracteriza por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas cerebrales o sistemas anato-	

		funcionales (Torrel, 2015, p. 374).	
Establecer desde la perspectiva de profesionales en salud los principales beneficios que tendrían los pro-bióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer Parkinson y Alzheimer	Perspectiva	Punto de vista desde el cual se considera o se analiza un asunto (RAE, 2019, párr.5).	Entrevistas
	Beneficios	Los beneficios son las soluciones a los problemas o necesidades de un paciente, resueltas por un medicamento (UNID, 2018, p. 4).	
Desarrollar un esquema terapéutico basado en los efectos pleiotrópicos y beneficios de los pro-bióticos en cada una de las enfermedades neurodegenerativas	Esquema Terapéutico	El esquema terapéutico requiere de información apropiada, así como de esfuerzo y experiencia por parte del prescriptor; se recomienda que todo personal defina un	Artículos Científicos Y Entrevistas

como una opción terapéutica para el profesional en farmacia		formulario de medicamentos, un listado de medicamentos que van a responder a los problemas de salud y deberá ser actualizado regularmente (Ramos, Olivares, 2010, p. 8).	
	Opción Terapéutica	Derecho a elegir entre dos o más alternativas (RAE, 2019, párr. 1).	

Nota: Elaboración Propia

### **Instrumentos Por Utilizar**

Para el trabajo de investigación se utilizarán artículos científicos de los últimos tres años, además se realizará una entrevista a profesionales en el campo de la salud como neurólogos, geriatras y gastroenterólogos que estén familiarizados con el tema de investigación.

Según Hernández, Fernández, Baptista (2014) definen a la entrevista como una “reunión para conversar e intercambiar información entre una persona (entrevistador) y otra (entrevistado) u otras (entrevistados). Las entrevistas se dividen en estructuras, semi-estructuras y no estructuradas o abiertas. En las primeras el entrevistador realiza su labor siguiendo una guía de preguntas específicas y se sujeta exclusivamente a esta (p. 403).

La entrevista realizada fue de carácter estructural ya que para esta se realizó una guía de preguntas, estas entrevistas fueron utilizadas para dos categorías de análisis las cuales serían la perspectiva y los beneficios de los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en las enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer según la opinión de los expertos. Las entrevistas realizadas se hicieron a 5 distintos profesionales.

Los profesionales que colaboraron con estas entrevistas son:

- Dr. Franz Chaves Sell, especialista en neurología, estudios en postgrado en epileptología, labora en el Hospital Clínica Bíblica, Hospital Americano.
- Dr. Luis Rosales Bravo, especialista en neurología, subespecialidad en neuro-radiología quirúrgica y endo-vascular, labora en el Hospital Clínica Bíblica.
- Dr. Manuel Chaves Cervantes, especialista en gastroenterología, postgrado en medicina interna, labora en el Hospital Clínica Bíblica.
- Dr. Ever Quirós Mora, especialista en gastroenterología, labora en el Centro Médico de Cartago, Hospital Max Peralta.
- Dr. Alexander González Rivera, especialista en geriatría, labora en el Hospital San Rafael de Alajuela y en la Clínica Geriátrica de Alajuela

Se aplicó la entrevista a estos especialistas y se grabó mediante un audio bajo un consentimiento informado. Posteriormente se procedió a realizar la transcripción de estas entrevistas que se incluyen en la sección de anexos del presente trabajo. Con esta información brindada por los expertos se extraen los datos de mayor relevancia para analizarse según el segundo objetivo.

### **Recolección y Análisis de la Información**

Para el primer objetivo la variable que se pretende estudiar son los efectos pleiotrópicos y enfermedades neurodegenerativas. Para ello se explicará esta variable mediante la recolección de distintos artículos científicos publicados en revistas científicas que posteriormente se analizarán con el fin de obtener información necesaria acerca de los efectos beneficiosos del uso de los probióticos en pacientes con parkinson y alzheimer además de respaldar esto con estudios en animales antes de ser aplicados en pacientes.

El segundo objetivo cuya variable son la perspectiva y los beneficios se tomará en cuenta la opinión de los expertos en el tema de enfermedades neurodegenerativas y pro-bióticos y se realizarán entrevistas con respecto a la idea central de la investigación para establecer desde su posición acerca de la utilización de los pro-bióticos como una opción terapéutica según su punto de vista y de los beneficios que estos poseen.

El tercer objetivo tiene como variables el esquema y opción terapéuticos que se realizará en base a los estudios encontrados y la entrevista realizada a los especialistas con el fin de que este sea apto para todo profesional en el campo de la salud que este en contacto directo con pacientes

con parkinson y alzheimer y especialmente dirigido a los farmacéuticos en las distintas áreas en las que se podrían desempeñar.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para el siguiente capítulo se analizará toda la información recolectada en los distintos estudios y artículos encontrados y en las entrevistas realizadas como parte de los resultados relacionados con cada uno de los objetivos específicos descritos anteriormente. Cada objetivo propuesto posee una categoría de análisis que será respondida mediante un estudio, artículo científico o una entrevista según sea el caso. Para mayor entendimiento se explicarán a continuación cada uno de los objetivos y su respectiva categoría de análisis.

Determinar los principales efectos pleiotrópicos de los probióticos encontrados en estudios que tienen beneficio en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer es el primer objetivo específico de esta investigación. De este objetivo se derivan dos categorías de análisis las cuales son: efectos pleiotrópicos y enfermedades neurodegenerativas. Para la primera categoría de análisis se muestran generalidades acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en parkinson y alzheimer y para la segunda categoría se muestran características que relacionen los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos y la relación de la micro-biota intestinal en el desarrollo de estas enfermedades neurodegenerativas.

### **Categoría 1. Efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en la profilaxis de parkinson y alzheimer**

Para la primera categoría de análisis en este primer objetivo se analizarán los estudios y artículos realizados en los últimos años acerca de los efectos pleiotrópicos que poseen los probióticos en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer respectivamente.

Tabla 21. Efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Artículo	Descripción
Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease Fang 2019	Estreñimiento: <i>Lactobacillus casei</i> Shirota Dolor abdominal e hinchazón: <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> Incremento de la motilidad intestinal Lipolisacáridos: <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> y <i>Lactobacilli</i>

<p>The Gut and Parkinson´s Disease – A bidirectional pathway Fonseca, Loth, Sumi, Cruz, Pereira, 2019</p>	<p>Nervio Vago Células entero-endocrinas <math>\alpha</math>-syn y Sistema Nervioso Entérico Modulación de la micro-biota e inflamación intestinal</p>
<p>Parkinson´s Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips, Nair, 2019</p>	<p>Bajos recuentos de <i>Bifidobacterium fragilis</i> asociados con un empeoramiento en la MDS-UPDRS <i>Clostridium coccooides</i>: etapa temprana <i>Lactobacillus gasseri</i>: etapa avanzada Estudio aleatorio demuestra que al administrar pro-bióticos incrementa el número completo de movimientos en la constipación Estudio aleatorizado, doble ciego: reducción de MDS-UPDRS Psicobioticos</p>
<p>Gut micro-biota: Implications in Parkinson´s disease Parashar, Udayabanu, 2017</p>	<p><i>Bacillus sp. JPJ</i>: L-Dopa <i>Lactobacilli</i> y <i>Bifidobacteria</i>: vitaminas con propiedades antioxidantes <i>Lactobacillus casei Shirota</i>: constipación y movimientos intestinales</p>
<p>Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson´s Disease: <i>In vitro</i> Evidence Magistrelli, Amoruso, Mogna, Graziano, Cantello, Pane, Comi, 2019</p>	<p>Estudio in vitro acerca de los pro-bióticos en un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson</p>

Nota: Elaboración propia.

En la tabla 21 se puede observar varios artículos recopilados acerca de los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en la enfermedad de Parkinson, estos artículos mencionan algunas cepas pro-bióticas utilizadas de manera profiláctica en la constipación que es uno de los primeros síntomas gastrointestinales asociados con la enfermedad de parkinson, además de cepas que han demostrado mediante estudios reducir el MDS-UPDRS.

Además, se muestra de que manera actúa el eje intestino- cerebro y sus repercusiones en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson en pacientes con edades avanzadas, lo que lleva a muchos investigadores a seguir estudiando acerca de los beneficios que tiene el utilizar pro-bióticos como una alternativa segura para mejorar síntomas o estados relacionados a la propia enfermedad como lo son la depresión.

Como se mencionó antes la constipación es uno de los primeros síntomas gastrointestinales asociados a la aparición de parkinson por lo que el autor Fang en el año 2019 en su publicación hace énfasis en que el tratamiento con pro-bióticos podría ser muy efectivo en este síntoma. Un estudio demostró que el utilizar leche fermentada que contuviera *Lactobacillus casei* Shirota puede mejorar la consistencia de las heces y la defecación en pacientes con parkinson, además de poder combinar esta con fibra y otros pro-bióticos podrían mejorar el estreñimiento en estos pacientes.

Otras cepas que han ayudado a mejorar otros síntomas gastrointestinales como lo son el dolor abdominal y la hinchazón en pacientes con enfermedad de Parkinson son *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*, los pro-bióticos tienen la capacidad de incrementar la motilidad intestinal mediante la estimulación de las células del músculo liso intestinal.

Este autor también menciona que la microbiota intestinal en estos pacientes tiene un cambio significativo, ya que se ha encontrado que el Síndrome del Intestino Irritable (SII) que representa un 24.3% de las personas con parkinson por lo que en su material fecal hay un aumento en la reducción de Pre-botella y una disminución del conteo de especies *Bifidobacterium* en el estadio avanzado de la enfermedad, cuando se conoce que este tipo de especies son adquiridas desde el nacimiento, por lo que la modificación de distintos factores puede recurrir en lo que se conoce como disbiosis alterando la respuesta inmune y generando enfermedades.

Además de los síntomas gastrointestinales generados en pacientes con parkinson, se asocian afecciones neurológicas como lo son la depresión y la ansiedad comunes en pacientes con parkinson con demencia asociada, por lo que se han realizado estudios en ratones libres de gérmenes que demuestran que *Lactobacillus plantarum* PS128 puede aumentar la regulación de la dopamina y los niveles de serotonina en el cuerpo de los mismos.

El lipopolisacárido (LPS) es una endotoxina asociada a la neuro-inflamación en pacientes con parkinson por lo que se han realizado estudios en el cual se utiliza esta endotoxina para

establecer un modelo animal de la enfermedad de Parkinson demostrando que las cepas de *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* pueden reducir esta endotoxina de manera in vitro. Aunque no se conoce muy bien como esta endotoxina afecta a estos pacientes en el periodo prodrómico aún se necesitan más estudios.

Por otro lado, los autores Fonseca, Loth, Sumi, Cruz y Pereira en el año 2019 en su publicación mencionan la importancia que posee el nervio vago en las terapias de neuroestimulación para el tratamiento de desórdenes psiquiátricos y gastrointestinal como se conoce, una estimulación en esta vía o en las vías humorales puede alterar la morfología neuroquímica cerebral, el nervio vago puede proporcionar una vía de señalización por la cual el micro-bioma se comunica con el sistema nervioso central, las cuales son conocidas como células entero-endocrinas.

Los agregados de  $\alpha$ -syn se ven en el sistema nervioso entérico en adultos en edad avanzada, pero sin embargo es más notorio en pacientes con enfermedad de Parkinson; un estudio in vivo demostró que la acumulación de  $\alpha$ -syn en el sistema nervioso entérico puede desencadenar alteraciones en la micro-biota intestinal.

Estos autores apoyan lo antes mencionado por el autor Fang en su publicación, con respecto a que los pro-bióticos podrían mejorar los síntomas gastrointestinales asociados a la enfermedad de Parkinson ya que estos afectan la funcionabilidad del sistema nervioso central a través de interacciones beneficiosas que modulan la micro-biota y la inflamación intestinal.

Los autores Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips y Nair en el año 2019 realizan una publicación donde ellos mencionan que el uso de pro-bióticos y el trasplante fecal de la micro-biota podrían reducir la progresión de la enfermedad y mejorar los síntomas psicomotores y neurológicos de la misma.

El primer estudio para investigar la relación de la disbiosis intestinal y la enfermedad de Parkinson fue realizado por Scheperjans *et al.*, ellos al igual que el autor Fang en su publicación observaron que en pacientes con parkinson hay una reducción en la abundancia de la especie *Prevotellaceae* pero además de esto también ellos observaron que hay abundancia de enterobacterias, estas alteraciones en la micro-biota intestinal se asociaron a la inestabilidad postural y trastornos de la marcha característicos de esta patología.

Estudios recientes en Japón establecen que un recuento bajo de *Bifidobacterium fragilis* está asociado al empeoramiento de la motivación y la iniciativa que utiliza la Sociedad de Trastornos del Movimiento de la enfermedad de Parkinson usando la escala MDS-UPDRS la cual está compuesta por 4 secciones y evalúan el impacto de los síntomas no motores y motores de las actividades de la vida cotidiana.

Por otro lado, las cepas de *Clostridium coccoides* fueron encontradas en etapas tempranas de la enfermedad de parkinson y las cepas de *Lactobacillus gasseri* se han encontrado en etapas avanzadas de la enfermedad por lo que el conocer acerca de las existencia de estas cepas podría ser bio-marcadores de la enfermedad en especial de manera profiláctica.

Barichella *et al.* realizaron un estudio del efecto de los pro-bióticos y fibras prebióticas en la constipación asociada con la enfermedad de Parkinson, para este estudio 120 pacientes fueron asignados de manera aleatoria y se les administro leche fermentada que contuviera fibra prebiótica y pro-bióticos y a otro grupo se le administro placebo, este estudio se realizó por 4 semanas; y se observó que al grupo que se le administro la leche fermentada con fibra prebiótica y pro-bióticos aumento el número de movimientos intestinales completos en comparación con el grupo placebo.

El pro-biótico estaba compuesto por *Streptococcus salivarius*, subsp. *thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbriekii*, subsp. *bulgaricus* y *Bifidobacterium* (leche fermentada), apoyando nuevamente lo que el autor Fang menciona en su publicación acerca de la constipación como primer síntoma asociado a la enfermedad de Parkinson.

Un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado por Tamtaji *et al.*, evaluó la respuesta metabólica al administrar pro-bióticos en pacientes con parkinson. En este estudio se administró  $8 \times 10^9$  UFC/ día de pro-biótico o placebo durante 12 semanas. Al comprar el grupo al que se le administro el placebo con el grupo pro-biótico estos últimos tuvieron una reducción significativa de la MDS-UPDRS indicando una respuesta favorable por parte del consumo de pro-bióticos en pacientes con parkinson y apoyando lo propuesto por los autores Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips y Nair.

Los pro-bióticos que se administraron en este estudio estaban compuestos por *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus fermentum* en forma

encapsulada, apoyando nuevamente lo mencionado por el autor Fang acerca de los beneficios de cepas como *Lactobacillus acidophilus* para tratar síntomas no motores de esta enfermedad.

Un nuevo término se ha introducido a los pro-bióticos que confieren beneficios a nivel mental debido a la interacción con la micro-biota intestinal los cuales son conocidos como psico-bióticos, estos ejercen efectos ansiolíticos y antidepresivos capaces de modificar los índices emocionales, cognitivos, sistémicos y neurales. Este concepto se ha estudiado en ratones macho resultando de una disminución de citoquinas pro-inflamatorias y un aumento de las citoquinas antiinflamatorias demostrando una mejora cognitiva y emocional, como lo es el *Lactobacillus plantarum* PS128 mencionado en la publicación del autor Fang.

Los autores Parashar y Udayanu en su publicación, mencionan lo que los autores Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips y Nair acerca de que en pacientes con enfermedad de Parkinson existe abundancia en la especie de *Enterobacteriaceae* lo que conlleva a poseer problemas con la inestabilidad postural y la dificultad en la marcha, demostrando nuevamente que una alteración de la micro-biota repercute en los síntomas motores de gran importancia y en los síntomas no motores.

La bacteria probiótica *Bacillus* sp. *JPJ* puede producir L-DOPA a partir de L- tirosina de manera in vitro que es convertida en dopamina mediante la dopa descarboxilasa. Las cepas *Lactobacilli* y *Bifidobacteria* tiene una alta capacidad potencial de producir antioxidantes, vitaminas y moléculas bio-activas por lo tanto poseen la propiedad de limitar grandes cantidades de radicales libres lo que lleva a atenuar el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés oxidativo y a la enfermedad de parkinson de cierto modo.

Nuevamente estos autores apoyan que el *Lactobacillus casei* Shirota como lo menciono el autor Fang en su publicación posee una mejora significativa en la constipación y el estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Un estudio publicado por Magistrelli, Amoruso, Mogna, Graziano, Cantello, Pane y Comi en el año 2019 demuestran los efectos de los pro-bióticos en 40 pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson donde 15 eran mujeres y 25 fueron hombres con una edad promedio de  $70 \pm 8$  años y 40 participantes sanos donde 18 eran mujeres y 22 fueron hombres con una edad promedio de  $68 \pm 7$  años.

Para este estudio se utilizaron seis cepas probióticas: *Lactobacillus salivarius* LSO1 DSM 22775, *Lactobacillus plantarum* LPO1 LMG P-21021, *Lactobacillus acidophilus* LA02 DSM 21717, *Lactobacillus rhamnosus* LR06 DSM 21981, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BSO1 LMG P- 21384, *Bifidobacterium breve* BRO3 DSM 16604.

En este estudio se quiso medir la liberación de las citoquinas, la producción del anión súper óxido, la evaluación TEER, la inhibición de la *E. coli* y *K. pneumoniae*, la tirosina descarboxilasa y algunos análisis clínicos como los resultados demográficos, el género y la duración de la enfermedad.

Como parte de los resultados se obtiene que en la liberación de citoquinas las IL-10 y IL-4 son citoquinas importantes en la regulación de la respuesta inmune contrarrestando los efectos pro-inflamatorios de TNF-  $\alpha$ , IL-6 y IL-17 A, la mayoría de las cepas pro-bióticas determinaron una reducción significativa en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y un aumento en las citoquinas inflamatorias como lo habían mencionado los autores Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips y Nair en su publicación, acerca de los ratones macho que al disminuir estas citoquinas pro-inflamatorias demostrando una mejora cognitiva y emocional, los resultados más llamativos de este estudio fueron con la cepa *Lactobacillus salivarius*.

Además, la mayoría de las cepas pro-bióticas demostraron una capacidad inhibitoria contra las cepas patógenas de *E. coli* y *K. pneumoniae* involucradas en las comorbilidades de la enfermedad de Parkinson. Además, hubo un cambio significativamente, en cuanto al género de las personas y las especies reactivas del oxígeno y las cepas utilizadas ya que se demostró que la cepa *Lactobacillus rhamnosus* fue más efectiva en hombres y la cepa *Bifidobacterium breve* fue más efectiva en mujeres.

Las cepas *Lactobacillus salivarius* y *Lactobacillus acidophilus* demostraron ser mejores para la reducción de citoquinas pro-inflamatorias e incrementan las antiinflamatorias, estas mismas cepas fueron capaces de reducir la especies reactivas del oxígeno en pacientes con parkinson. Además, como se conoce por los autores Fang, Parashar y Udayanu muchas cepas pro-bióticas poseen efectos benéficos en el estreñimiento de este tipo de pacientes por los que aparte de *Lactobacillus casei* Shirota, ellos encontraron que las cepas de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium breve* no solo mejoran este síntoma en pacientes sanos sino también en adultos con estreñimiento crónico.

Además, estos autores apoyan lo mencionado nuevamente por los autores Dutta, Verma, Jain, Surapaneni, Vinayek, Phillips, Nair y Fang en cuanto al bajo recuento de la especie de *Prevotellaceae* y la abundancia de *Enterobacteriaceae* ya que ellos mencionan que la *Prevotella* está implicada en la producción de tiamina y folato importantes para mantener la homeostasis intestinal y la *Enterobacteriaceae* está asociada a problemas en la estabilidad postural y la marcha.

Tabla 22. Efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Artículo	Descripción
Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucosa homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease Bonfili, Cekarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri, 2019	Modulación del eje intestino- cerebro Estudios en ratas SLAB51
Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in $\beta$ - amyloid (1-42) injected rats Athari Nik Azm, Djazayeri, Safa, Azami, Ahmadvand, Sabbaghziarani, Sharifzadeh, Vafa, 2018	Neuro inflamación y estrés oxidativo <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> Estudio en ratas <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>
Does Severity of Alzheimer's Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Micro-biota? A Double Blind Clinical Trial Agahi, Ali Hamidi, Daneshvar, Hamdieh, Soheili, Alinaghipour, Esmaili Taba, Salami, 2018	Ensayo clínico doble ciego <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Probiotic and selenium co- supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double- blind, controlled trial	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego Impacto de los pro-bióticos y el selenio Bio-marcadores en la inflamación y el estrés oxidativo

<p>Tamtaji, Heidari- soureshjani, Mirhosseini, Kouchaki, Bahmani, Aghadavod, Tajabadi, Asemi, 2018</p>	
--	--

Nota: Elaboración propia.

En la tabla 22 se puede observar distintos estudios recopilados en lo que es la enfermedad de Alzheimer, la mayoría de estos estudios fueron realizados en animales (ratas y ratones) con el fin de observar cómo mejoraba la función cognitiva de los mismos, al administrarle distintos probióticos y como mejoraban distintos factores como el control glicémico, perfil lipídico, entre otros, además de cómo se modula la neuro-inflamación y el estrés oxidativo que en los últimos años se ha descubierto que pueden influir en esta patología.

Aunque estos estudios han sido probados en animales en su mayoría, se crea una hipótesis de como funcionaria el probarlos en humanos y si tuviesen el mismo efecto que se ven reflejados en los ensayos realizados lo que es un buen indicio de un futuro prometedor en las investigaciones acerca del eje intestino- cerebro para distintas patologías.

En el estudio realizado por Bonfili, Cecarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri en año 2019 estos autores creen que una modulación de la micro-biota intestinal podría ser utilizado para la prevención y tratamiento de patologías severas incluyendo aquellas relacionadas con el Sistema Nervioso Central, además ellos mencionan que la captación de la glucosa y el metabolismo están alterados en el cerebro y contribuyen a la patogénesis y la progresión de esta enfermedad.

En este estudio los investigadores utilizan una formulación probiótica que contiene 8 cepas diferentes: *Streptococcus thermophilus* DSM 32245, *Bifidobacterium lactis* DSM 32246, *B. lactis* DSM 32247, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244 y *Lactobacillus brevis* DSM 27961.

Los ratones utilizados en el estudio son conocidos como triples transgénicos con enfermedad de Alzheimer o 3xTg-AD por sus siglas en inglés, contienen 3 mutaciones asociadas con demencia frontotemporal o con enfermedad de Alzheimer familiar; los ratones fueron alojados en jaulas de plástico y en condiciones adecuadas. Los ratones macho de 8 semanas se dividieron

en dos grupos: uno al que se le administró SLAB51 disuelto en agua y el grupo control al que se administró agua, la dosis de la mezcla pro-biótica se determinó mediante la superficie corporal aproximadamente 200 mil millones de bacterias/kg/día.

Los transportadores GLUT3 y GLUT1 son los principales transportadores neuronales de la glucosa y como parte los resultados se concordaron que un elevado nivel de la glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina ha sido vinculada a la disminución de la memoria y a la enfermedad de Alzheimer.

En este estudio se demostró que la administración de SLAB51 en los ratones 3xTg-AD modificó la micro-biota intestinal de los ratones favoreciendo las vías metabólicas asociadas con el metabolismo energético, de aminoácidos y nucleótidos, mejorando el rendimiento cognitivo en estos ratones apoyados por altas concentraciones plasmáticas de hormonas intestinales neuro-protectoras y correlacionadas con una disminución de la proteína  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) proteína altamente relacionada con la patología de esta enfermedad.

Con esto se demostró que los pro-bióticos son capaces de contrarrestar la resistencia de la insulina, restaurando la expresión cerebral de los transportadores GLUTS y una disminución de la fosforilación de reguladores metabólicos como el AMPK que tiene un papel sumamente importante en la captación de la glucosa celular, lo que disminuye la fosforilación de tau.

El incremento de la AMPK y la AKT mediado, el AKT está implicado en la regulación de la traslocación y la biosíntesis de transportadores de glucosa sensible a la insulina en la mayoría de los tipos de las células, lo cual es un mecanismo por el cual el SLAB51 contrarresta la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Este estudio demuestra que existió una reducción de los depósitos de  $A\beta$  en las ratas tratadas con SLAB51, pero también se demostró que la AMPK no posee propiedades neuro-protectoras.

Por otro lado, los autores Athari Nik Azm, Djazayeri, Safa, Azami, Ahmadvand, Sabbaghziarani, Sharifzadeh, Vafa en su publicación en el año 2018, apoyan que los pro-bióticos influyen indirectamente en la función cerebral en la producción de neurotransmisores, neuro-moduladores y metabolitos o por activación del nervio vago; ellos también mencionan que el estrés oxidativo induce la formación de la proteína  $A\beta$ .

La inflamación y el estrés oxidativo son dos condiciones que están asociadas a la enfermedad de Alzheimer, ya que se incrementan las bacterias gram- negativas o coliformes y hay una disminución de bacterias pro-bióticas lo que podría conducir al desarrollo de neuro inflamación y estrés oxidativo por la activación de la microglía.

Las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias lo que se ha asociado a una mejora en el estado de ánimo, depresión, función sináptica y la memoria, estas especie de cepas también fueron utilizadas en el estudio propuesto por Bonfili, Cecarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri en una mezcla pro-biótica de estas únicas dos cepas lo que lanzó excelentes resultados en cuando a que se contrarresta la progresión de la enfermedad en los ratones 3xTg-AD.

Para este estudio se utilizaron 60 ratas macho Wistar con un peso entre 180 y 220 gramos y con una semana de edad, las ratas fueron divididas de manera aleatoria en 5 grupos: el control, el grupo control con pro-bióticos, grupo de operación, el grupo de Alzheimer y el grupo de lo pro-bióticos en alzheimer. El estudio duró 8 semanas aproximadamente.

Para la preparación de la mezcla pro-biótica se incluyeran cepas como: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium lactis* y *Bifidobacterium longum*, cepas muy similares a las utilizadas en el estudio anterior denominado como SLAB51 que demostraron tener muy buenos resultados. Los pro-bióticos utilizados eran inactivos en agua y debido a su formulación especial poseían un portador compuesto que permitía su activación en el intestino.

Este estudio demuestra que la ingesta de pro-bióticos puede impedir el aprendizaje y el deterioro de la memoria, además de que disminuyó el número y tamaño de las placas A $\beta$  en el modelo de ratas, además de que hubo diferencia en el recuento de las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que aumentaron en las ratas con alzheimer a las que se les administró pro-bióticos en comparación a las ratas que solo tenían alzheimer.

Estos autores mantienen su postura ante la influencia que tiene los pro-bióticos en el estrés oxidativo ya que hay estudios que han estudiado la actividad antioxidante de los probióticos como *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*. Uno de ellos es el consumo de yogurt que contuviera *Lactobacillus acidophilus* durante 9 semanas o leche que contuviera *Lactobacillus fermentum* durante 3 semanas que llegaron a reducir los bio-marcadores

de estrés oxidativo, siendo descubrimientos de gran importancia para ser tratados como tratamientos preventivos, aunque su mecanismo antioxidante no se conoce muy bien, se llega a creer que es debido a que los pro-bióticos reducen las citoquinas pro-inflamatorias.

Los investigadores Agahi, Ali Hamidi, Daneshvar, Hamdieh, Soheili, Alinaghypour, Esmaeili Taba, Salami en su estudio publicado en el año 2018 realizaron un estudio aleatorio, doble ciego donde los participantes fueron 60 personas con enfermedad de Alzheimer entre los 65 y 90 años con el fin de medir el estado cognitivo de estos pacientes al administrar distintas cepas pro-bióticas, además del cambio en bio-marcadores oxidantes, antioxidantes e inflamatorios y anti-inflamatorios.

Para el estudio los sujetos fueron emparejados por la gravedad de la enfermedad basada en género, IMC y edad, posteriormente se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo control que recibieron placebo (cápsulas de malto-dextrina 500 mg) y el grupo al que se le administro dos tipos de cápsulas, cada una contenía 3 bacterias ( $3 \times 10^9$  UFC) incluyendo *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*. El grupo pro-biótico recibió una de cada cápsula cada dos días.

Este estudio no demostró que esta combinación de cepas influyo efectivamente en la función cognitiva ni en los factores bioquímicos por lo que se pensaría en factores como personas con alzheimer en una etapa severa, la cantidad de participantes, la dosis, la formulación pro-biótico que pudieron haber influido de manera negativa en los resultados; aunque las cepas utilizadas tienen estudios que corroboran su efectividad como el estudio realizado por Bonfili *et al.*, y Athari *et al.* en este estudio no fue el caso pero no se descarta que sean efectivas en otras condiciones.

Los autores Tamtaji, Heidari- soureshjani, Mirhosseini, Kouchaki, Bahmani, Aghadavod, Tajabadi en su estudio aleatorizado, doble ciego publicado en el año 2018 acerca de los efectos del combinar pro-bióticos con selenio para mejorar la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer ha demostrado que al administrarse juntos suelen ser más eficientes en la influencia de perfiles metabólicos que solo ser administrados por aparte.

El estudio se realizó por 12 semanas aproximadamente y los participantes tenían un rango de edad entre los 55-100 años con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, los pacientes con síndrome metabólico, diabetes, enfermedad cardiovascular, infecciones crónicas, que hayan

consumido pro-bióticos o simbióticos 8 semanas previas al estudio, incluyendo otras formas de tomas pro-bióticos incluyendo yogurt u otros alimentos fermentados, suplementos con selenio o vitamina E fueron excluidos.

Los pacientes fueron emparejados por IMC y por edad y fueron asignados aleatoriamente para recibir 200 µg/día de selenio más pro-bióticos que contuvieran *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*  $2 \times 10^9$  UFC/día cada uno, selenio o placebo únicamente. Siendo nuevamente estas cepas muy utilizadas como lo hicieron los autores Athari Nik Azm, Djazayeri, Safa, Azami, Ahmadvand, Sabbaghziarani, Sharifzadeh, Vafa en su publicación.

Como parte de los resultados en la evaluación cognitiva se compara que a los pacientes que se les administró selenio o placebo versus a los que se les administró el pro-biótico y el selenio hay una mejora significativa en el MMSE que es un mini examen de estado mental, además de obtener muy buenos resultados en el control lipídico y la reducción de la insulina, pero esta combinación no obtuvo buenos resultados en cuanto a otros bio-marcadores de la inflamación y el estrés oxidativo, resultados que difieren a los lanzados por los autores Athari Nik Azm, Djazayeri, Safa, Azami, Ahmadvand, Sabbaghziarani, Sharifzadeh, Vafa donde ellos mencionan que esas cepas poseen propiedades antioxidantes.

Se podría pensar que los pro-bióticos al combinarse con selenio quizá disminuye este efecto que, si poseen las cepas en el estudio anterior y que fueron administradas sin ningún otro compuesto, por lo que es una hipótesis según los resultados comparados en estos dos estudios. En este estudio la suplementación de pro-bióticos y selenio redujo la expresión genética de TNF-  $\alpha$  pero no logró afectar la expresión de la IL-8 y TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ) implicados en los bio-marcadores de la inflamación y el estrés oxidativo.

Otro estudio demuestra que se administró pro-bióticos por 4 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer y que hubo una importante mejoría en la composición intestinal y en la circulación de los niveles de triptófano. Además, ellos consideran que al mejorar la composición intestinal se podría mejorar la función cognitiva ya que estos pueden contribuir a la expresión de receptores que producen neurotransmisores y neuro-moduladores.

## Categoría 2. Enfermedades Neurodegenerativas

Para la segunda categoría de análisis del primer objetivo. Se compararán dos artículos realizados que demuestra la influencia que tiene la utilización de pro-bióticos en las enfermedades neurodegenerativas y de qué manera su utilización puede contribuir en la profilaxis de las mismas.

Tabla 23. Disbiosis y su relación con las enfermedades neurodegenerativas.

Artículo	Dysbiosis of gut micro-biota and microbial metabolites in Parkinson´s Disease Sun, Shen, 2018		El eje micro-biota- cerebro y sus grandes proyecciones Gómez, Ramón, Pérez, Blanco, 2019
Descripción	Parkinson Bacteroides ↑ Bifidobacterium ↑ Firmicutes ↓	Alzheimer Bacteroidetes ↑ Bifidobacterium ↓ Firmicutes ↓	Parto, lactancia: Bifidobacterias ↑ Edad adulta: Bacteroidetes y Firmicutes

Nota: Elaboración propia

En la tabla 23 se comparan dos artículos los cuales tiene relación en sí, ya que en los últimos años el gran impacto que ha tenido el conocer acerca del eje intestino-cerebro, ha sido blanco importante de muchas investigaciones ya se ha podido determinar la influencia de esta en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y metabólicas.

Con esto se demostrará la importancia que tendría el utilizar pro-bióticos como tratamiento profiláctico y de qué manera se comporta la micro-biota desde el nacimiento hasta el desarrollo de alguna de estas patologías neurodegenerativas. Conociendo los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos demostrados en artículos y estudios en los últimos años, se expande una visión más grande del futuro de estos en el campo de la farmacia y la medicina.

Los autores Gómez, Ramón, Pérez y Blanco en su artículo publicado en el año 2019 mencionan la importancia que tiene el desarrollo de la micro-biota desde los primeros años de vida hasta alcanzar una vida adulta, ya que durante el parto o la lactancia mediante fórmula o lactancia exclusiva predominan en género *Bifidobacterium* y que, en la edad adulta por la dieta, estilos de vida, y distintas patologías predominan las bacterias del filo *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

Uno de los neurotransmisores que más se ve favorecido por la acción de la micro-biota es la dopamina, por lo que en un modelo de ratón libre de gérmenes que son aquellos carentes de micro-biota se ha detectado menor cantidad de dopamina por lo que este hallazgo es de suma importancia en las líneas de investigación acerca de la enfermedad de Parkinson.

Como lo mencionan los autores de la tabla 21 acerca de los efectos pleiotrópicos en la enfermedad de Parkinson, mencionan que el consumir pro-bióticos durante las primeras manifestaciones de la enfermedad como es la constipación mejora este síntoma, además hay desregulaciones en la micro-biota como lo son las especies *Prevotellaceae* y *Enterobacteriaceae* involucradas en esta enfermedad y en los problemas de la marcha.

Estudios en esta misma especie de ratones demuestran que la micro-biota posee un papel fundamental para el desarrollo cognitivo esto mismo lo apoyan los autores Bonfili, Cecarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri en la tabla 22 que realizaron un estudio en los ratones 3xTg- AD demostrando que una mezcla de cepas pro-bióticas favorece las vías metabólicas asociadas con el metabolismo energético, de aminoácidos y nucleótidos, mejorando el rendimiento cognitivo y correlacionadas con una disminución de la proteína  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) involucrada en la enfermedad de Alzheimer.

La disbiosis puede alterar las concentraciones de muchas moléculas generando enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer, trastornos del comportamiento, ansiedad y autismo, por lo que se pensaría que una regulación de la micro-biota intestinal mediante la administración de pro-bióticos podría llegar a mejorar la aparición de los primeros síntomas de muchas de estas enfermedades, esto se ha demostrado mediante estudios en animales los cuales han dado excelentes resultados.

En el artículo publicado por los autores Sun y Shen en el año 2018, mencionan que un estudio publicado acerca de las personas con enfermedad de Alzheimer demostró que, en este tipo de pacientes, la micro-biota se ve alterada debido a que existe una disminución de *Firmicutes*, un aumento en la especie *Bacteroidetes* y un bajo recuento en la especie *Bifidobacterium*. Los *Bacteroides* se ven incrementados en pacientes con Alzheimer como resultado de un aumento en la traslocación del lipopolisacárido en el intestino y sistema circulatorio que a su vez puede contribuir o exacerbar la enfermedad de Alzheimer a través de la neuro inflamación.

Esta endotoxina también se asocia a la neuro-inflamación en pacientes con Parkinson como lo mencionó el autor Fang en la tabla 21, en su publicación realizada en el año 2019 y que el administrar cepas de *Bifidobacterium* podría reducir esta endotoxina de manera in vitro. El tener las cepas de *Bifidobacterium* disminuidas en enfermedad de Alzheimer está asociada con propiedades antiinflamatorias y una permeabilidad intestinal disminuida.

Por otro lado, en la enfermedad de Parkinson comparada con la enfermedad de Alzheimer se ve una disminución en las cepas pertenecientes al filo *Firmicutes* que son una de las especies más abundantes en el intestino de las personas, mientras que hay un cambio en la especie *Bifidobacterium* ya que parkinson estas cepas son muy abundantes en las muestras fecales de este tipo de pacientes y en personas con alzheimer hay un bajo recuento de estas.

Aún no se conoce específicamente la función de cada una de las cepas en estas enfermedades neurodegenerativas por lo que se sigue estudiando en modelos animales a los que se les ha inducido estas patologías, cabe resaltar que este tema es sumamente nuevo y no se han encontrado estudios en los últimos 5 años, pero los estudios existentes, han demostrado que la terapia con pro-bióticos podría ser efectiva en la profilaxis de estas y quizá podría retrasar un poco el avance de las mismas si hay un control desde las primeras etapas, ya que está más que demostrado que existen desregulaciones en la micro-biota intestinal cuando se diagnostican estas enfermedades.

Establecer desde la perspectiva de profesionales en salud los principales beneficios que tendrían los pro-bióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de parkinson y alzheimer sería el segundo objetivo de esta investigación. De este objetivo se derivan dos categorías de análisis que son: perspectiva y beneficios.

Para la tercer categoría de análisis que es la perspectiva se tendrán cuatro variables: importancia del eje intestino-cerebro, pro-bióticos en el tratamiento de parkinson y alzheimer, interferencia o sinergismo de los pro-bióticos y conocimiento de los efectos pleiotrópicos. Para la cuarta categoría de análisis que son los beneficios se tendrán tres variables las cuales son: beneficios de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, esquema terapéutico y pro-bióticos como primera línea; todo esto con el fin de conocer la posición de los especialistas frente a este tema. Ambas categorías se respondieron mediante una entrevista realizada a especialistas en el campo de la salud y las preguntas que se realizaron fueron abiertas.

### **Categoría 3. Perspectiva del profesional en salud acerca de los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en parkinson y alzheimer.**

La primera pregunta de esta categoría tiene como variable la importancia del eje intestino cerebro por lo que se formuló la siguiente pregunta: “¿Cuál es la importancia del eje intestino-cerebro en el manejo de pacientes con parkinson y alzheimer?”.

La segunda pregunta tuvo como variable los probióticos en el tratamiento de parkinson y alzheimer por lo que se planteó esta pregunta: “¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?”.

La tercera pregunta tiene como variable la interferencia o sinergismo de los pro-bióticos, por lo que la pregunta que se realizó a estos especialistas fue: “¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?”.

La cuarta pregunta tuvo como variable el conocimiento de los efectos pleio-trópicos por lo que se planteó la siguiente pregunta: “¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleio-trópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?”.

El eje intestino- cerebro es un eje bidireccional de mucha importancia en los últimos años, ya que se ha demostrado que influye en muchas patologías y de unos años a la actualidad se ha estudiado que tiene influencia en enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer por lo que se les pregunto a los especialistas acerca de lo que opinan de este eje en estas enfermedades.

Tabla 24. Punto de vista de los especialistas con respecto al eje intestino- cerebro en pacientes con parkinson y alzheimer.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“...la enfermedad de Parkinson en particular verdad, empieza muchos años antes de que se den los primeros síntomas verdad, del punto de vista clínico, que hay células dopaminérgicas a nivel intestinal, verdad,</i>

	<i>este, y que la macro y micro-biota tiene que ver en todo esto; pero yo creo que, por eso, lo que hay es un entendimiento claro de la importancia de todo esto...”</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“...hay una gran influencia de la flora intestinal en la neuro-bioquímica cerebral, eso está establecido, entonces afecta también a nivel, eh, químico local como a nivel de neurotransmisores cerebrales que en última instancia tienen que ver con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas...”</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“...enfermedades neurodegenerativas, muchas de esas, este, llegan a tener influencia en todo el tubo digestivo, verdad y entonces diay de las primeras cuestiones que van a tener el parkinson y todas estas puede ser de trastornos de motilidad... pero yo sí creo que hay una influencia enormísima de todas estas enfermedades al tubo digestivo...”</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“...cada vez se va viendo más la participación de estas bacterias, digámoslo así y mico-bacterias relacionadas con el origen y con la aparición de este tipo de cosas y con la prevención que es lo que se trata, entonces no solamente previenen y ayudan en el manejo de los problemas neurológicos sino gastrointestinales...”</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“...los últimos estudios han demostrado que hay una relación, verdad, entonces posiblemente a futuro, eh, se esté hablando, de inclusive de las sustancias que producen los microorganismos en el intestino, verdad, la micro-biota intestinal y otras sustancias como acetilcolina y otros neurotransmisores que al parecer tienen una relación con el cerebro, verdad y sobre todo a nivel de enfermedades de Parkinson y Alzheimer”.</i>

Nota: Elaboración propia.

Al hablar de las alteraciones del eje intestino- cerebro se deja en evidencia el pensar de muchos especialistas con respecto a este tema que ha causado gran impacto en los últimos años, lo que conlleva a indagar de qué manera se relaciona este eje bidireccional con muchas enfermedades asociadas al Sistema Nervioso Central y a otras patologías como la obesidad, la diabetes, entre otras.

El Dr. Franz Chaves y el Dr. Luis Rosales ambos neurólogos conocen acerca del tema y de la importancia que tiene en la actualidad en el campo de la neurología, ambos están de acuerdo en que la micro-biota puede llegar a regular muchas funciones en la neuroquímica cerebral por lo que tiene que ver con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, pero a su vez el Dr. Franz Chaves también menciona que este tema se conoce pero que no está implementado en la cultura médica aún.

Por otro lado, el Dr. Manuel Chaves y el Dr. Ever Quirós especialistas en gastroenterología mencionan que las enfermedades neurodegenerativas llegan a tener influencia en el tubo digestivo. El Dr. Manuel Chaves menciona que en enfermedad de Parkinson se tiene trastornos de la motilidad por lo que este eje se enormemente influenciado mientras que el Dr. Ever Quirós menciona que los pro-bióticos y prebióticos podrían ayudar al manejo de enfermedades neurodegenerativas ya que a nivel gastrointestinal si lo hacen pero que aún no se les ha dado la verdadera importancia que se merecen.

Y el Dr. Alexander González especialista en geriatría concuerda con lo mencionado por el Dr. Chaves y el Dr. Rosales con respecto a la regulación que tienen los microorganismos intestinales con los neurotransmisores a nivel de parkinson y alzheimer. Como se puede observar los cinco especialistas entrevistados conocen del tema y todos apoyan la teoría de que existe una relación muy grande entre la micro-biota intestinal y el desarrollo de enfermedades como neurodegenerativas.

Claramente está comprobado que el eje intestino- cerebro tiene gran influencia en el desarrollo distintas enfermedades, este tema ha estado despertando el interés de muchos investigadores en los últimos años y en la actualidad se busca de qué manera se pueden prevenir estas patologías y que otras alternativas de tratamiento se pueden utilizar para minimizar los síntomas o incluso hasta poder evitarlas desde edades muy tempranas.

El descubrimiento del eje intestino- cerebro lleva a los investigadores a buscar tratamientos alternativos, como se mencionó antes, por lo que los pro-bióticos parecen ser muy buena opción para el tratamiento de patologías tan complejas como el parkinson y el alzheimer por lo que en la tabla 25 se sabrá que opinan los expertos de su uso de los mismos en estas enfermedades.

Tabla 25. Opinión de los especialistas con respecto al uso de pro-bióticos en parkinson y alzheimer.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“...que exista un protocolo de tratamiento o que uno diga usted tiene que comer o no comer este tipo de cosas, verdad, en esta forma es algo que todavía no está claramente implementado... es algo relativamente reciente, o sea, este, dos, tres años que empieza la cuestión aquí a incorporarse en la práctica médica”.</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“...parkinson, donde digamos, la fisiología fundamental tiene que ver con la dopamina se sabe que la flora intestinal, produce cerca del 50% de la dopamina que el cerebro necesita, entonces, imagínese usted que, con una flora intestinal mala, por ahí, digamos, podríamos empezar a como se llama, a tener más riesgo de sufrir enfermedades de parkinson”.</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“...dependiendo del paciente, dependiendo de la edad, dependiendo de muchos factores, verdad”.</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“...hay como existe un cerebro intestinal y la participación de los pro-bióticos y prebióticos digamos en el manejo y en el mejoramiento de eso, de los problemas intestinales, lógicamente eso va a repercutir, lo que pasa es que yo no sabría decirle, cual es el mecanismo exacto, como hace para actuar para las enfermedad neurológicas, no le sabría explicar eso pero que tiene que ver, eso sí, perfectamente”.</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“...más adelante hayan estudios de más peso científico y clínico verdad, que demuestren realmente la importancia que tienen los pro-bióticos en la relación con enfermedades neurodegenerativas pero por el momento son muy pocos los estudios a nivel de medicina...”</i>

Nota: Elaboración propia.

El Dr. Chaves menciona que los pro-bióticos llegarán a ser muy importantes en el futuro, pero sigue reafirmando lo contestado en la tabla 24 acerca de que en la práctica médica no está claramente implementado, por otro lado, el Dr. Rosales mencionan que los pro-bióticos influenciarían en la patología de parkinson ya que tiene un poco más de conocimiento actualizado

en cuanto a esa enfermedad, él menciona que cerca del 50% de la dopamina se encuentra en la flora intestinal y el mantener una flora intestinal sana podría prevenir la aparición de estas enfermedades.

Mientras que el Dr. Manuel Chaves menciona que la utilización de pro-bióticos en estas enfermedades depende de muchos factores del paciente y el Dr. Quirós desconoce del mecanismo de estos en cuanto a su utilización en enfermedades neurodegenerativas, pero cree que estos sí podrían beneficiar a los pacientes.

Por otro lado, el Dr. González cree que la utilización de estos, son la medicina del futuro, pero reconoce que aún faltan muchos más estudios como para poder utilizarlos como una terapia en enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer y que a nivel nacional han sido muy pocos los congresos que han comenzado a introducir este tema y que es de desconocimiento por muchos de sus colegas.

Todos los especialistas están de acuerdo en que existe una relación importante de su utilización con la mejora de la micro-biota intestinal y muchas afecciones de la misma pero aún es de desconocimiento en su gremio el impacto que tendrían estos en las enfermedades neurodegenerativas y al existir tan pocos estudios no se arriesgarían a mandarlos como tratamiento, pero sí para mejorar muchos síntomas.

La micro-biota intestinal se puede modular a través de la administración de pro-bióticos y esto ha tenido excelentes resultados según lo discutido en las tablas 21,22 y 23. Lo que estos especialistas opinan al respecto del uso de pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas les despierta gran interés y lo apoyarían con mayores estudios ya que creen firmemente que la micro-biota en los últimos años se ha relacionado con muchas más enfermedades.

Al apoyar el que los pro-bióticos se puedan utilizar en parkinson y alzheimer siempre y cuando se demuestren con mayor cantidad de estudios, nace la gran interrogante de saber si estos en combinación con el tratamiento tradicional de estas enfermedades pueda tener sinergismo o interferencia con estos medicamentos, por lo que los especialistas dieron su opinión en el tabla 26.

Tabla 26. Información brindada por los especialistas acerca de la interferencia o sinergismo de los pro-bióticos.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“Yo creo que podrían ser sinérgicos... yo creo que todo esto de los pro-bióticos y todo no interfieren, ni, por supuesto que negativamente en la enfermedad, ni tampoco interfieren con la medicación”.</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“También puede ser sinérgicos, le puede dar beneficios al paciente, sin que yo se lo puedo decir así, sin tener la información o los estudios que demuestren la efectividad, pero, los pro-bióticos se sabe que son saludables para una adecuada flora intestinal y la prevención de muchas enfermedades”.</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“... la gran ventaja de los probióticos es que casi no tienen efectos secundarios, entonces usted tiene como cierta libertad en darlos, aunque el beneficio no sea medicina basada en evidencia... los pro-bióticos te van a ayudar, inclusive hasta en la diarrea es controversial...”.</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“Yo diría que son sinérgicos, que más bien podría ayudar, yo eso lo, perfectamente, le pongo la firma, sí, sí, sí, sí”.</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“Sí, claro que sí, porque en teoría los pro-bióticos van a abducir a sustancias que se van a absorber por vía sanguínea y por intestino posiblemente a la circulación entero-hepática y posiblemente lleguen a cerebro y que traspasen la barrera hemato-encefálica pero bueno, hay estudios que tienen que demostrar eso...”.</i>

Nota: Elaboración propia.

El Dr. Chaves piensa que el uso de pro-bióticos junto con el tratamiento tradicional de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer podría tener un efecto sinérgico, ya que piensa que los pro-bióticos no afectarían ni a la misma enfermedad ni a la medicación. El Dr. Rosales también apoya que estos no afectarían la medicación ya que opina que estos ayudan a la micro-biota intestinal y que previenen enfermedades.

Por otro lado, el Dr. Manuel Chaves opina que una de las mayores ventajas de los pro-bióticos es que estos casi no poseen efectos secundarios pero que aún faltan estudios para poder

establecer a un 100% que le van a servir a específicamente a una enfermedad, mientras tanto el Dr. Quirós apoya la afirmación de los Drs. Chaves y Rosales.

El Dr. González también piensa que estos podrían tener un efecto sinérgico y que pueden ayudar a sustancias que se absorben por vía sanguínea y por circulación entero-hepática hasta llegar a atravesar la barrera hemato-encefálica, pero al igual que lo que opina el gastroenterólogo Manuel Chaves piensa que faltan más estudios que apoyen esta teoría.

Todos los especialistas están de acuerdo es que los pro-bióticos se podrían utilizar en conjunto con la medicación normal de este tipo de pacientes, pero recalcan en que debería existir más información acerca de este tema porque como lo mencionó el Dr. González en el campo de la medicina se debería tratar la causa y no los síntomas y esto tiene sentido porque al tratar la causa se podría utilizar una medicación más completa que beneficie al paciente incluso antes de que se diagnostique la enfermedad.

Los pro-bióticos por sus múltiples beneficios se podría llegar a creer que estos poseen efectos sinérgicos con la medicación habitual de los pacientes con parkinson y alzheimer, además de tener más beneficios aparte de los ya conocidos se puede llegar a pensar que estos aparte de potenciar el efecto de los tratamientos tradicionales, podrían regular síntomas gastrointestinales y síntomas neurológicos al mismo tiempo.

Los efectos pleio-trópicos que poseen los pro-bióticos a nivel de muchas enfermedades y los estudios que han demostrado tener un efecto en enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer tendría que ser de conocimiento público tanto a nivel de profesionales en el campo de la salud como los cuidadores de este tipo de pacientes para mejorar la calidad de vida de las personas con este padecimiento por lo que en la tabla 27 se indago acerca que pensaban los especialistas en darse a conocer de estos beneficios.

Tabla 27. Punto de vista de los especialistas acerca del conocimiento de los efectos pleio-trópicos.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“Yo creo que sí, todos tenemos que ir aprendiendo, o sea no hay duda de que es un campo que hay que tomarlo en cuenta y que hay que investigarlo”.</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“Estoy de acuerdo que sí, porque imagínese que usted, usted, por ejemplo, se sabe que, bueno, los pacientes con parkinson por ejemplo, tiene mucha constipación, de hecho el parkinson cuando inicia, inicia, digamos, en el tracto digestivo, usted da pro-bióticos y empiezan a mejorar la constipación”.</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“...creo que van a tener un papel preponderante en la medicina y que los pro-bióticos pueden llegar a ser, eh, importantísimos para el manejo de las enfermedades...”.</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“Sí deberían de saberlo, deberían de estar muy bien informados, los que ven adultos mayores, por ejemplo, un tipo geriatría y los neurólogos que ya ven ya patología propiamente que tiene que ver con eso y en sí nosotros”.</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“...los probióticos es un tema que todavía a nivel medico se desconoce, menos los cuidadores... yo ya venía estudiando con respecto a la alimentación y a los alimentos fermentados y esos alimentos que se requieren para alimentar los pro-bióticos de nuestro intestino verdad, pero realmente compañeros geriatras en este momento y en este país, desconocen realmente de ese tema”.</i>

Nota: Elaboración Propia.

Los cuidadores tanto de pacientes con enfermedad de Parkinson y con enfermedad de Alzheimer tiene un papel sumamente importante en la vida de estos, ya sea en la adherencia del tratamiento en estos pacientes hasta facilitarles muchas cosas de la vida cotidiana a estos pacientes por lo que es de suma importancia que ellos conozcan acerca de los efectos pleio-trópicos que los pro-bióticos podrían tener en la salud de estas personas.

El neurólogo Chaves apoya el que todos los cuidadores y profesionales en el campo de la salud deberían conocer acerca de este tema y que se tiene que seguir investigando, por otro lado, el Dr. Rosales menciona que el conocer de los pro-bióticos y sus efectos mejorarían muchos síntomas como la constipación que es un síntomas iniciales en pacientes con enfermedad de Parkinson mencionados también en esta investigación por el autor Fang en su publicación en el año 2019.

El gastroenterólogo Chaves menciona que los pro-bióticos van a tener un papel preponderante pero que aún no se ha llegado a establecer con medicina basada en evidencia que estos puedan ayudar a estos pacientes, efectivamente no está equivocado debido a que aún faltan muchos estudios que demuestren por completo todos los beneficios que estos podrían traer pero los estudios existentes demuestran que podrían ayudar a pacientes con parkinson y alzheimer y por lo tanto sería de importancia que tanto los cuidadores como los profesionales en salud estuvieran actualizados con la información existente.

Mientras tanto, el Dr. Quirós al igual que el Dr. Franz Chaves y el Dr. Luis Rosales opina que tanto profesionales en el campo de la salud como los cuidadores deberían conocer de los beneficios que estos podrían traer para mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

El Dr. González se considera uno de los profesionales en querer seguir investigando acerca de este tema, pero reconoce que muchos de sus colegas en este país lo desconocen totalmente y que los cuidadores lo desconocen aún más. Por lo todos los especialistas entrevistados reconocen que efectivamente es un tema que se debe dar a conocer a la población en el campo de la salud y a los cuidadores.

#### **Categoría 4. Beneficios de los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos en parkinson y alzheimer**

La primera pregunta de esta categoría tiene como variable los beneficios de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* por lo que se formuló la siguiente pregunta: “¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?”.

La segunda pregunta tuvo como variable el esquema terapéutico por lo que se planteó esta pregunta: “¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los pro-bióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?”.

La tercera pregunta tiene como variable los pro-bióticos como primera línea por lo que se realizó la siguiente pregunta: “¿Considera usted que los pro-bióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?”.

Se quiso conocer acerca de la opinión de los especialistas en cuanto a los beneficios que se poseen las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* ya que según los estudios demostrados en la primer categoría de análisis son de las cepas más utilizadas en este tipo de enfermedades y que han demostrado excelentes resultados en cuanto a la mejora de muchos síntomas tanto gastrointestinales como la mejora a nivel cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

Tabla 28. Opinión de los especialistas acerca de los beneficios de las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“No, lo que yo creo, es que falta todavía, que faltan estudios o sea que no existe suficiente, de nuevo para decirte, eh, los estudios son contundentes o que te dijeran esto no va por acá...”</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“... no tengo conocimiento, pero si le puedo decir que si uno tiene una flora intestinal anormal lo que se conoce como una disbiosis, este, por las razones que sean, por una alimentación no apropiada o porque ha tenido tratamientos prolongados con antibióticos y ha barrido la flora intestinal, esto puede alterar la mecánica neuroquímica intestinal, poniendo al paciente más riesgo de sufrir, digamos, la enfermedad de parkinson que es la que más relacionada con esto”</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“... yo diría que uno no se puede animar, ni con una cepa ni la otra, se están haciendo apenas intentos para buscar, ya se sabe que hay una relación, estamos de acuerdo, pero que en este momento diga, este el</i>

	<i>Lactobacillus</i> o el otro sirve para esto y sirve para el otro, a mí me parece que todavía hace va a ayudar...”
Dr. Ever Quirós Mora	“ <i>Saccharomyces boulardii</i> y esas que usted mencionó, <i>Saccharomyces</i> nosotros, esas cepas las usamos mucho sobre todo cuando se emplean antibióticos a nivel intestinal porque son derivados de hongos, son mico, verdad...”.
Dr. Alexander González Rivera	“Bueno <i>Lactobacillus</i> en parkinson exactamente desconozco, eh y realmente los estudios, digamos, no he leído ningún estudio todavía, sí sé que hay estudios, pero no los he leído, no le puedo decir que tan importantes son...”.

Nota: Elaboración propia.

Las cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han sido las más utilizadas y las que más beneficios han demostrado en los estudios que se han realizado acerca del uso de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas, por lo que se deseó conocer si los profesionales en el área de neurología, gastroenterología y geriatría conocían acerca de otras o de los mismos beneficios que tienen estas en enfermedades neurodegenerativas.

El Dr. Chaves menciona que por su parte no conocía de otras cepas con efectos similares, pero recalca que aún faltan más estudios, mientras que el Dr. Rosales tampoco tiene conocimiento de este tipo de cepas pero hace énfasis que al tener una disbiosis podría incurrir en una alteración de la micro-biota intestinal lo que podría aumentar el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson por lo que se pensaría que aunque no se conoce de cepas específicas el utilizar los pro-bióticos tendría muy buenos resultados.

El Dr. Manuel Chaves, gastroenterólogo, menciona que al ser un tema tan extenso y de poco conocimiento por muchos profesionales en el campo de la salud por lo que él no se animaría a decir que *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* pueden tratar el parkinson y el alzheimer específicamente y al igual que el Dr. Franz Chaves mencionan que debería existir más estudios para poder afirmar esta teoría.

Mientras que el Dr. Quirós recalca que una de las cepas que podría funcionar es la *Saccharomyces boulardii* ya que en la práctica clínica es de las que más se utiliza en cuanto al

empleo de antibióticos, por lo que él considera que podría llegar a funcionar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.

Por último, el Dr. González al igual que el Dr. Franz Chaves y el Dr. Rosales desconocen acerca de estas cepas en específico para parkinson y alzheimer. Por lo que existe gran desconocimiento por parte de los especialistas con respecto a los resultados de los estudios que se han publicado en los últimos 3 años aproximadamente donde comprueban la efectividad que poseen estas cepas en pacientes con parkinson y alzheimer y en estudios con modelos animales.

El conocer acerca de cepas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en tratamientos para la enfermedad de Parkinson y Alzheimer se llegaría a pensar que cuando exista más evidencia, en la creación de un esquema terapéutico en donde se muestren las dosis, cepas, en qué etapa de la enfermedad darlas, con que otros medicamentos o alimentos se podrían potenciar con el único fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 29. Información obtenida de los especialistas acerca la formulación de un esquema terapéutico.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“... por supuesto que lo apoyaría, pero cuando exista evidencia más contundente... es el médico de atención primaria, el pediatra, el médico general, el internista”.</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“Sí claro, bueno, en particularmente a neurólogos, psiquiatras también verdad, nutricionistas o nutriólogos, verdad, médicos de familia porque son los que al final terminan viendo regularmente a esos pacientes e incluir también a cuidados paliativos... y no hay que dejar los probióticos en ninguna de las fases, ni en las fases pre-sintomáticas hasta las fases avanzadas”.</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“...sí sé que van a servir, pero lo que hace falta es todavía, es descubrir más cuál es la bacteria que beneficia y cual no y cual sí...”</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“... a geriatras y a todos los internistas, sobre todo, verdad, neurólogos ni hablar... pero los que vemos los pacientes inicialmente somos los de medicina interna y los geriatras especialmente, verdad, que nosotros</i>

	<i>primordialmente debemos estar más informados que cualquiera que las otras especialidades, así es”.</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“...si es un medicamento que demuestra científicamente que puede prevenir una enfermedad, obviamente tiene que ir dirigida a todo el personal médico, médico general, médico especialista, verdad, sobre todo más a médico general que es atención primaria para prevención...”</i>

Nota: Elaboración propia.

Actualmente en Costa Rica no existe un esquema terapéutico o un protocolo acerca del uso de los pro-bióticos en enfermedad de Parkinson y Alzheimer debido a los escasos estudios que se han realizado, pero no se descarta la idea de que, en un futuro no muy lejano, cuando este tema se haya consolidado en la patología de muchas enfermedades, exista uno para cada una de ellas donde los pro-bióticos van a tener un papel sumamente importante en la prevención y la mejora de los síntomas de estas.

El Dr. Franz Chaves menciona que el apoyaría la creación de un esquema terapéutico siempre y cuando exista evidencia contundente y que debería ir dirigido especialmente al médico de atención primaria, en neurólogos y geriatras los pacientes que se tratan tienen un estadio avanzado de la enfermedad por lo que el médico de atención primaria, pediatras, internistas y médicos generales sería el grupo de profesionales más idóneos para la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, el Dr. Luis Rosales menciona que el también estaría de acuerdo en que se cree un esquema terapéutico y que debería ir dirigido a neurólogos, psiquiatras, nutricionistas, personal de cuidados paliativos y que es de suma importancia que este esquema no solo mencione la utilización de los pro-bióticos en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas sino también hasta en los estadios avanzados de las mismas.

Mientras que el Dr. Manuel Chaves piensa al igual que el Dr. Franz Chaves que aún faltan muchos más estudios que establezcan cuales son las cepas que se deban utilizar como para realizar un esquema terapéutico. El Dr. Quirós también apoyaría que se formule un esquema terapéutico y que debe ir dirigido a geriatras, internistas, neurólogos, pero hace énfasis en que de todos estos profesionales a los que más debería ir dirigido es los internistas que comienzan a ver a los pacientes en estadios tempranos.

El Dr. González menciona que si con la suficiente evidencia demuestra ser un medicamento para prevenir este tipo de enfermedades lo apoyaría y que debería ir dirigido al médico general y médico especialista pero mayormente a un médico general debido a que ellos ven al paciente en la prevención de enfermedades.

Todos los especialistas están de acuerdo en que si llegara a existir bastante evidencia sobre este tema debería ir dirigido al médico de atención primaria antes que al neurólogo o algún otro especialistas porque al ser la persona que tiene el primer contacto con el paciente podría conferirles muchos beneficios a estos y así prevenir la aparición no solo de enfermedades neurodegenerativas si no de muchas enfermedades más.

Al pensar en la creación de un esquema terapéutico con más evidencia de la existente se le pregunto a los especialistas de la utilización de los pro-bióticos como primera línea en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer ya que no se está muy clara la fisiopatología de estas enfermedades, pero sí está claro que existe una disbiosis a nivel intestinal por lo que el compensar esta disregulación les conferiría beneficios a los pacientes en etapas iniciales.

Tabla 30. Punto de vista de los expertos en relación con los pro-bióticos como tratamiento de primera línea.

Especialista	Respuesta
Dr. Franz Chaves Sell	<i>“...si nosotros pensamos que podemos ayudar en la prevención de estas enfermedades con cosas a veces tan simples, eh, tan accesibles a todo el mundo, verdad, este, eh, diay sería maravilloso y por supuesto que es un campo en el que yo creo y creo que hay que estimularlo, pero lo que se abre a futuro, es probablemente una combinación de un montón cosas”.</i>
Dr. Luis Rosales Bravo	<i>“Por supuesto que sí, por ahí va el asunto, como le digo si podemos detectar el parkinson cuando esta alterada la flora intestinal en la parte esta, pre-motora, ahí empezarlos a usar o desde antes...”.</i>
Dr. Manuel Chaves Cervantes	<i>“Eso sí, eso es lo que estoy diciendo desde hace rato”.</i>
Dr. Ever Quirós Mora	<i>“Yo pienso que sí, va a llegar el momento en que el manejo de este tipo de enfermedades va a ser como de primera línea en el tratamiento, no</i>

	<i>solo el tratamiento que llega a suprimir las molestias que el paciente tiene con el parkinson...”.</i>
Dr. Alexander González Rivera	<i>“Sí claro, yo estoy convencido de que, eh, de que la medicina va a girar hacia eso, verdad, hay una relación muy grande, eh, entre el ser humano, la naturaleza...”.</i>

Nota: Elaboración propia.

El Dr. Franz Chaves menciona que lo más probable es que los pro-bióticos se lleguen a convertir en unos años y con más estudios en tratamientos de primera línea, combinados con otros medicamentos y de otras terapias para la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, el Dr. Rosales al igual que el Dr. Chaves piensa que podrían comenzar a utilizarse como primera línea, ya que enfermedades como parkinson es posible detectar que la micro-biota intestinal está alterada y sería excelente comenzarlos a usar en la etapa pre-motora.

El Dr. Manuel Chaves afirma que esto sería posible siempre y cuando haya más estudios basados en evidencia, el Dr. Quirós está de acuerdo con los profesionales mencionados anteriormente y menciona que el uso de pro-bióticos y prebióticos al mejorar las patologías gastrointestinales también podría llegar a tener un fuerte impacto en las enfermedades neurodegenerativas.

Mientras el Dr. González menciona que la medicina va a girar hacia este tema y que la micro-biota tiene una relación íntima con el entorno que nos rodea por lo que se pensaría que al controlar y mejorar la micro-biota se podrían prevenir un sin número de enfermedades siempre y cuando la ciencia lo demuestre.

Todos los entrevistados creen firmemente que el tema del eje intestino-cerebro y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas se podrían prevenir al controlar la micro-biota intestinal, pero todos concuerdan que la falta de estudios es una limitante en la actualidad por lo que el uso de pro-bióticos podría ser utilizados como tratamiento de primera línea en la profilaxis no solo de parkinson y alzheimer si no en la profilaxis de muchas enfermedades más.

Hasta el día de hoy son muy pocos los estudios que demuestran la efectividad de estos, pero no se desprecia la importancia que tienen en el descubrimiento de nuevas terapias unitarias o

terapias combinadas para mejorar la calidad de vida de muchos pacientes y sobre todo prevenir la aparición de estas enfermedades.

Desarrollar un esquema terapéutico basado en los efectos pleio-trópicos y beneficios de los pro-bióticos en cada una de las enfermedades neurodegenerativas como una opción terapéutica para el profesional en farmacia es el tercer objetivo de esta investigación, por lo cual se va a proponer los pasos que debería de seguir el esquema con los estudios y artículos analizados en este capítulo y con la opinión de los especialistas para adaptarlo al profesional en farmacia de comunidad y hospitalaria.

Actualmente en Costa Rica y en el mundo no existe un esquema terapéutico ni un protocolo acerca de este tema ya que es relativamente nuevo y falta mucha más evidencia que apoye la eficacia que los pro-bióticos poseen para ser utilizados como tratamientos de primera línea o tratamiento adyuvante de las enfermedades neurodegenerativas, hasta ahorita se están realizando las primera investigaciones acerca de este fenómeno y muchos tratamientos para el alzheimer se han probado en ratas transgénicas como lo mencionaron los autores Bonfili, Cekarini, Gogoi, Berardi, Scarpona, Angeletti, Rossi, Eleuteri en la tabla 22.

En la enfermedad de Parkinson se han realizado estudios en pacientes con esta patología de manera in vitro como lo mencionan los autores Magistrelli, Amoruso, Mogna, Graziano, Cantello, Pane y Comi en el año 2019, en la tabla 21, pero aún no se han encontrado estudios tanto en pacientes con parkinson como con alzheimer a los que se les haya realizado estudios de manera in vivo.

Los pro-bióticos en este esquema irán dirigidos a personas con historial de familiares con enfermedad de Parkinson o Alzheimer desde las primeras etapas de la vida hasta la adultez, se evaluará si los pacientes poseen cambios fisiológicos como un embarazo, hipertensión arterial, insuficiencia renal, diabetes, entre otros, de ser así, se evaluará el tipo de mezcla pro-bióticas para este paciente.

El crear una propuesta de esquema terapéutico representa una ventaja a nivel de salud pública y privada ya que será una nueva opción terapéutica en este tipo de pacientes, los cuales mejoraran funciones cognitivas, motoras de manera profiláctica, evitando así el progreso rápido de

la enfermedad, como se conoce la disbiosis que ocurre a nivel de la micro-biota de intestinal es uno de los primeros marcadores de este tipo de enfermedades.

Cabe de destacar que las formulaciones de estas mezclas pro-bióticas deben ser adaptadas a los distintos pacientes desde soluciones para niños, adultos mayores o personas con alguna discapacidad física, hasta comprimidos para los adultos con la misma eficacia y seguridad que las empresas que lo quieran formular, aseguren acerca de sus productos.

### **Categoría 5 y 6. Esquema y Opción Terapéutica**

#### **Propuesta de esquema para Médicos y Farmacéuticos**

El primer paso de esta propuesta de esquema según el criterio de los especialistas entrevistados es capacitar a los médicos de atención primaria, enfermeros, nutriólogos, pediatras, internistas y farmacéuticos que estén en contacto con este tipo de pacientes, acerca de los beneficios profilácticos que poseen los pro-bióticos, ya sea en charlas, congresos, entre otros.

El segundo paso sería que las entidades de salud pública informen a la población acerca de los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos a nivel general y en especial sobre las enfermedades neurodegenerativas, ya sea mediante info-gramas, presentaciones, folletos, redes sociales de manera que lleguen a personas que estén en contacto con este tipo de pacientes, tomando en cuenta de los estudios que se han realizado en los últimos años.

Una vez que el personal en salud y la población estén informados acerca de los beneficios que presentan el uso de pro-bióticos se procederá a realizar el esquema en donde se contemplarán distintos aspectos como: historial familiar, cepas pro-bióticas, dosis, duración del tratamiento, recomendaciones acerca de lo que se debe evitar y posibles efectos secundarios, según los estudios encontrados en la tabla 21 y 22 y según lo mencionado por el Dr. Manuel Chaves que hace mención acerca de la dosis que se debe administrar de los pro-bióticos depende de cada paciente y de las condiciones que esté presente.

#### **Médicos**

El tercer paso es identificar a los pacientes con un historial familiar con enfermedad de Parkinson o Alzheimer, desde edades tempranas los especialistas como pediatras y médicos generales deben comenzar a aplicar el esquema terapéutico, a niños, adultos jóvenes o adultos que

no hayan presentado ningún síntoma o signo de enfermedades neurodegenerativas, si el paciente ya tiene un estadio de la enfermedad avanzada se proseguirá a administrar pro-bióticos en combinación con el tratamiento tradicional, según lo mencionado por el Dr. Rosales en la entrevista.

El cuarto paso de esta propuesta de esquema terapéutico será distribuir la combinación de las cepas según sea la enfermedad, dividirlo en cepas pro-bióticas para parkinson y cepas pro-bióticas para alzheimer como lo demuestran los estudios en las tablas 21 y 22 respectivamente, una vez establecidas las combinaciones probióticas se comenzarán a administrar, según dosis y condiciones del paciente, cabe mencionar que aún no existen cepas específicas para cada enfermedad por lo que al igual que los especialistas opinan, todavía faltan muchos más estudios para poder determinarlas como tal para estas enfermedades.

La primera población que abarca esta propuesta de esquema terapéutico, será la población infantil, como lo mencionó el especialista Franz Chaves, si el niño tiene algún familiar con alguna de estas enfermedades neurodegenerativas se administrará una combinación de cepas pro-bióticas, en dosis ajustadas a la edad y al peso del niño, durante un lapso de tiempo determinado por los estudios y por lo que crea recomendable el médico, este tratamiento se seguirá administrando durante toda la pubertad y pasará al médico de atención primaria que será el encargado de ajustar la dosis o de cambiar la combinación de cepas hasta llegar a la edad adulta.

El quinto paso de este esquema es la realización de monitorizaciones de la flora intestinal para ver si hay cambios durante toda la vida del paciente, en caso de que el paciente posea algún afección gastrointestinal o infección que requiera el uso de otros medicamentos y antibióticos se administrarán cepas pro-bióticas a las que no afecten este tipo de medicamentos como lo es el *Saccharomyces boulardii* como lo menciono el Dr. Ever Quirós que cree que al igual que las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría presentar muy buenos resultados en el manejo de estas enfermedades.

### **Farmacéuticos**

El sexto paso de esta propuesta de esquema terapéutico irá dirigido a los farmacéuticos de comunidad y hospitalaria por lo que se seguirá una serie de pasos para asegurar la adherencia y la eficacia del tratamiento.

Tabla 31. Pasos que los farmacéuticos deben de seguir con la implementación del esquema terapéutico

I	Preguntar al paciente acerca de su historial familiar con respecto a enfermedades neurodegenerativas
II	Corroborar las dosis que el médico prescribió, que concuerden con la edad y el peso de la persona
III	Indicarle al paciente la manera correcta de administrarlo, informarle de algún posible efecto secundario, de los alimentos o medicamentos con los que se puede administrar
IV	En los pacientes con alto riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas llevar un control digital de cómo ha respondido el paciente al tratamiento.

Nota: Elaboración propia.

Como se mencionó antes, el país no cuenta con este tipo de esquemas y a nivel mundial tampoco existe algo que respalde la evidencia que los estudios y artículos en los últimos años han demostrado acerca de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas, los especialistas concuerdan en que aún falta mucho que descubrir para ser implementados como esquema obligatorio de tratamiento, pero no descartan la posibilidad de que el futuro se gire en torno a estos fármacos.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Para finalizar este trabajo de investigación se van a presentar las conclusiones y recomendaciones obtenidas a lo largo de esta investigación, los datos de mayor relevancia en el análisis de los resultados de cada objetivo específico descritos en capítulos anteriores.

### **Conclusiones**

Debido a los buenos resultados que han demostrado los estudios, los pro-bióticos mejoran la constipación, dolor abdominal e inflamación o hinchazón que son considerados como síntomas iniciales asociados a la enfermedad de Parkinson por lo que se podría determinar que el uso de este tipo de fármacos sería altamente eficaz en la profilaxis de esta patología.

A su vez, los pro-bióticos también han demostrado disminuir la proteína  $\beta$  amiloide de manera in vitro, proteína que está relacionada con la enfermedad de Alzheimer por lo que se puede decir que este tipo de medicamentos tiene la capacidad de mejorar la función cognitiva en pacientes con esta enfermedad.

Otro de los efectos beneficiosos que poseen los pro-bióticos es que son capaces de disminuir las citoquinas inflamatorias y aumentar las citoquinas antiinflamatorias tanto en enfermedad de Parkinson como en enfermedad de Alzheimer, ya que se cree que la neuro-inflamación y el estrés oxidativo están asociados a estas patologías por lo que se estos fármacos son capaces de mejorar la función cognitiva y emocional en estos pacientes.

La micro-biota intestinal posee un papel sumamente importante en la neuroquímica cerebral, ya que se cree que la micro-biota es capaz de producir neurotransmisores como dopamina, serotonina, entre otros, por lo que se deduce que muchas de las patologías tienen origen en el sistema nervioso entérico y alteran el eje bidireccional conocido como “eje intestino- cerebro”.

Los pro-bióticos al poseer tantos beneficios para el tratamiento profiláctico y no profiláctico podría poseer un efecto sinérgico al administrarse con el tratamiento tradicional del parkinson y del alzheimer en pacientes con estadio avanzado de la enfermedad, por lo que se puede mencionar que estos además de no interferir, ni agravar la enfermedad podrían mejorar otros síntomas relacionados a estas patologías.

Además, se piensa que, en un futuro no muy lejano, a los pro-bióticos como tratamiento de primera línea en enfermedades neurodegenerativas ya que se ha demostrado que la disbiosis

intestinal tiene gran influencia en el desarrollo de este tipo de enfermedades por lo que el tratar a la micro-biota intestinal desde edades tempranas disminuiría el riesgo de padecer estas patologías.

Por otro lado, la creación de un esquema terapéutico disponible para pacientes con alto riesgo de sufrir enfermedades neurodegenerativas representaría una ventaja enorme, al ser una opción terapéutica para este tipo de pacientes ya que se podría retrasar el progreso de estas enfermedades al ser tratadas desde las primeras etapas de la vida.

Como demostraron distintos estudios en enfermedad de parkinson y alzheimer, la mezcla de cepas pro-bióticas tiene mejores resultados en estas enfermedades, por lo que se puede pensar que una mezcla de distintas cepas pro-bióticas posee más beneficios y mejores resultados para este tipo de enfermedades que el solo administrar una la cual tiene alta posibilidad de no funcionar al menos en estas patologías.

Un trabajo en conjunto por parte de los profesionales en el campo de la salud para mejorar la calidad de vida de estos pacientes mejoraría la eficacia y adherencia al tratamiento, convirtiéndolo así en un tratamiento profiláctico altamente exitoso.

En la actualidad aún faltan más investigaciones y más información acerca de este tema que es tan importante para el campo de la medicina y la farmacia, por lo que, al ser un tema relativamente nuevo, hay mucho vacío de conocimiento en profesionales y estudiantes en el campo de la salud.

En cuanto a los efectos pleiotrópicos de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer, los estudios existentes han demostrado tener excelentes resultados y mediante su utilización en la profilaxis de síntomas como la constipación en parkinson y la reducción de proteína  $\beta$  amiloide en alzheimer son buenos indicios para la prevención de las mismas ya que en los últimos años se ha demostrado que la tasa de natalidad ha ido en disminución y la de mortalidad en aumento por lo que la aparición de estas enfermedades suele ser muy común por lo que la medicina busca otras opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida de todos los pacientes.

### **Recomendaciones**

A los estudiantes de las ciencias de la salud se les insta a dirigir sus investigaciones a otras opciones de tratamiento profiláctico para tratar los primeros síntomas asociados a la enfermedad

de Parkinson con el fin de tener un amplio rango terapéutico que ayude a este tipo de pacientes desde las primeras etapas.

Se les invita a los profesionales en los distintos campos de la salud realizar futuras investigaciones en modelos in vivo para corroborar lo obtenido de los estudios que han realizado en modelos in vitro y así tener dos puntos de comparación con sus resultados, para así abrir las puertas a más investigaciones en esta área.

Por otro lado, a los pediatras, médicos de atención primaria e internistas se les invita a informarse acerca de los beneficios que poseen los pro-bióticos para un manejo profiláctico exitoso en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas, ya que son estos especialistas los que ven a los pacientes en etapas iniciales.

A los especialistas se les insta informarse e investigar más acerca de este tema para emitir criterios de diagnóstico más completos y acertados en relación con la enfermedad de Parkinson y a la enfermedad de Alzheimer.

A los neurólogos y a los geriatras se les invita a tomar en cuenta el beneficio que una terapia dual representaría para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

También, a los profesionales en el campo de la salud se les incita a orientar futuras investigaciones acerca de la causa de las alteraciones en la micro-biota intestinal y que otros tratamientos podrían beneficiar y restaurar a la misma para prevenir muchas patologías.

Se les invita a las entidades en el campo de la salud trabajar en la creación de guías o protocolos con información actualizada acerca de los beneficios de los pro-bióticos en enfermedad de parkinson y alzheimer con el fin de informar a la población en general ya que al ser enfermedades tan desgastantes tanto para el paciente como para sus cuidadores facilitaría la comprensión de esta en muchos aspectos.

Las casas farmacéuticas deberían dirigir sus investigaciones a otros tipos de cepas pro-bióticas con los mismos o efectos mejorados de lo demostrado por los estudios en la actualidad para este tipo de enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, a los colegios profesionales involucrados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas se les insta establecer un comité que vele por la salud de estos pacientes y por la salud de las personas con una elevada posibilidad de desarrollar estas patologías.

Por último, se le invita a la Universidad Internacional de las Américas dirigir más investigaciones acerca de las alteraciones de la micro-biota intestinal y su relación con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y otras patologías, con el fin de publicar artículos científicos acerca de este tema, que llegue a los especialistas, médicos de atención primaria y farmacéuticos del territorio nacional.

## REFERENCIAS

- ADI, A. D. (2015). World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trend . Alzheimer´s Disease International the global voice on dementia. London: ADI.
- Abellán, I., González,G., Sáenz,M. (2017). Tratamiento farmacológico y no farmacológico específico de la enfermedad de Alzheimer. *Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer*, 1-172.
- Albert,M.J., Martínez,R., Gutiérrez,A., Hakim,D., Pérez,G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Farmacia*, 508-518.
- Alcántara.R., Hernández, A. (2018). Complejos moleculares de la señalización adrenérgica. *Gaceta Médica de México*, 223-235.
- Alcaraz, P., Piraino,P., Espínola,S. (2017). Prebióticos y Probióticos para la prevención de enfermedades alérgicas. *Tendencias en Medicina*, 47-54.
- Alfaro, A,M. (2017). Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en pacientes adultos que poseen factores de riesgo cardiovascular. (Tesis Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Agahi, A., Ali Hamidi, G., Daneshvar, R., Hamdieh,M., Soheili, M., Alinaghypour, A., Esmaeili Taba S.M., Salami, M. (2018). Does Severity of Alzheimer´s Disease Contribute to Its Responsiveness to Modifying Gut Microbiota? A Double Blind Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*, 1-9.
- Aguilar,M y Díaz,D. (2017). Comprobación de la existencia de probióticos en fermentaciones caseras, sus potenciales beneficios y posibles contaminantes. (Tesis Licenciatura). Universidad Iberoamérica, Costa Rica.
- Ahmadipour, S., Baharvand, P., Rahmani, P., Hasanvand, A., & Mohsenzadeh, A. (2019). Effect of Synbiotic on the Treatment of Jaunice in Full Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, 453-459.
- Alarcón, P., González, M., & Castro, É. (2016). Rol de la microbiota gastrintetsinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista Médica De Chile*, 910-916.

- Allegrì,R.F., Arizaga,R.L., Bavec,C., Colli,L., Demey,I., Fernández,M.C., Frontera,S., Garau,M.L., Giménez,J.J., Golimstok,A., Kremer, J., Labos,E., Mangone,C.A., Ollari,J.A., Rojas,G., Salmini,O., Ure,J.A., Zuin,D. (2010). Enfermedad de Alzheimer. *Sociedad Neurológica Argentina, Filial de la Federación Mundial de Neurología*, 1-37.
- Almaguer,L.E., Martínez,W., Guach,D. (2017). Implicaciones de la microbiota intestinal en la etiología y terapéutica de la enfermedad de Parkinson. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*,48-57.
- Álvarez, G., Guarner,F., Requena,T., Marcos,A. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 11-15.
- Álvarez,G., Pérez,J., Tolín,M., Sánchez,C. (2017) Recomendaciones para el empleo de probióticos en la diarrea en la infancia. *Acta Pediátrica Española*, 56-60.
- Andreo,P., García,N., Sánchez,E.P. (2017). La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota- intestino-cerebro. *Revista Discapacidad Clínica Neurociencias*, 52-58.
- Angelucci,F., Cechova,K., Amlerova,J., Hort,J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 1-10.
- Ariza, L., Guerrero, J., Ortíz, P., & Moreno, C. (2016). Caracterización de pacientes con enfermedad de Parkinson en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá, Colombia. *Acta Nuerológica Colombiana*, 203-208.
- Athari Nik Azm,S., Djazayeri, A., Safa, M., Azami, K., Ahmadvand, B., Sabbaghziarani, F., Sharifzadeh, M., Vafa,M. (2018). Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in  $\beta$ - amyloid (1-42) injected rats. *NRC Research Press*, 718-726.
- Ávila, H., Pérez,I. (2017). Dopamina para principiantes. *Archivo de Neurociencia*, 55-57.
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 459-509.
- Ballesteros, M., González,E. (2018). Papel de los prebióticos y los probióticos en la funcionalidad de la microbiota del paciente con nutrición enteral. *Nutrición Hospitalaria*, 18-26.

- Barrera, A., Lopera, F. (2016). Inmunoterapia beta- amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer? *Revista Colombia Médica*, 203-212.
- Barrera, F.J., López, E.A., Baldivieso, N., Maple, I.V., López, M.A., Murillo, L.M. (2018). Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina Clínica*, 57-73.
- Bausela, E. (2014). Funciones Ejecutivas: Nociones del Desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. *Revista Acción Psicológica*, 21-34.
- Bonfili, L., Cekarini, V., Gogoi, O., Berardi, S., Scarpona, S., Angeletti, M., Rossi, G., Eleuteri, A.M. (2019). Gut microbiota manipulation through probiotics oral administration restores glucose homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 1-9.
- Caballero, A.E., Fernández, Y.E. (2018). Asociaciones entre alimentos, flora intestinal y sistema nervioso central. *Qhalikay Revista de Ciencias de la Salud*, 35-47.
- Cabrales, A. (2015). Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. *Acta Neurológica Colombiana*, 92-100.
- Carrillo, F. (2019). Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos. *Revista Medicine*, 4273-4284.
- Carvajal, C. (2016). Biología Molecular de la Enfermedad de Alzheimer. *Medicina Legal de Costa Rica*, 1-19.
- Casavilca, S., Cancino, K., Bertani, S., Boluda, S. (2018). Bancos de Cerebro. Un reto para Latinoamérica. *Revista de Neuropsiquiatría*, 165-173.
- Castañeda, C. (2017). El ecosistema intestinal, su microbota y los probióticos. *Belize Journal of Medicine*, 10-14.
- Castañeda, C. (2018). Probióticos, puesta al día. *Revista Cubana de Pediatría*, 286-298.
- Castañeda, C. D. (2017). Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería Investiga*, 156-160.
- Castañeda, C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría*, 94-110.
- Castillo, F., Marzo, M.E. (2019). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de diferentes enfermedades neurológicas. *Neurología*, 1-7.

- Castillo,F., Marzo,M.E. (2017). Papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la esclerosis múltiple. *Neurología*, 175-184.
- Cataldo,L., Cortés, V., Galgani,J., Olmos,P., Santos, J. (2014). Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. *Nutrición Hospitalaria*, 498-508.
- Chávez,E., Ontiveros,M.P., Carrillo, J.D. (2013). La enfermedad de Parkinson: neurología para psiquiatras. *Salud Mental*, 315-324.
- Chowdhury, A., Adiamah, A., Kushairi, A., Varadhan, K., Krznaric, Z., Kulkarni, A., Neal,K., Lobo, D. (2019). Perioperative Probiotics or Synbiotics in Adults Undergoing Elective Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*, 1-12
- Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología. (2019). *Acta Neurológica Colombiana*, 75-79.
- Coriat, J., Azuero, A., Gil, S., Rueda, M., Castañeda, C., & Rosselli, D. (2017). Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopía digestiva, Coloproctología y Hepatología*, 141-149.
- Cortes,K y Sandoval, S.(2014). Análisis del conocimiento y uso de probióticos por parte de los regentes farmacéuticos en farmacia comunitaria de San Ramón, Esparza, Roble, Barranca, Puntarenas centro y Miramar de agosto a octubre del 2014. (Tesis Licenciatura). Universidad Iberoamericana, Costa Rica
- Chú Lee.A.J., Cuenca,S., López,M. Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso Central (2015).*Universidad Técnica de Machala*, 1-370.
- Custodio, N., Montesinos, R., & Alarcón, J. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista Neuropsiquiátrica*, 235-250.
- De Luis,D.A., Izaola, O., De la Fuente,B., Muñoz,P., Franco, A. (2015). Enfermedades neurodegenerativas; aspectos nutricionales. *Nutrición Hospitalaria*, 946-951.
- Dey Garzón,M.L., Montoya,D.A., Carvajal, J. (2015). Perfil clínico y neuropsicológico: enfermedad de Parkinson/ enfermedad por cuerpos de Lewy. *Revista Ces Medicina*, 255-269.

- Díaz, B., González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 106-115.
- Domínguez, L.O., Ramos, L.M., Toledo, L., Montes de Oca, T. (2018). Esclerosis lateral amiotrófica: un reto actual para las neurociencias. *Revista 16 de Abril*, 55-63.
- Dutta, S.K., Verma, S., Jain, V., Surapane, B.K., Vinayek, R., Phillips, L., Nair, P.P. (2019). Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 363-376.
- Fang, X. (2019). Microbial treatment: the potential application for Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 51-58.
- Fariás, J.M., Mascher, D., Paredes, M.C., Torres, P.V., Juárez, M.A. (2010). Marcapaso del corazón puede ser modulado por la acetilcolina mediante una vía delimitada a la membrana. *Revista de Educación bioquímica*, 29-38.
- Fernández, M. V., & Carlos, C. (2016). Genética de la enfermedad del Alzheimer: presente y futuro. *Genética Médica News*, 1-42.
- Fidel, M., Nissen, M. D., Del Huerto, N. M., & Parquet, C. A. (2007). Enfermedad del Alzheimer. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, 9-12.
- Fleitas, A. S. (2017). Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos. *Revista Cubana de Angiología*, 178-191.
- Flores, M.E., Segura, J.E. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 315-326.
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedós, I., Marin, M., Olloquequi, J., Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ - amiloide. *Neurología*, 47-58.
- Fonseca, S., Loth, H., Sumi, E., Cruz, B., Pereira, A. (2019). The Gut and Parkinson's Disease - A Bidirectional Pathway. *Frontiers in Neurology*, 1-8.
- Fontán, L. (2012). La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*, 34-43.

- Fornaguera,J., Segura,N., Montero,B. (2018). Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. *Neuroeje*, 5-19.
- Franceschi, F., Ojetti, V., Candelli, M., Covino, M., Cardone, S., Potenza, A., Simeoni, B., Gabrielli, M., Sabia, L., Gasbarrini, G., Lopetuso, L., Scaldaferri, F., Rossini, P.M., Gasbarrini,A.(2019). Microbes and Alzheimer's disease: lessons from *H. pylori* and GUT microbiota. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 426-430.
- Galindo,J.R., Reyes, E.N. (2016). Trastornos Afectivos en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Hondureña del Postgrado de Psiquiatría*, 1-52.
- Gan, Y., Su, S., Li, B., & Fang, C. (2019). Efficacy of probiotics and prebiotics in Prevention of Infectious Complications Following Hepatic Resections: Systematic Review and Meta- Analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 205-211.
- García, N., Moreno,R.M., García,J.A. (2017). Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. *Revista de Neurología*, 529-538.
- García,P. (2019). Microbiota intestinal en enfermedad de Parkinson y su relación con el estado proteico muscular. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 98-99.
- Garrote,A., Bonet,R. (2017). Probióticos. *Farmacia Abierta*, 13-16.
- Gaxiola, K.G. (2015). Alteración de la emoción y motivación en el TDAH: una disfunción dopaminérgica. *Neurociencia y conducta*, 39-50.
- Gazerani,P. (2019). Probiotics for Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 1-26.
- Golimstok,A. (2017). Actualización en enfermedad con cuerpos de Lewy. *Revista Hospitalaria Ital. Buenos Aires*, 105-111.
- Gómez,M., Morales,M. (2017). Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Archivo de Neurociencia*, 53-71.
- Gómez,M., Ramón,J.L., Pérez,L., Blanco,J.R. (2019). El eje microbiota- intestino- cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de Neurología*, 111-117.

- Gómez, M., Rolda, G., Morales,R., Pérez,G., Torner,C. (2012). Mecanismos Fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. *Archivo de Neurociencia*, 25-33.
- González,M., Díez,M., Grada,F.J., Daunesse,R., Valles,M. (2018). Las enfermedades neurodegenerativas en la senectud. *Calidad de vida, cuidadores e intervención para la mejora de la salud*, 1-642.
- González,M.G., Ostrsoky,F. (2018). Deterioro Cognitivo en Pacientes con Enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 19-27.
- González,R.M., Bravo,G. (2017). La microbiota del humano. *Revista Ciencia*, 60-66.
- González,V. (2018). Epilepsia y Enfermedades Neurodegenerativas. *Epilepsia al Día*, 1-16.
- Grossman, S., & Mattson, C. (2014). *Porth Fisiopatología*. España: Wolters Kluwer Health,1-3385.
- Guadarrama,P., Flores,J.C., Carnalla,M., Choreño, J.A. (2018). Probióticos ¿coadyuvantes en el tratamiento médico? *Medicina Interna de México*, 574-581.
- Guía de actualización sobre la enfermedad de Parkinson para profesionales de Medicina de Atención y Farmacia Comunitaria. (2019). 1-53
- Gutiérrez, A., Sánchez, E.M. (2016). Uso de las principales drogas inotrópicas, vasoactivas y vasodilatadoras en el perioperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 218-222.
- Gutiérrez, D., Foncubierta,A., Miranda,A. (2016). Alergia y Alimentación: Probióticos y Vitaminas. *Manual de Alergología*, 465-485.
- Gutiérrez,L.M., García,M., Arlet,P., Martínez,A. (2017). La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. *Academia Nacional de Medicina de México*, 1-127.
- Herman,H., Alanís,E.J., Estrada,M.F., Mureyko,L.L., Alarcón,D.A., Ixtapan,L. (2015). Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. Prevención del Alzheimer. *Gaceta Médica de México*, 245-251.
- Hernández, R., Fernández, C., Baptista,P. (2014). Metodología de la Investigación, 1-598.
- Hernández,M.E., Becerril, L.E., Álvarez,L., Pavón,L. (2008). Vías de neuroinmodulación. Segunda parte. *Salud Mental*, 29-36.

- Holgín,D., García,M., Lemus,K., Ramos,A., Sierra,J., Gómez,M. (2017). Microbiota intestinal y sus generalidades en el organismo del ser humano. *Biociencias*, 23-31.
- Hopfner, F., Künstner, A., Müller, S., Künzel, S., Zeuner, K., Margraf, N., . . . Kuhlenbäumer, G. (2017). Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Research*, 41-45.
- Hurtado,F., Cárdenas, M.A, Cárdenas,F., León,L.A. (2016). La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamiento y Factores Preventivos. *Universitas Psychologica*, 1-26.
- Iñiguez,C., Bolado,E., Acedo,E. (2015). Probióticos: Principios y Aplicaciones Práctica. *Centro de Investigaciones en Alimentos y Desarrollo*, 251-292.
- Isais,S., Piña,D., Guzmán,C., Cervantes,A., Rodríguez,M. (2016). Prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) no tratados. *Gaceta Médica de México*, 357-363.
- Jorge, L., García, L., & Díaz, J. P. (2014). Demencias y enfermedad de Alzheimer un recorrido por la historia . *Revista Periódica de Gerontología y Geriatria*, 1-17.
- Juri,C., Chaná,P. (2006). Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido?. *Revista Médica de Chile*, 893-901.
- Klimenko,O. (2017). Bases neuroanatómicas de la creatividad. *Revista Katharsis*,N 24, 207-238
- La Rosa,D., Gómez,E.J., Sánchez,N. (2014). La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Revista Cubana de Pediatría*, 502-513.
- Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., & Gostner, J. (2018). Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer´s Dementia- An Explorative Intervention Study. *Current Alzheimer Research* , 1106-1113.
- León, M. (2015). Serotonina, ciclo menstrual y síndrome premenstrual. *Medicina Naturista*, 103-108.
- Lerín,M.J. (2015). Día a Día con enfermedad de Alzheimer. *Recensión de Libro*, 119-123.
- Lerma,E., Moreno, I., Moreno,M., Pereira,M.L., Bayona,J.D. (2017). Eficacia del tratamiento no farmacológico en las demencias. *Salud, alimentación y sexualidad en el ciclo vital*, 1-554.

- López, H.E., García,J. (2003). La participación de los receptores de acetilcolina nicotínicos en trastornos del Sistema Nervioso Central. *Salud Mental*, 66-72.
- López,J., Agüera,L.F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 3-14.
- López,O. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, 61-67.
- Loredo, A., Ignorosa,K., Peña,S., Zárate,F., Cervantes,R., Montijo,E., Cadena,F.,Toro,E., Ramírez,J. (2017). Prebióticos, probióticos y alergia: actualidades. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 21-26.
- Luquin,M.R., García,P.J., Martí, M.J., Rojo,A., Vela,L., Grandas,F.J., Bravo,M., Burguera,J.A., Chacón,J.R., Campos, V.M., Durán,C., Fernández,J.M., García,R., Gómez,J.C., Gutiérrez, J., Juni,J., Mata,M., Martínez, J.C., Olivares,J., Ribacoba,R., Santos, D., Sierra, M., Valero,C. (2012). Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. *Revista de Neurología*, 669-688.
- Magistrelli, L., Amoruso,A., Mogna,L., Graziano,T., Cantello,R., Pane,M., Comi,C. (2019). Probiotics May Have Beneficial Effects in Parkinson's Disease: In vitro Evidence. *Frontiers in Immunology*, 1-9.
- Manso,C., Fernández, V. (2015). Demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer: diferencias atencionales. *Psicogeriatría*, 63-66.
- Marchena,M. (2014). Conocimiento de los Farmacéuticos sobre los beneficios del consumo de probióticos en la prevención y tratamiento de diferentes afectaciones patológicas. (Tesis Licenciatura) Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Márquez,M.F., Gómez, J.R., González, J.A., Ruíz, T., Cárdenas,M. (2016). Papel del sistema nervioso simpático en el síncope vasovagal y justificación del uso de beta bloqueadores inhibidores del transportador de noradrenalina. *Medwave*, 1-10.
- Marín,D., Carmona,H., Ibarra,M., Gámez,M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 79-92.

- Marín, N. D., Saavedra, J. S., Zuñiga, L. F., & Carolina, S. (2016). Los probióticos: Microorganismos vivos que previenen enfermedades en adultos y niños. *Medicina*, 247-263.
- Martínez, M.D., Peiró, C. (2017). Exploraciones complementarias. *Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer*, 1-172.
- Martínez, R., Gasca, C., Sánchez, Á., & Obeso, J. (2016). Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Clínica de Condes*, 363-379.
- Martínez, V. (2015). Uso de probióticos y prebióticos en las fórmulas infantiles. *Nutrición Hospitalaria*, 72-77.
- Martini, F., Timmons, M., & Tallitsch, R. (2009). *Anatomía Humana*. Madrid: PEARSON EDUCACIÓN, S.A.
- Marrero, A.M. (2016). Nutrición Cerebral. Estado del arte. *Revista Acta Médica*, 1-15.
- Mazón, P. (2015). Del concepto de estatinas de alta potencia a los efectos extralipídicos de las estatinas. *Revista Española de Cardiología*, 22-27.
- Medina Alva MDP, Caro-Kahn I, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez SM (2015). Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*, 565-73
- Melgar, G. (2018). Respuesta al estrés de la microbiota. *ChemScie*, 33-50.
- Melo, A. (2011). Neuronas, sinapsis y neurotransmisores. *Cerebro, mente y conciencia- Un enfoque multidisciplinario*, 1-18.
- Méndez, M., Romero, B., Cortés, J., Ruíz, A., Próspero, O. (2017). Neurobiología de las Adicciones. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 6-16.
- Menéndez, M., García, C., Suárez, E., Fernández, S., Álvarez, R., Blázquez, M. (2017). Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. *Biomedicina*, 1-6.
- Michel, R., Izeta, A.C., Torres, G., Margarita, A.C. (2017). La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Medigraphic*, 443-448.

- Montero,L., Velásquez,M., Caldera,J., Vera, M., Blanco,C., Ángel Migliore,L., Rodríguez,L., Migliore de Ángel,B., Charris,J., Israel,A., López,S., Izquierdo,R., Ortega,J., Ramírez de Bracho,M., Ángel,J. (2018). Síntesis y evaluación farmacológica de novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del N- dicloroaralquil- aminoindano. *Revista Facultad de Farmacia*, 41-50.
- Moreno,A., Alameda,J.R. (2011). Demencia tipo Alzheimer, deterioro cognitivo y toma de decisiones. *European Journal of Investigation in Health Psychology and Education*, 17-29.
- Moreno,M.C., Valladares,J., Halabe,J. (2018). Microbioma Humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 7-19.
- Moreno,M., Ferreira,M., Lobato,S. (2018). Fisioterapia en la Demencia: Prevención y Tratamiento. *Psychologia Latina*, 319-323.
- Neri,G.A. Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 45-50.
- Neri,G., López,M., Estrada,I., Carrasco,H., Enríquez,G., González,H., Leal, R., Otero,E., Rodríguez,R., Aguilar,A., Velázquez,S., Rodríguez,M. (2016). Consenso Mexicano sobre el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. *Archivos de Neurociencia*, 64-72.
- Nikolova, V., Zaidi, S. Y., Young, A., Cleare, A., & Stone, J. (2019). Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta- analysis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 1-7.
- Obeso, J.A. (2017). Retos y avances en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Springer Nature*, 1-72.
- Ortega,E., García,R., Soto,A.A. (2019). Rol de los probióticos lactobacillus en la restauración del equilibrio de la microbiota intestinal. *Entorno UDLAP*, 40-47.
- Oviedo,D., Britton,G., Villareal, A. (2016). Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos. *Invest.pens.crit*, 61-91.
- Panisello,J. (2014). Probióticos y prebióticos en edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica. *Servicio de Medicina Interna del Policlínico San Carlos. Barcelona. España*, 196-207.

- Parra,N., Benjumea,J.S., Gallego,S.Y. (2016). Alteraciones Neurofisiológicas producidas por la Enfermedad de Huntington sobre la Calidad de Vida. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 45-50.
- Parashar, A., Udayabanu,M. (2017). Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1-7.
- Pasantes, H. (2017). *De neuronas, emociones y motivaciones*. México: Fondo de Cultura Económica, 1-180.
- Pérez. (2015). Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en pediatría. *Nutrición Hospitalaria*, 64-67.
- Pérez,E.S., Aguilera,O.R., Núñez,I., Colina,E. (2017). Síntomas no motores en pacientes con enfermedad de Parkinson. *MEDISAN*, 681-687.
- Pietro, A.J., Moreno, C.H. (2016). Niveles de epinefrina y norepinefrina en universitarios consumidores de *Cannabis sativa*, 253-307.
- Pietrucci, D., Cerroni, R., Unida, V., Farcomeni, A., Pierantozzi, M., Biagio, N., . . . Desideri, A. (2019). Dysbiosis of gut microbiota in a selected population of Parkinson's patients. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1-7.
- Pineda, J. C. (2017). El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 7-10.
- Posada,S., Vera,J.F. (2018). Probióticos en diarrea aguda, asociada a antibióticos y nosocomial: evidencia en pediatría. *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología*, 41-48.
- Qing-Hua, S., Wang, H.-Y., Sun, S.-D., Zhang, X., & Zhang, H. (2019). Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial. *World Journal of Gastroenterology*, 2110-2121.
- Ramos,G., Olivares,G. (2010). Guía para las buenas prácticas de prescripción: metodología para la prescripción racional de medicamentos Ministerio De Salud De Chile, 1-50.
- Rayas-Amor, A., Martínez- García, C., García-Martínez, A. G.-G., & J., J.-G. (2018). Probioticos y Enfermedades Neurodegenerativas . *Agro Productividad*, 115-119.

- Real Academia Española (RAE). (2019). Asociación de Academias de la Lengua Española.
- Riancho,J., Gonzalo,I., Ruíz,M., Berciano,J. (2015). ¿Por qué las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*, 27-37.
- Rius,S., Tormos,A.M., Pérez,S., Taléns,R. (2018). Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer?. *Neurología*, 112-120.
- Rodríguez, M., Cervantes,A. (2014). La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Archivo de Neurociencia*, 157-163.
- Rodríguez,M., Camacho,A., Cervantes,A., González,P., Velásquez,S. (2015). Factores asociados a la calidad de vida de sujetos con enfermedad de Parkinson y a la carga en el cuidador. *Neurología*, 257-263.
- Rodríguez, O. (2017). *Neuroanatomía Funcional* . Bogotá: Fundación Universitaria del Área Andina, 1-156.
- Rohlf,s,P. (2016). Desarrollo del Sistema Nervioso Humano. Perspectiva general del estadio prenatal. *Revista Internacional de Psicología*, 1-50.
- Romero, A.M. (2019). Neuroanatomía para psicólogos. Bolivia: Universidad Pontificia Bolivariana, 3-23.
- Rondon,L., Añez,M., Salvatierra,A., Meneses,R., Heredia,M. (2015). Probióticos: Generalidades. *Guías de Manejo Clínico: Consenso de Probióticos*, 123-128.
- Salgado,A.C. (2007). Investigación Cualitativa: Diseños, Evaluación del Rigor Metodológico y Retos, 71-78.
- Sanabria, A., Alvarado,I., Monge, C. (2017). Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 76-87.
- Santiago,R., Díaz,J., Rodríguez,L., Durán,Z., Pinto,D., Pérez,D. (2015). Usos Clínicos de Probióticos en Disbiosis y en Diarrea: Aguda, Asociada a Antibióticos y del Viajero. *Guías de Manejo Clínico: Consenso de Probióticos*, 135-141.
- Sebastián,J.J., Sánchez,C. (2017). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 51-56.

- Sebastián,J., Sebastián,B. (2018). La serotonina y los dos cerebros: Directora de orquesta de la fisiología intestinal y del estado de ánimo. Papel en el síndrome del intestino irritable. *Medicina Naturista*, 11-17.
- Serra,M., Serra,M.A. (2019). Sobrevida en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 607-623.
- Serrano,C., León,M., Harris, P.R. (2016). Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad. *ARS MÉDICA, REVISTA DE CIENCIAS MÉDICAS*, 35-43.
- Suárez,A. Microbioma y secuenciación masiva. *Revista Española de Quimioterapia*, 305-311.
- Suárez,J.D., Vásquez,M. (2015). Beneficios de la terapia física en la enfermedad de Huntington. *Neuroeje* 28, 24-36.
- Sun,M.F., Shen,Y.Q. (2018). Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Research Reviews*, 53-61.
- Tkach,V., Ojani,R., Nechyporuk,V., Yagodynets,P. A descrição matemática do desempenho do sensor de dopamina, baseado no elétrodo da pasta de carbono, modificado por nanotubos e fragmentos da banana. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmaceuticas*, 58-71.
- Tamtaji, O.R., Heidari- soureshjani, R., Mirhosseini, N., Kouchaki, E., Bahmani, F., Aghadavod, E., Tajabadi, M., Asemi,Z. (2018). Probiotic and selenium co- supplementation and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double- blind, controlled trial. *Clinical Nutrition*, 1-7.
- Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Kakhaki, R. D., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double- blind, placebo- controlled trial. *Clinical Nutrition*, 1031-1035.
- Terrano, S. P., Serrano, C., Galan, Z. G., & Betancourt, A. (2017). Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. *Revista de Información Científica*, 967-977.
- Torrel, G. (2015). Enfermedades neurodegenerativas. *Actualización en Medicina de Familia*, 374-383.

- Tinahones, F.J. (2017). La importancia de la microbiota en la obesidad. *Revista Española de Pediatría*, 15-20.
- Trueta, C., Cercós, M. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud Mental*, 435-443.
- Universidad Interamericana para el Desarrollo (UNID). (2013). Producto: Concepto, Atributo y Beneficios, 1-16).
- Vargas, J. (2017). Análisis del impacto socioeconómico de la Infección del *Clostridium difficile* en el ámbito hospitalario del Seguro Costarricense y el uso simultáneo de probióticos con antibioticoterapia como una alternativa para la prevención. (Tesis Licenciatura). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Vargas, J.D., Barrios, G. (2019). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*, 11-18.
- Vázquez, J.F., Cuevas, A.I. (2017). Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer. *Guía de manejo práctico de la enfermedad de Alzheimer*, 1-172.
- Veiga, J., De La Fuente, E., Zimmermann, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño, 81-88.
- Vilaplana, M. (2016). Alimentación y neuronas. *Farmacia Profesional*, 17-20.
- Vilaplana, M. (2015). Probióticos y Salud. *Farmacia Abierta*, 36-39.
- Villa, S.A., Saucedo, O. (2017). Terapia génica con factores neurotrófico para enfermedades neurodegenerativas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 7-15.
- Vizcaíno, R., Macías, C., Márquez, J.C., Morales, A., Torres, N. (2016). Usos Clínicos de los Probióticos. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 29-40.
- Wang, H., Seon Lee, I., Braun, C., & Enck, P. (2016). Effect of Probiotics on Central Nervous System Functions in Animals and Humans: A Systematic Review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 589-605.
- WGO, G. M. (2017). Probióticos y prebióticos. 1-35.

Yang, B., Lu, P., Li, M.-X., Cai, X.-L., Xiong, W.-Y., Hou, H.-J., & Ha, X.-Q. (2019). A meta- analysis of the effects of probiotics and synbiotics in children with acute diarrhea. *Medicine*, 1-10.

Zamudio, V.P., Ramírez, J.A., Toro, E.M., Cervantes, R., Zárate, F., Montijo, E., Cadena, J.F., Cázares, J.M. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta Pediátrica Mexicana*, 49-62.

## ANEXOS

### **Anexo 1. Entrevistas sobre la perspectiva de los profesionales en salud acerca de los principales beneficios que tendrían los pro-bióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer**

La entrevista realizada por la estudiante de la carrera de Farmacia, Marilys Rojas Brenes forma parte de un proceso de investigación para obtener el grado de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. El fin de utilizar esta entrevista, es conocer el punto de vista que tienen los profesionales en el campo de la salud en Costa Rica acerca del uso de los pro-bióticos en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer para así poder determinar su perspectiva y los beneficios de los mismos.

Esta entrevista será grabada con el consentimiento de los profesionales a realizar la misma y posteriormente será transcrita como parte de los resultados obtenidos de la investigación. La información obtenida será utilizada para fines investigativos.

**Variables:** Las variables a evaluar con estas entrevistas son la perspectiva y los beneficios respecto a los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos en Parkinson y Alzheimer. Para esto se realizarán 7 preguntas de las cuales 4 pertenecen a la variable de percepción y 3 a los beneficios. En cuanto a la variable de percepción se tocan temas como: importancia del eje intestino- cerebro, pro-bióticos en el tratamiento de parkinson y alzheimer, interferencia o sinergismo de los pro-bióticos, conocimiento de los efectos pleio-trópicos y en la variable de beneficios se tocan temas como: beneficios de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, esquema terapéutico, pro-bióticos como primera línea.

Preguntas para realizar en las entrevistas con especialistas

### **Universidad Internacional de las Américas**

#### **“Análisis de los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos como una nueva opción terapéutica en la profilaxis de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer para el periodo de agosto a diciembre del 2019”.**

La siguiente entrevista es de carácter confidencial, los datos recolectados servirán como base sólida que ayudará a fundamentar el tema de investigación cuyo objetivo es analizar los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos para una nueva indicación en la profilaxis de

enfermedades neurodegenerativas en pacientes con Parkinson y Alzheimer para el periodo de agosto a diciembre del 2019.

1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con Parkinson y Alzheimer?
2. ¿Cuál es su opinión respecto al uso de los pro-bióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?
3. ¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?
4. ¿Cree usted que el uso de los pro-bióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?
5. ¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleio-trópicos de los pro-bióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?
6. ¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?
7. ¿Considera usted que los pro-bióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?

**Anexo 2. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Franz Chaves Sell especialista en neurología, acerca de la perspectiva y los beneficios de que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.**

**1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con parkinson y alzheimer?**

*“O sea no hay duda de que es sumamente importante y que hoy en día se sabe que probablemente la enfermedad de Parkinson en particular verdad, empieza muchos años antes de que se den los primeros síntomas verdad, del punto de vista clínico, que hay células dopaminérgicas a nivel intestinal, verdad, este, y que la macro y microbiota tiene que ver en todo esto; pero yo creo que por eso, lo que hay es un entendimiento claro de la importancia de todo esto, ahora que esto se esté aplicando desde el punto de vista clínico, o sea que en este momento este en la práctica, todavía no, es un tema que todavía no nos ha llegado y como que en la práctica neurológica día a día el médico prescriba probióticos y que le diga que coma yogurt y que haga esto y el otro, todavía no está como que implementado en la cultura médica, verdad, por lo menos en la cultura de los especialistas”.*

**2. ¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?**

*“ De nuevo, yo creo que no hay nada todavía como, o sea, todos sabemos que hay que tomarlo en cuenta y que el futuro en gran parte se va a dirigir por ahí, pero que exista un protocolo de tratamiento o que uno diga usted tiene que comer o no comer este tipo de cosas, verdad, en esta forma es algo que todavía no está claramente implementado, entonces yo te digo, mi experiencia nula, verdad, o sea todo empieza desde que empezamos a leer libros como I contain multitudes, verdad y este, pero todo esto viene, no sé, es algo relativamente reciente, o sea, este, dos, tres años que empieza la cuestión aquí a incorporarse en la práctica médica”.*

**3. ¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree**

**que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?**

*“No, lo que yo creo, es que falta todavía, que faltan estudios o sea que no existe suficiente, de nuevo para decirte, eh, los estudios son contundentes o que te dijeran esto no va por acá, o sea si está claro que la cuestión va por ahí pero todavía no hay algo contundente yo creo”.*

- 4. ¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de parkinson y alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?**

*“Yo creo que podrían ser sinérgicos, verdad, este, con el parkinson en particular, este, la única consideración desde el punto de vista nutricional ha sido el no combinar las proteínas, verdad, con la levodopa en el momento de la ingestión de la misma y entonces si hay algunas recomendaciones nutricionales, verdad, como se debe nutrir el paciente con parkison, pero yo creo que todo esto de los probióticos y todo no interfieren, ni, por supuesto que negativamente en la enfermedad, ni tampoco interfieren con la medicación”.*

- 5. ¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?**

*“Yo creo que sí, todos tenemos que ir aprendiendo, o sea no hay duda de que es un campo que hay que tomarlo en cuenta y que hay que investigarlo”.*

- 6. ¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?**

*“O sea, por supuesto que lo apoyaría, pero cuando exista evidencia más contundente, verdad, o sea, como que en este momento te digan, bueno este es el protocolo y esto es lo que tienen que seguir, no hay, evidencia de tanto peso, o sea, en el momento que exista por supuesto que sí. Diay ahí va a tener que empezar por el médico de atención primaria lógicamente, o sea, diay, este, cierto, o sea, educar al neurólogo o al geriatra o algo así, pues es nuestra obligación, pero este paciente ya cuando llegó a neurólogo*

*o al geriatra ya todo lo de prevención, y todo, ya eso ya no existe, o sea la prevención es mucho antes, muchos años y es el médico de atención primaria, el pediatra, el médico general, el internista”.*

- 7. ¿Considera usted que los probióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?**

*“Es posible, es posible, yo creo que, se van a venir una combinación de factores, no va a ser solo, pleiotrópicos y si no que, ahí va a haber combinaciones con otros medicamentos, verdad, o sea, el problema es que se abren tantos campos en este momento, en terapia genética, eventualmente en lo que puede llegar a ser células madre en enfermedades neurodegenerativas, verdad, entonces, por supuesto, que si nosotros pensamos que podemos ayudar en la prevención de estas enfermedades con cosas a veces tan simples, eh, tan accesibles a todo el mundo, verdad, este, eh, diay sería maravilloso y por supuesto que es un campo en el que yo creo y creo que hay que estimularlo, pero lo que se abre a futuro, es probablemente una combinación de un montón cosas”.*

**Anexo 3. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Luis Rosales Bravo especialista en neurología, acerca de la perspectiva y los beneficios de que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.**

- 1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con Parkinson y Alzheimer?**

*“Bueno, como le decía yo voy a hacer énfasis con parkinson porque en alzheimer digamos no tengo mucho conocimiento actualizado pero digamos podría andar por ahí, bueno este eje intestino- cerebro, digamos, la aceptación global mundial es clara, está bien establecido, digamos, de que hay una gran influencia de la flora intestinal en la neurobioquímica cerebral, eso está establecido, entonces afecta también a nivel, eh, químico local como a nivel de neurotransmisores cerebrales que en última instancia tienen que ver con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, entonces eso está claro”.*

2. **¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?**

*“Mucho, porque se sabe que por ejemplo en el caso de parkinson, donde digamos, la fisiología fundamental tiene que ver con la dopamina se sabe que la flora intestinal, produce cerca del 50% de la dopamina que el cerebro necesita, entonces, imagínese usted que, con una flora intestinal mala, por ahí, digamos, podríamos empezar a como se llama, a tener más riesgo de sufrir enfermedades de parkinson”.*

3. **¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?**

*“Bueno, de esas en particular, no tengo conocimiento pero si le puedo decir que si uno tiene una flora intestinal anormal lo que se conoce como una disbiosis, este, por las razones que sean, por una alimentación no apropiada o porque ha tenido tratamientos prolongados con antibióticos y ha barrido la flora intestinal, esto puede alterar la mecánica neuroquímica intestinal, poniendo al paciente más riesgo de sufrir, digamos, la enfermedad de parkinson que es la que más relacionada con esto”.*

4. **¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?**

*“También puede ser sinérgicos, le puede dar beneficios al paciente, sin que yo se lo puedo decir así, sin tener la información o los estudios que demuestren la efectividad, pero, los probióticos se sabe que son saludables para una adecuada flora intestinal y la prevención de muchas enfermedades”.*

5. **¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?**

*“Estoy de acuerdo que sí, porque imagínese que usted, usted, por ejemplo, se sabe que, bueno, los pacientes con parkinson por ejemplo, tiene mucha constipación, de hecho el*

*parkinson cuando inicia, inicia, digamos, en el tracto digestivo, usted da probióticos y empiezan a mejorar la constipación”.*

- 6. ¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?**

*“Sí claro, bueno, en particularmente a neurólogos, psiquiatras también verdad, nutricionistas o nutriólogos, verdad, médicos de familia porque son los que al final terminan viendo regularmente a esos pacientes e incluir también a cuidados paliativos porque depende del estadio de la enfermedad, de esas enfermedades neurodegenerativas van a requerir cuidados paliativos y no hay que dejar los probióticos en ninguna de las fases, ni en las fases presintomáticas hasta las fases avanzadas”.*

- 7. ¿Considera usted que los probióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?**

*“Por supuesto que sí, por ahí va el asunto, como le digo si podemos detectar el parkinson cuando esta alterada la flora intestinal en la parte esta, premotora, ahí empezarlos a usar o desde antes, si, ahorita hasta donde tengo conocimiento, no están dentro de la lista, digamos, eh, como tratamientos de primera línea de la enfermedad, pero ya muchos centros en el mundo saben de esto y lo están usando”.*

**Anexo 4. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Manuel Chaves Cervantes especialista en gastroenterología, acerca de la perspectiva y los beneficios de que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.**

- 1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con Parkinson y Alzheimer?**

*“Bueno, es que siendo enfermedades neurodegenerativas, muchas de esas, este, llegan a tener influencia en todo el tubo digestivo, verdad y entonces diay de las primeras cuestiones que van a tener el parkinson y todas estas puede ser de trastornos de motilidad, por ejemplo en el esófago dan disfagia, dificultad para tragar, en el*

*estómago en estos pacientes que tienen muchos problemas, inclusive reflujo y todo, gastroparesias e inclusive con constipación crónica y toda la cuestión, pero yo sí creo que hay una influencia enormísima de todas estas enfermedades al tubo digestivo, o sea el cerebro que es el enfermedad hacia para abajo, si, si, totalmente de acuerdo”.*

**2. ¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?**

*“Mire, yo creo que más que, que opino, casi es lo único que uno haría como médico, este es lo único, los resultados, así de, hay veces tengo muy buenos resultados, hay veces no tengo buenos resultados y por más que yo le eleve la dosis de probióticos y todo y el problema es que muchos de estos probióticos tienen efectos secundarios de movimiento, por ejemplo, extrapiramidalismos y cuestiones, entonces uno tiene que cuidarse muy bien de estos efectos secundarios en pacientes por ejemplo que tienen trastornos de movimiento como el parkinson y entonces hay veces, no son de mucha utilidad por este riesgo que tienen verdad, pero hay veces, he tenido problemas por ejemplo, pacientes con esclerodermia o alguna cuestión de estas y que le ha ayudado súper bien, pero es muy relativo, verdad, dependiendo del paciente, dependiendo de la edad, dependiendo de muchos factores, verdad”.*

**3. ¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?**

*“Mire, en primer lugar, todo esto de la microbiota es un tema a estudiar, verdad, yo diría que uno no se puede animar, ni con una cepa ni la otra, se están haciendo apenas intentos para buscar, ya se sabe que hay una relación, estamos de acuerdo, pero que en este momento diga, este el *Lactobacillus* o el otro sirve para esto y sirve para el otro, a mí me parece que todavía hace falta mucho, hay que cortar mucha tela para llegar a eso, se mandan y se mandan un poco para ver cual sirve o cual, pero todavía hace falta, no sé y creo que más bien en la medicina se inventó, no se inventó, se descubrió esta relación de la microbiota con muchas enfermedades, verdad, como usted bien sabe hasta enfermedades neurológicas y todo, pero cual provecho clínico se le está dando*

*ahora a eso, yo creo, a mí me parece que todavía hace falta mucho, ojala que yo siga vivo cuando se descubra, estoy seguro que se va a descubrir pero en este momento, eh, mentira que una cepa o la otra va a ayudar así, eh, tal vez lo único que sirve es para el uso de antibióticos, el Clostridium pero falta más”.*

**4. ¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?**

*“Yo creo que ya le respondí verdad, con la pasada, para mí todavía falta mucho cosa que cortar, mucha tela que cortar y me parece que, la gran ventaja de los probióticos es que casi no tienen efectos secundarios, entonces usted tiene como cierta libertad en darlos aunque el beneficio no sea medicina basada en evidencia porque así es, pero entonces uno los da porque los efectos secundarios prácticamente, ese es tal vez la consigna, pero que yo sepa así realmente que los probióticos te van a ayudar, inclusive hasta en la diarrea es controversial, usted vuelve a ver y ve un estudio para acá y dice que sí y el otro que no, el otro que sí, que sí sirven y menos en enfermedades como parkinson o enfermedades neurológicas”.*

**5. ¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?**

*“De los probióticos, mire, le vuelvo a decir, vuelvo a caer en lo mismo, creo que van a tener un papel preponderante en la medicina y que los probióticos pueden llegar a ser, eh, importantísimos para el manejo de las enfermedades, imagínese que fácil es cambiarle toda la flora a una persona para decirle usted no va a ser diabética, entonces le vamos a cambiar eso o decirle su hijo tiene autismo y entonces le quitamos esta flora con esta y entonces él va a mejorar y, pero eso mentira, todavía no se ha llegado, se sabe que sirve, se sabe que hay patrones, se sabe que hay huellas digitales en cada persona y toda la cuestión, pero el beneficio clínico de alguno, tal vez el más y el único y el más importante en medicina basada en evidencia es la diarrea por Clostridium difficile, verdad, que es inyectar heces de un paciente ahí, tal vez el es único, pero todavía en otros pacientes, a mí me parece que es controversial”.*

- 6. ¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?**

*“Yo, es que ya la respuesta la tenés, verdad, yo creo que todavía hace falta más, entonces yo todavía no sería de ponerlo en una norma como un esquema definitivo para hacer, porque si sé que van a servir pero lo que hace falta es todavía es descubrir más cual es la bacteria que beneficia y cual no y cual sí, entonces yo todavía pasaría por la pena de decir que todavía en este momento hace falta tiempo y no lo obligaría para mandárselo a los pacientes con parkinson, conste que yo no manejo pacientes con parkinson pero de lo que se en general de la microbiota que si he recibido un montón de cursos, este, no, si cada vez que voy inventan más enfermedades pero no dicen como se soluciona”.*

- 7. ¿Considera usted que los probióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?**

*“Eso sí, eso es lo que estoy diciendo desde hace rato”.*

**Anexo 5. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Ever Quirós Mora especialista en gastroenterología, acerca de la perspectiva y los beneficios de que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.**

- 1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con Parkinson y Alzheimer?**

*“Buena, esa pregunta está muy interesante, esto más bien corresponde como a un neurólogo está pregunta más que todo pero definitivamente existe un cerebro intestinal, así es, que está conectado con el cerebro nuestro arriba, propiamente y entonces todo lo que tenga que ver con el intestino, especialmente el manejo de colon irritable, intestino irritable y probióticos y prebióticos en estas cosas, tiene que ver absolutamente con eso, cada vez se va viendo más la participación de estas bacterias, digámoslo así y micobacterias relacionadas con el origen y con la aparición de este tipo de cosas y con la prevención que es lo que se trata, entonces no solamente*

*previenen y ayudan en el manejo de los problemas neurológicos sino gastrointestinales lógicamente, el problema de los probióticos ha sido un eterno, como se llama, existencia, toda una vida, de miles de años, lo que pasa es que últimamente en los últimos años, no se le ha dado la relevancia y la importancia que verdaderamente se merece este tipo de bacterias y micobacterias que van a ayudar no solo a la parte intestinal, sino a prevenir problemas de tipo neurológico”.*

- 2. ¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?**

*“Bueno, no podría decirle muy bien, en cuando a alzheimer y parkinson, no podría hablarle de eso porque en realidad no es mi especialidad aunque yo hice medicina interna pero en realidad, eh, no sé, no podría explicarle cual es la relación que existe, pero si hay como existe un cerebro intestinal y la participación de los probióticos y prebióticos digamos en el manejo y en el mejoramiento de eso, de los problemas intestinales, lógicamente eso va a repercutir, lo que pasa es que yo no sabría decirle, cual es el mecanismo exacto, como hace para actuar para las enfermedad neurológicas, no le sabría explicar eso pero que tiene que ver, eso sí, perfectamente”.*

- 3. ¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?**

*“Saccharomyces boulardii y esas que usted mencionó, Saccharomyces nosotros, esas cepas las usamos mucho sobre todo cuando se emplean antibióticos a nivel intestinal porque son derivados de hongos, son mico, verdad, entonces el empleo de Saccharomyces boulardii por ejemplo, es el que más nos convence en el manejo de sobre todo en el empleo de antibióticos a nivel intestinal que siempre son muy frecuentes en nuestro manejar diario, los pacientes, ve, y preferimos muchas veces el empleo de antibióticos que no absorben, que no se van por vía sistémica, verdad, pero también a veces los casos son tan severos que usamos antibióticos más fuertes como quinolonas por ejemplo, que para manejo de infecciones intestinales bastantes severas”.*

4. **¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?**

*“Yo diría que son sinérgicos, que más bien podría ayudar, yo eso lo, perfectamente, le pongo la firma, sí, sí, sí, sí”.*

5. **¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?**

*“Si deberían de saberlo, deberían de estar muy bien informados, los que ven adultos mayores, por ejemplo, un tipo geriatría y los neurólogos que ya ven ya patología propiamente que tiene que ver con eso y en sí nosotros”.*

6. **¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?**

*“Uy, a geriatras especialmente, a geriatras y a todos los internistas, sobre todo, verdad, neurólogos ni hablar, pero diay los neurólogos ya ven el caso ya cuando el paciente esta con la enfermedad, cuando ya está con el problema, pero ellos deben estar informados, pero los que vemos los pacientes inicialmente somos los de medicina interna y los geriatras especialmente, verdad, que nosotros primordialmente debemos estar más informados que cualquiera que las otras especialidades, así es”.*

7. **¿Considera usted que los probióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?**

*“Yo pienso que sí, va a llegar el momento en que el manejo de este tipo de enfermedades va a ser como de primera línea en el tratamiento, no solo el tratamiento que llega a suprimir las molestias que el paciente tiene con el parkinson por ejemplo, verdad, como con alfa- metildopa o cosas así sino que también los probióticos y prebióticos van a llegar a, todavía faltan estudios que hacer para eso, ya, verdad, pero en eso están, digamos y con el auge último que ha tenido esto ha sido algo maravilloso, en el manejo,*

*digamos yo en el caso mío lo veo en el manejo de la patología gastrointestinal pero a nivel de otras enfermedades desde luego, si nosotros eso es pan de cada día”.*

**Anexo 6. Respuestas de la entrevista realizada al Dr. Alexander González Rivera especialista en geriatría, acerca de la perspectiva y los beneficios de que tendrían los probióticos como una opción terapéutica en pacientes con alto riesgo de padecer de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer.**

**1. ¿Cuál es la importancia del eje intestino- cerebro en el manejo de pacientes con Parkinson y Alzheimer?**

*“Bueno, al parecer los últimos estudios han demostrado que hay una relación, verdad, entonces posiblemente a futuro, eh, se esté hablando, de inclusive de las sustancias que producen los microorganismos en el intestino, verdad, la microbiota intestinal y otras sustancias como acetilcolina y otros neurotransmisores que al parecer tienen una relación con el cerebro, verdad y sobre todo a nivel de enfermedades de Parkinson y Alzheimer”.*

**2. ¿Cuál es su opinión respecto al uso de los probióticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como parkinson y alzheimer y que opina de los beneficios que estos tienen en estas enfermedades?**

*“Bueno, pienso que es la medicina del futuro, verdad, este, por el momento hay muy pocos estudios, eh, posiblemente más adelante hayan estudios de más peso científico y clínico verdad, que demuestren realmente la importancia que tienen los probióticos en la relación con enfermedades neurodegenerativas pero por el momento son muy pocos los estudios a nivel de medicina son muy pocos los médicos que conocen de ese tema, últimamente a nivel nacional se ha tocado en algunos congresos como endocrinología, han tocado temas de la microbiota pero es un tema de mucho desconocimiento por parte de los médicos pero pienso que el futuro, eh, muchos médicos cada vez se están interesando más con respecto a este tema”.*

**3. ¿Qué opina acerca de los beneficios que poseen las cepas *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en específico en el tratamiento de parkinson y alzheimer? ¿Cree que son altamente eficientes o conoce de otras cepas con beneficios similares que podrían funcionar?**

*“Bueno Lactobacillus en parkinson exactamente desconozco, eh y realmente los estudios, digamos, no he leído ningún estudio todavía, sí sé que hay estudios, pero no los he leído, no le puedo decir que tan importantes son, entonces con respecto a esa pregunta, desconozco realmente los estudios, no los he leído”.*

- 4. ¿Cree usted que el uso de los probióticos pueda interferir con el tratamiento tradicional de Parkinson y Alzheimer o al contrario pensaría que podrían ser sinérgicos con estos?**

*“Sí, claro que sí, porque en teoría los probióticos van a abducir a sustancias que se van a absorber por vía sanguínea y por intestino posiblemente a la circulación enterohepática y posiblemente lleguen a cerebro y que traspasen la barrera hematoencefálica pero bueno, hay estudios que tienen que demostrar eso, verdad, que realmente, eh, inclusive ahorita hasta el momento se desconoce realmente la causa de la enfermedad de Alzheimer y Parkinson, obviamente si se sabe que hay un trastorno, eh, neurodegenerativo, pero la causa y que se produce, yo creo que es lo más importante que la medicina tiene que ver la causa, más que aliviar solo los síntomas”.*

- 5. ¿Considera usted que todos los profesionales en salud y cuidadores de estos pacientes tendrían que conocer acerca de los efectos pleiotrópicos de los probióticos en enfermedades neurodegenerativas para ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes?**

*“Como le repito, eso de los probióticos es un tema que todavía a nivel medico se desconoce, menos los cuidadores, verdad, pero a nivel médico, ese tema inclusive a nivel de geriatras, ese tema ningún congreso de geriatría, hasta este momento se ha tocado ese tema, ni sé de ningún compañero, yo creo que, eh, yo soy de los pocos geriatras que me gusta ese tema de los probióticos porque realmente me he interesado un poco respecto a ese tema y que yo ya venía estudiando con respecto a la alimentación y a los alimentos fermentados y esos alimentos que se requieren para alimentar los probióticos de nuestro intestino verdad, pero realmente compañeros geriatras en este momento y en este país, desconocen realmente de ese tema”.*

- 6. ¿Apoyaría usted el que se formule un esquema terapéutico donde los probióticos se utilicen como profilaxis en enfermedades neurodegenerativas y de ser así a cuáles profesionales considera que debería ir dirigido y por qué?**

*“Bueno, realmente si es un medicamento que demuestra científicamente que puede prevenir una enfermedad, obviamente tiene que ir dirigida a todo el personal médico, médico general, médico especialista, verdad, sobre todo más a médico general que es atención primaria para prevención, verdad, pero por el momento le digo son muy pocos los estudios que hay, es muy poca la evidencia para que uno todavía tome decisiones con respecto a esos medicamentos, inclusive medicamentos, yo todavía no conozco a ninguna casa farmacéutica en este país que este vendiendo probióticos ya como medicamentos, solo conozco una que esta ahorita comercializando y visitando a los médicos que es un hipolipimiente, pero es el único medicamento que conozco, a nivel nacional que se está comercializando ya en el país, entonces por el momento a nivel nacional no existe ningún medicamento y por ende nadie lo conoce”.*

**7. ¿Considera usted que los probióticos por sus múltiples beneficios a nivel general en diferentes patologías podrían llegar a ser utilizados como tratamiento de primera línea en Parkinson y Alzheimer en algunos años y con más estudios?**

*“Sí claro, yo estoy convencido de que, eh, de que la medicina va girar hacia eso, verdad, hay una relación muy grande, eh, entre el ser humano, la naturaleza, la Tierra, inclusive se habla que tenemos una relación con el espacio, verdad, al parecer un intercambio de bacterias de la atmosfera, bacterias extraterrestres que cambian con la Tierra y la tierra, la agricultura, productos orgánicos que protegen la microbiota del suelo, eh, esta microbiota está en los alimentos que consumimos y por ende estos alimentos que consumimos van a alimentar nuestra biota y nos va a proteger, posiblemente nosotros estamos relacionados íntimamente, la vida de nosotros está relacionado por medio de la microbiota con la tierra por ese medio de los microorganismos”.*