

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTÍNE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 1 de 47

INSTRUCTIVO: el siguiente formato es para ser registrado en este, el Documento Consolidado de PAT Colectivo que da evidencia del ejercicio investigativo desarrollado por el colectivo (docentes y estudiantes) del nivel de formación (semestre o año). En esta consideración el documento consolidado de PAT Colectivo, debe contener:

Portada

1. Ficha de Identificación

Facultad: Ciencias de la salud		Colectivo Docente	Asignatura
Programa: Medicina			
Semestre: III	Periodo académico: II-2023	1. Jose Dussan Ordoñez 2. Indira Llanos Gonzalez 3. Lucy Villafañe Ferrer 3. Adriano Martínez Villareal 4. Catherine Meza Torres 5. Daniela Garrido Cuentas 6. Miguel Granados Peguero 7. Francisco Liñan Tobias 8. Verónica Castro Bocanegra	1. Cine, tv y salud 2. Microbiología 3. Microbiología 3. Inmunología 4. Inmunología 4. Morfofisiología 5. Morfofisiología 6. Morfofisiología 7. Vida universitaria II
Docente Orientador del seminario			
Albeiro Manuel Marrugo Padilla			
Título del PAT Colectivo			
Alteraciones morfofisiologías, inmunológicas y microbiológicas derivadas del envejecimiento y su relación con la promoción de patologías como el Parkinson, osteoporosis, osteopenia, estenosis aortica y cáncer colorrectal			
Núcleo Problémico			
Adulto mayor y envejecimiento			
Línea de Investigación			
Medicina y sociedad			

2. Informe del Proyecto Académico de Trabajo Colectivo (PAT Colectivo)

- Resumen**

En las últimas décadas, la población mundial ha experimentado un incremento progresivo, debido entre otros factores a los avances en la atención médica. De acuerdo con las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para 2020, el número de adultos mayores se duplicará y el 80% de las personas mayores vivirán en países de ingresos bajos y medianos. Esta situación representará un problema latente de salud pública, dado que la mayoría de los adultos mayores padecen enfermedades crónicas no transmisibles, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, artritis, cáncer y trastornos neurodegenerativos, lo que representa el 70% de las muertes anuales en todo el mundo. Dentro de estas patologías, la enfermedad de Parkinson (EP) es una de las menos estudiadas, esta afecta principalmente a los adultos mayores, repercutiendo

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 2 de 47

negativamente en su calidad de vida. La prevalencia de la EP ha aumentado rápidamente en comparación con otros trastornos neurológicos. Otras patologías de vital importancia son la osteopenia y la osteoporosis, trastornos caracterizados por una disminución de la densidad ósea y una alteración en la microarquitectura ósea. De igual manera, la estenosis aórtica (EA) es una de las valvulopatías más frecuentes a nivel mundial, con una prevalencia significativa. Se enfoca en la válvula aórtica, dificultando el flujo sanguíneo desde el corazón hacia la aorta y puede provocar síntomas como fatiga, disnea, angina de pecho y muerte súbita. Las personas con más factores de riesgo vascular son más propensas a desarrollar EA. En los últimos años se ha prestado cada vez más atención al papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de EP y el cáncer. La microbiota intestinal es un grupo de microorganismos que desempeñan un papel importante en la salud y el bienestar general, y se cree que también contribuye al desarrollo de enfermedades neurológicas. Por otro lado, el cáncer es un problema de salud más asociado al envejecimiento, y el cáncer colorrectal es uno de los cánceres de mayor incidencia en la población mundial. Por ello fue necesario el desarrollo del presente trabajo.

Palabras clave: Parkinson's disease, Gut microbiota, Microglia, Osteoporosis, Osteopenia, Colorectal cancer.

Abstract

In recent decades, the world population has experienced a progressive increase, due among other factors to advances in medical care. According to World Health Organization (WHO) figures for 2020, the number of older adults will double and 80% of older people will live in low- and middle-income countries. This situation will represent a latent public health problem, given that the majority of older adults suffer from chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular diseases, diabetes, arthritis, cancer and neurodegenerative disorders, which represents 70% of annual deaths throughout the world. Within these pathologies, Parkinson's disease (PD) is one of the least studied; it mainly affects older adults, negatively impacting their quality of life. The prevalence of PD has increased rapidly compared to other neurological disorders. Other pathologies of vital importance are osteopenia and osteoporosis, disorders characterized by a decrease in bone density and an alteration in bone microarchitecture. Likewise, aortic stenosis (AS) is one of the most common valve diseases worldwide, with a significant prevalence. It targets the aortic valve, hindering blood flow from the heart to the aorta and can cause symptoms such as fatigue, dyspnea, angina and sudden death. People with more vascular risk factors are more likely to develop AD. In recent years, increasing attention has been paid to the role of the gut microbiota in the development of

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 3 de 47

PD and cancer. The gut microbiota is a group of microorganisms that play an important role in overall health and well-being, and are also believed to contribute to the development of neurological diseases. On the other hand, cancer is a health problem more associated with aging, and colorectal cancer is one of the cancers with the highest incidence in the world population. For this reason, the development of this work was necessary.

Keywords: Lifestyles, health, noncommunicable diseases, type 2 diabetes mellitus, breast c

- **Descripción del Problema**

En las últimas décadas la población mundial ha experimentado un envejecimiento progresivo debido a la disminución de la tasa de natalidad y los avances en la atención médica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 el número de adultos mayores superó el número de menores de cinco años; se estima que el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicará entre el 2015 y para el 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos. ⁽¹⁾

En términos generales, la mayoría de los adultos mayores padecen de algún tipo de enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas las cardiovasculares, diabetes, artrosis, cáncer y neumopatías; representando el 70% del número total de las muertes anuales a nivel mundial. ⁽²⁾

Dentro de las patologías antes descritas, el Parkinson resalta como una de las menos estudiadas, pese a sus efectos importantes sobre la calidad de vida. La enfermedad de Parkinson (EP) es una condición patológica crónica y neurodegenerativa de lenta evolución que afecta al sistema nervioso central. Predomina en los adultos mayores y tiene una incidencia mayor entre los 45 y los 70 años; también es considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente luego de la enfermedad de Alzheimer. Aproximadamente el 90% de los casos de EP se presentan de forma esporádica y el otro 10% suele ser de origen genético. ⁽³⁾

La EP, al ser una enfermedad neurodegenerativa crónica cuyos síntomas incluyen principalmente problemas motores, como la bradicinesia, rigidez, temblores e inestabilidad postural, tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los adultos mayores y de las personas responsables del cuidado de estos. Además,

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 4 de 47

también se asocia con una serie de síntomas no motores, como depresión, ansiedad, deterioro cognitivo y trastornos del sueño, que pueden ser aún más debilitantes. ⁽⁴⁾

A nivel mundial, la discapacidad y las defunciones debidas a la EP se encuentran en un rápido aumento en comparación con otros trastornos neurológicos y la prevalencia de esta se ha duplicado en los últimos 25 años (3). En el año 2016 se estimó que 6,1 millones de personas en el mundo sufrían la enfermedad, siendo esta cifra más del doble de la presentada en 1990 (2,5 millones) y según la OMS, las estimaciones mundiales de la EP en 2019 mostraban una cifra superior a 8,5 millones de personas que padecían la enfermedad. Debido a esto se estima que en el año 2040 habrá alrededor de 17 millones de personas afectadas. El rápido aumento de casos de EP se asocia principalmente con el envejecimiento de la población, la genética y también la exposición a factores ambientales tóxicos. ⁽⁵⁾

Aunque la etiología exacta de EP aún no se comprende completamente, y que diversos factores influyen en esta, se ha acumulado evidencia que muestra que los procesos fisiopatológicos desencadenados como la neuroinflamación especialmente la ocasionada por la activación de la microglía, contribuye en la patogénesis y progresión de la enfermedad, ocasionando la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN). ⁽⁶⁾

La microglía constituye una de las principales células inmunitarias del sistema nervioso central (SNC). Estas muestran una amplia cantidad de funciones, por lo que son consideradas fundamentales para el correcto funcionamiento del cerebro. En condiciones fisiológicas la microglía media procesos de poda y remodelación sináptica, también al momento de presentar infecciones estas células se activan y migran al sitio de la lesión, secretando factores proinflamatorios y antiinflamatorios. ⁽⁷⁾ La activación de la microglía puede ser tanto beneficiosa como perjudicial, dependiendo de su duración y magnitud, mientras que una respuesta microglial adecuada puede ser neuroprotectora, la activación crónica y la liberación de factores proinflamatorios pueden ser neurotóxicos y contribuir a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP. ⁽⁸⁾

La inflamación mediada por microglia tiene efectos dobles en términos de aliviar y exacerbar la progresión de la EP. Cuando la microglía está activada induce neuroinflamación, y puede exhibir dos fenotipos, neurotóxico M1 o neuroprotector M2. La microglía tipo M1 activada, usualmente adopta una morfología ameboide, son altamente capaces de fagocitar y eliminar restos de células apoptóticas y liberan factores proinflamatorios masivos como IL-1 β , IL-12, TNF α . Por el contrario, la microglía activada tipo M2 adopta cuerpos celulares delgados y procesos ramificados, secreta citocinas antiinflamatorias que incluyen IL-4, IL-13, IL-10, TGF β y factor de crecimiento neurotrófico (IGF- 1 a). ⁽⁷⁾

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 5 de 47

Por otro lado, en los últimos años, se ha prestado una creciente atención al papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de la EP. La microbiota intestinal es el conjunto de microorganismos que viven en el intestino. Estos microorganismos juegan un papel importante en la salud y el bienestar general, y se cree que también pueden desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedades neurológicas. Esta enfermedad tiene una incidencia mayor entre los 45 y 70 años y resulta ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer. El 90% de los casos suelen presentarse de manera esporádica y el 10% restante suele ser de origen genético. ⁽⁹⁾

Se ha observado que los pacientes con EP tienen una composición de la microbiota intestinal diferente a la de las personas sanas. En particular, los pacientes con EP suelen tener una menor abundancia de bacterias beneficiosas, como las bifidobacterias y los lactobacilos, y una mayor abundancia de bacterias potencialmente dañinas, como las enterobacterias. ⁽⁹⁾

Por lo dicho anteriormente se ha demostrado que la exposición a ciertos factores que alteran la microbiota intestinal, como la infección por *Helicobacter pylori* o el uso de antibióticos, aumenta el riesgo de desarrollar EP. Gracias a esto se han propuesto varios mecanismos por los que la microbiota intestinal podría contribuir al desarrollo de la EP. Uno de los mecanismos más estudiados es la inflamación; La inflamación intestinal puede desencadenar una respuesta inflamatoria en el cerebro, lo que puede dañar las neuronas dopaminérgicas. Otro mecanismo propuesto es la alteración de la barrera intestinal, ya que esta es una capa de células que protege el intestino de los agentes nocivos, por lo que una alteración de esta barrera puede permitir que las toxinas y las bacterias pasen al torrente sanguíneo y lleguen al cerebro y por consiguiente causar muerte neuronal por lo que se favorece a un desarrollo más progresivo de EP. ⁽⁹⁾

Otra patología asociada con el envejecimiento es la osteopenia y la osteoporosis, trastornos caracterizados por una disminución en la densidad ósea y una alteración en la microarquitectura del tejido óseo. A medida que las personas envejecen, se vuelven más susceptibles a estos problemas debido a una serie de factores biológicos, como la disminución en la producción de hormonas esenciales para la salud ósea y la disminución en la absorción de calcio, un mineral crítico para la formación de huesos fuertes. Según la OMS, las tasas más altas de osteoporosis y osteopenia se dan entre las mujeres tanto en los países del norte de Europa como en los Estados Unidos. en los países más desarrollados de Asia (Japón, Taiwán, Corea) la incidencia es alta, y existe una mayor concentración de adultos mayores, por lo tanto, la frecuencia de osteoporosis es mayor que en los países en vías de desarrollo en donde los grupos poblacionales son más jóvenes, debido a que la frecuencia de la patología y de las fracturas es menor. ⁽¹⁰⁾

En Europa, la prevalencia de la osteoporosis varía de un país a otro, pero en general, se estima que alrededor del 22% de las mujeres posmenopáusicas en

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 6 de 47

Europa occidental tienen osteoporosis. En Japón, debido a la baja ingesta de calcio en la dieta tradicional japonesa y al envejecimiento de la población, se estima que alrededor del 26% de las mujeres mayores de 50 años padecen de esta. En China, ha aumentado debido a cambios en la dieta y el estilo de vida; se estima que alrededor del 14% de las mujeres chinas mayores de 50 años han sido diagnosticadas; este es un caso especial donde la incidencia es mayor en hombres que en mujeres. En Canadá, la prevalencia es similar a la de los Estados Unidos, con una estimación de más de 2 millones de personas afectadas. En Australia, se estima que alrededor del 4% de la población tiene osteoporosis, y un número significativamente mayor tiene osteopenia. ⁽¹⁰⁾

Según la OPS en Estados Unidos, se estima que alrededor de 10 millones de personas tienen osteoporosis y aproximadamente 44 millones tienen osteopenia. También vale la pena enfatizar que las proporciones de negros en este país y otros países son menores que las de blancos de la misma edad; por lo que provoca más de 1,5 millones de fracturas cada año. Recientemente, en el estudio LAVOS (*Latin American Vertebral Osteoporosis Study*) se encontró una prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas de 11.18% en 1.922 mujeres de 50 años o mayores, de países como Argentina, Brasil, Colombia, México y Puerto Rico. Como ya se mencionó, tanto la fractura vertebral como la de cadera tienen efectos negativos a largo plazo, ya que deterioran la calidad de vida, disminuyen la independencia del paciente y aumentan la mortalidad. México por su parte, es considerado el país más afectado con estas patologías, con 103.300 millones de habitantes, en su mayoría jóvenes, ya que sólo el 6.0% son mayores de 60 años y 2.3% tienen más de 75 años de edad, sin embargo, más del 53.3% de los adultos mayores tienen osteopenia y el 43.3% sufre de osteoporosis. ⁽¹¹⁾

Según el ministerio de salud en Colombia se identificaron 249.803 casos con diagnóstico de osteoporosis en personas mayores de 50 años. Se estima una prevalencia de 2.440 casos por 100.000 habitantes. el 92% eran mujeres con una relación mujer. Existe la prevalencia por sexos: en mujeres, 4.210 casos por 100.000 personas, y en hombres, 395 casos por 100.000 personas; y se presenta osteoporosis con fractura en el 18% de los casos anotados en el registro. los departamentos con mayor prevalencia son: Risaralda, Antioquia y Caldas. probablemente en estas zonas el registro ha sido más adecuado. ⁽¹²⁾

Por otro lado, la Estenosis Aórtica (EA) es una de las valvulopatías más frecuentes a nivel mundial, con una prevalencia significativa, siendo una entidad cada vez más diagnosticada en la población adulta mayor, la cual posee un componente degenerativo de calcificación valvular importante, representando en gran medida un sustrato de cardiopatía congénita de base con comorbilidades asociadas. Se caracteriza por el estrechamiento de la válvula aórtica, lo que dificulta el flujo sanguíneo desde el corazón hacia la aorta. Los velos de la válvula aórtica se engrosan y calcifican, lo que reduce su área y el flujo sanguíneo. Esto puede

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 7 de 47

provocar síntomas como fatiga, disnea, angina de pecho e incluso muerte súbita.
(13)

En cuanto al desarrollo de la estenosis, actualmente se sabe que las personas que padecen más factores de riesgo vascular van a ser más propensos a desarrollar esta lesión valvular. Así, actualmente se ha identificado de manera precisa una serie de factores de riesgo, como la edad avanzada (por cada 10 años se duplica el riesgo), el sexo (siendo la población masculina la más susceptible), el hecho de ser fumador activo (se incrementa el riesgo un 30%) así como tener hipertensión arterial (el riesgo se incrementa un 20%) y el colesterol elevado. (14)

Los síntomas de la EA pueden ser leves o no existir al principio. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas pueden incluir: falta de aire al realizar ejercicio, fatiga, mareos o desmayos y dolor en el pecho. El diagnóstico de EA se realiza mediante un examen físico, una radiografía de tórax, un ecocardiograma y una prueba de esfuerzo. En las últimas dos décadas se han logrado grandes avances en la comprensión de la fisiopatología de esta afección, pero aún no se han desarrollado terapias médicas para frenar la progresión de la enfermedad. (15)

Tanto la función sistólica como la diastólica se ven afectadas por la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis, reduciendo la esperanza de vida y a su vez, dando cabida a las comorbilidades asociadas como: el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la insuficiencia renal, la obesidad visceral y el síndrome metabólico parecen tener una implicación en el desarrollo de la estenosis aórtica. Esta ocurre en aproximadamente un 25% de todos los pacientes con cardiopatía valvular, es la causa más común de recambio valvular aórtico. La principal causa de la EA es la EA calcificada (degenerativa o senil) en contexto de valvulopatía congénita aórtica bicúspide. (16)

Finalmente, uno de los problemas de salud más asociados al envejecimiento es el cáncer, una condición que sin dudas repercute de manera significativa la calidad de vida de las personas. Dentro de los procesos carcinogénicos, uno de los que más impacta en la salud y el bienestar del adulto mayor es el cáncer colorrectal, el cual se ha asociado con las alteraciones de la microbiota intestinal, un ecosistema endógeno poblado de Bacterias, *Archaea*, Eukarya y virus, donde cuatro filos bacterianos *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* representan el 98% de los microorganismos que poseemos los seres humanos en nuestro intestino, esta se encarga de regular las funciones normales del intestino, como la digestión de los alimentos, la absorción de nutrientes, además proporciona vitaminas y poliaminas esenciales. (17) Teniendo en cuenta esto, las primeras fases de colonización microbiana son cruciales para la homeostasis del individuo, que comienza su desarrollo desde el parto; aun cuando pueda existir una exposición limitada a microorganismos durante la etapa fetal. (18)

En los adultos mayores el envejecimiento provoca cambios en la composición de la microbiota debido a la reducción de comensales beneficiosos como los

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 8 de 47

Firmicutes y *Akkermansia muciniphila* , y el aumento de comensales proinflamatorios (proteobacterias) y anaerobios facultativos, lo cual provoca un deterioro en la integridad del epitelio intestinal aumentando la filtración de bacterias oportunistas que son las encargadas del desarrollo de los procesos inflamatorios y la desregulación de la homeostasis intestinal como es el caso de la *E.coli*, lo que lleva consigo un aumento del riesgo de padecer enfermedades asociadas al envejecimiento como por ejemplo el cáncer colorrectal. ⁽¹⁷⁾

A nivel mundial el cáncer colorrectal ocupa el 3er lugar en los cánceres de mayor incidencia después del cáncer de mama y de pulmón con 1 931 590 casos nuevos en 2020, en el adulto mayor ocupa el 2do lugar con 1 155 516 casos nuevos en 2020 entre los factores de riesgo que encontramos para desarrollar este cáncer se encuentra el alcoholismo, abuso del cigarrillo, obesidad y antecedentes hereditarios. ^(19,20)

Según el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en 2021 el cáncer colorrectal fue el cuarto cáncer más incidente en hombres con un total de 206 casos nuevos (8,4%), mientras que en mujeres ocupa el quinto lugar con 166 casos incidentes (5,4%). Posterior a esto, fue el cuarto carcinoma más causante de muertes en Colombia para ambos sexos, provocando en este mismo año 45 muertes masculinas (7,9%) y 61 muertes femeninas (8,5%). ⁽²¹⁾

Por todo lo antes descrito se planteó la siguiente pregunta problema:

¿Cuáles son las alteraciones morfofisiológicas, inmunológicas y microbiológicas derivadas del envejecimiento y su relación con la promoción de patologías como el Parkinson, osteoporosis, osteopenia, estenosis aortica y cáncer colorrectal?

- **Justificación**

Es fundamental tener un conocimiento sólido de los cambios fisiológicos que trae consigo el envejecimiento a nivel cardiovascular, renal e inmunológico, así como en la microbiota del tracto intestinal, para comprender mejor los efectos que tiene el envejecimiento. sobre la salud y ser capaz de diseñar estrategias adecuadas de intervención y prevención. Esta comprensión nos permite diferenciar entre cambios normales y cambios patológicos, mejorar la detección temprana de enfermedades cardiovasculares y brindar una atención médica más efectiva e individualizada a los pacientes mayores. Además, podemos detectar mejor y antes cambios anormales en los pacientes. Además, tener conciencia de estos cambios puede ayudar a promover elecciones de estilos de vida saludables y a prevenir el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la población en su conjunto.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 9 de 47

• **Objetivos**

General: Describir las alteraciones morfofisiológicas, inmunológicas y microbiológicas derivadas del envejecimiento y su relación con la promoción de patologías como el Parkinson, osteoporosis, osteopenia, estenosis aortica y cáncer colorrectal

Específicos

- ✓ Conocer la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.
- ✓ Conocer los factores que modifican la composición de la microbiota intestinal que pueden incidir en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.
- ✓ Establecer la participación de la microglía en la acumulación de alfa sinucleína y la liberación de citoquinas proinflamatorias durante el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.
- ✓ Definir los aspectos morfofisiológicos de la osteopenia y la osteoporosis.
- ✓ Comparar las características morfofisiológicas de las patologías osteomusculares seleccionadas en el adulto mayor.
- ✓ Mencionar las implicaciones y consideraciones de la osteopenia y la osteoporosis en la calidad de vida del adulto mayor.
- ✓ Distinguir las características de la clasificación de la estenosis aórtica y sus complicaciones de acuerdo a la edad del adulto mayor.
- ✓ Distinguir los principales cambios morfofisiológicos implicados en la formación de la estenosis aórtica entre un adulto mayor y un individuo joven.
- ✓ Describir los cambios asociados a la composición de *E. coli* en la microbiota intestinal del adulto mayor.
- ✓ Revisar los posibles mecanismos carcinogénicos de la *E. coli*.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 10 de 47

- **Marco Teórico o Referente Teórico**

Envejecimiento: El envejecimiento es un proceso biológico complejo y multidimensional que ocurre de manera natural y gradual a lo largo del tiempo en los organismos vivos. Este fenómeno se caracteriza por el deterioro progresivo y acumulativo de las funciones y estructuras del organismo, lo cual conlleva a una disminución gradual de la capacidad de adaptación y recuperación frente a los estresores internos y externos. El envejecimiento se manifiesta en múltiples niveles que van desde los cambios moleculares y celulares hasta los efectos en los tejidos, órganos y sistemas. A medida que envejecemos, se producen modificaciones en el ADN, la expresión génica, la regulación hormonal y el metabolismo, entre otros procesos fundamentales. Estos cambios contribuyen a la disminución de la capacidad regenerativa y reparadora del organismo, lo que se traduce en una mayor vulnerabilidad a enfermedades crónicas y un declive gradual de la función fisiológica. Es importante tener en cuenta que el envejecimiento es un fenómeno altamente heterogéneo, es decir, cada individuo puede experimentarlo de manera diferente. Existen factores genéticos, epigenéticos y ambientales que influyen en la velocidad y la forma en que se manifiesta el envejecimiento en cada persona. Además, el estilo de vida, la dieta, la actividad física y otros factores pueden influir en la salud y el bienestar durante el proceso de envejecimiento. ⁽²²⁾

Cambios morfofisiológicos asociados al envejecimiento: Los cambios morfofisiológicos asociados al envejecimiento hacen alusión a las modificaciones estructurales y funcionales que ocurren en el cuerpo humano a medida que se avanza en edad. Estos cambios afectan diversos sistemas y órganos del organismo y pueden influir en la capacidad de funcionamiento y adaptación del individuo. A nivel morfológico, el envejecimiento se caracteriza por alteraciones en los tejidos y órganos, observándose una disminución significativa en la masa muscular, el volumen de órganos como el corazón y los riñones, y la densidad ósea. Además, hay cambios en la estructura y composición de la piel, como la reducción de la elasticidad y la aparición de arrugas. A nivel fisiológico, por otro lado, el envejecimiento se asocia con modificaciones en el funcionamiento de los sistemas, por ejemplo, un deterioro en la función del músculo cardíaco, una disminución en la elasticidad de los vasos sanguíneos y una reducción en la capacidad de respuesta a situaciones de estrés. En el sistema respiratorio, se produce una disminución en la capacidad pulmonar y una disminución en la eficiencia de los intercambios gaseosos. El sistema nervioso también se ve

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 11 de 47

afectado, con una disminución en la velocidad de conducción nerviosa y una disminución en la plasticidad neuronal. (23-25)

Respuesta inmune: La respuesta inmune es un proceso fisiológico complejo altamente regulado que consiste en la interacción coordinada de células y moléculas del sistema inmunitario para reconocer, neutralizar y eliminar los agentes extraños, como bacterias, virus, entre otros, preservando así la integridad y el funcionamiento óptimo del organismo. Durante la respuesta inmune, se activan y reclutan diversas células del sistema inmunitario, como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK), entre otras. Estas células trabajan en conjunto para reconocer y distinguir entre los componentes propios y extraños del organismo, desencadenando respuestas específicas y no específicas para eliminar las amenazas. La respuesta inmune puede ser clasificada en dos categorías principales: la respuesta inmune innata y la respuesta inmune adaptativa. La respuesta innata es la primera línea de defensa y responde de manera rápida y generalizada ante la presencia de agentes extraños. Por otro lado, la respuesta inmune adaptativa es específica para cada antígeno y se caracteriza por una memoria inmunológica que permite una respuesta más rápida y eficiente en encuentros posteriores con el mismo antígeno. (26, 27)

Microbiota: La microbiota se refiere a la comunidad diversa de microorganismos, principalmente bacterias, que habitan en diversos hábitats del cuerpo humano, como el tracto gastrointestinal, la piel, las vías respiratorias y los genitales. Estos microorganismos forman una simbiosis íntima con el hospedador, desempeñando funciones clave en la salud y el equilibrio fisiológico del organismo. La microbiota humana está compuesta por billones de microorganismos que interactúan entre sí y con las células del hospedador, influyendo en una amplia variedad de procesos biológicos. Estos microorganismos desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario, la digestión y absorción de nutrientes, la síntesis de vitaminas y metabolitos, la protección contra patógenos y la modulación de la respuesta inflamatoria. (28, 29)

- **Metodología**

Para el desarrollo de los PATc se realizaron revisiones de la literatura en las principales bases de datos y metabuscadores de las ciencias de la salud: Pubmed, Science Direct, EBSCOhost, LILACS, HINARI y Scielo. Para ello se buscaron artículos en inglés y español de revisión y originales empleando descriptores de

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 12 de 47

las ciencias de la salud (DeCS) como cambios morfofisiológicos, sistema cardiovascular, microbiota intestinal, estilos de vida, sistema inmune, entre otros. Una vez obtenidos los artículos se organizaron y extrajo la información pertinente.

- **Consideraciones éticas y de propiedad intelectual.** No aplican.

- **Propiedad Intelectual del proyecto.**

Se actuará en el marco de lo establecido en el acuerdo No. 019 de octubre 23 de 2009, Estatuto de Propiedad Intelectual CURN. La propiedad y los derechos patrimoniales serán distribuidos acorde a lo contemplado en el capítulo I de las disposiciones generales, capítulo II de propiedad intelectual, capítulo III de la titularidad de los derechos de propiedad intelectual artículo 14 incisos a y e, artículo 15 y capítulo V de los incentivos a la generación de conocimiento artículo 19 y los demás que en el mismo acuerdo se contemplan

- **Resultados (análisis y discusión)**

- ✓ **Objetivo 1: Conocer la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una condición neurodegenerativa crónica que afecta principalmente a la función motora, aunque también puede involucrar una variedad de síntomas no motores. Para comprender la fisiopatología de esta afección, es esencial explorar los mecanismos subyacentes que la desencadenan y mantienen. ⁽³⁰⁾

La EP se caracteriza por la muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas en una región específica del cerebro conocida como la sustancia negra para compacta (SNpc). Esta región, ubicada en el mesencéfalo, juega un papel crucial en el control del movimiento. La pérdida de estas neuronas dopaminérgicas lleva a una disminución significativa en los niveles de dopamina, un neurotransmisor fundamental para la regulación del movimiento y el estado de ánimo. Como resultado, los pacientes con EP desarrollan una serie de síntomas motores característicos, como el temblor en reposo, la rigidez muscular y la bradicinesia (movimientos lentos). ⁽³⁰⁾

Sin embargo, antes de que estos síntomas motores se vuelvan evidentes, es común que los pacientes experimenten síntomas no motores, que a menudo se pasan por alto. Estos síntomas pueden incluir trastornos en la conducta del sueño, como el insomnio o la somnolencia diurna excesiva, pérdida de la capacidad

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 13 de 47

olfativa, problemas digestivos como el estreñimiento, depresión y ansiedad. Estos síntomas no motores pueden ser debilitantes y afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Desde una perspectiva neurobiológica, la disfunción en la EP se relaciona directamente con los ganglios de la base (GB), un conjunto de núcleos subcorticales que desempeñan un papel esencial en la regulación de los movimientos y el procesamiento de la información sensorial y emocional. Los GB incluyen el núcleo estriado (que se divide en caudado y putamen), el núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido (que se divide en globo pálido externo e interno, GPe y GPi). Estos núcleos están conectados entre sí y forman circuitos motores, límbicos y asociativos en el cerebro. ⁽³⁰⁾

La depleción de dopamina en la EP conduce a una alteración en la actividad de estos circuitos de los GB. En particular, se observa una hiperactividad de la llamada "vía indirecta" que normalmente inhibe la selección del programa motor, lo que a su vez resulta en una inhibición del tálamo y, en última instancia, en una disminución de la actividad locomotora y bradicinesia. Por otro lado, la "vía directa", que normalmente facilita el movimiento, se inhibe debido a la falta de dopamina, lo que contribuye a los síntomas motores característicos. Además de los cambios en la actividad de los GB, se han identificado otros factores en la fisiopatología de la EP. Se ha sugerido que la disfunción mitocondrial, la agregación de la proteína α -sinucleína, las alteraciones en la autofagia, el estrés del retículo endoplasmático y la desregulación de la homeostasis intracelular de calcio pueden contribuir a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Estos mecanismos pueden interactuar de manera compleja y conducir a la neurodegeneración observada en la EP. ⁽³¹⁾

Además, las neuronas dopaminérgicas ubicadas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) forman parte de la vía nigroestriatal, la cual se proyecta hacia los ganglios basales y ejerce control sobre la actividad de las neuronas estriatales. Estas neuronas estriatales, a su vez, influyen en la actividad del tálamo de manera directa o indirecta. En condiciones normales, la vía indirecta se encuentra bajo la inhibición de la dopamina liberada en los receptores D2 de las neuronas estriatales en el núcleo caudado y putamen. Sin embargo, en la enfermedad de Parkinson (EP), la deficiencia de dopamina elimina esta inhibición, lo que resulta en la desinhibición de las neuronas estriatales. Estas neuronas, a su vez, inhiben el globo pálido externo (GPe), que normalmente inhibe el núcleo subtalámico (NST), llevando a su desinhibición. El NST envía señales glutamatérgicas hacia la sustancia negra pars reticulata y el globo pálido interno (GPi), desde donde se inhiben los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza cerebral. Este proceso, en última instancia, conduce a una disminución en la actividad motora y a la consiguiente bradicinesia.

Por otro lado, la vía directa suele estar excitada gracias a la liberación de dopamina en los receptores D1 de las neuronas estriatales. Sin embargo, en la EP, esta excitación disminuye, lo que conlleva a la inhibición de las neuronas

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 14 de 47

estriatales. Estas neuronas estriatales, a su vez, inhiben el GPi y la SN pars reticulata, que normalmente inhiben la actividad del tálamo. Como resultado, el tálamo queda libre para enviar señales excitatorias a la corteza motora, generando la actividad motora, en este caso, en forma de temblor.

Para la clasificación clínica se subdivide en síntomas motores y síntomas no motores los cuales se encuentran con mayor prevalencia en estos pacientes, y pueden iniciar antes que los síntomas motores. ⁽³²⁾ Los síntomas motores van desde temblores, rigidez, bradicinesia (a menudo acinesia) y anomalías posturales (caracterizadas por una marcha arrastrada). Entre los síntomas no motores se encuentran depresión, ansiedad, apatía, deterioro cognitivo, demencia y psicosis. Además, también se observan muchos síntomas no neurológicos y no motores del tracto gastrointestinal (GI), como estreñimiento, distensión abdominal, incontinencia urinaria, anosmia y embotamiento afectivo. ⁽³³⁾

Desde un punto de vista anatomopatológico, la EP se considera como una alfa-sinucleopatía, un trastorno que está relacionado con la anómala agregación intraneuronal de la proteína alfa-sinucleína (aSyn), que conlleva a su depósito en el citoplasma de las neuronas como inclusiones llamadas cuerpos de Lewys; esto produce la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra.

En condiciones normales, aSyn participa en el mantenimiento de la homeostasis de la liberación de neurotransmisores, como la dopamina, al interactuar con proteínas involucradas en la fusión y el transporte de vesículas sinápticas. Además, aSyn parece ser fundamental para el desarrollo de las neuronas dopaminérgicas. En un estudio que analiza el papel de la alfa-sinucleína en el desarrollo de las neuronas, García-Reitboeck et al. (2013) descubrieron que, en presencia de alfa-sinucleína de ratón endógena, los ratones de tipo salvaje tenían una mayor cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra en comparación con los ratones con deleciones del gen de la alfa-sinucleína. De acuerdo con esta noción, dos estudios recientes han encontrado que la ausencia de alfa-sinucleína que funcione normalmente se correlaciona con una disminución en el número de neuronas dopaminérgicas observadas en la sustancia negra (García-Reitboeck et al., 2013; Calo et al., 2016). En conjunto, estos estudios sugieren que la alfa sinucleína es fundamental para la regulación de la dopamina y proporcionan una explicación de por qué los niveles de dopamina disminuyen en el cerebro de los pacientes con EP. ⁽³⁴⁾

EP se relaciona con rigidez y temblores provocados por los nervios y el sistema nervioso central, es importante mencionar que los ganglios basales y la corteza motora juegan un papel importante en las funciones motoras. En cuanto a los ganglios basales estos reciben estímulos por medio del estriado; que está conformado por el núcleo caudado y el putamen y estas señales salen por el globo pálido interno y la sustancia negra, para que se dé la entrada y salida de señales debe haber conexión por medio de vías directas e indirectas (4).

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 15 de 47

La vía directa hace uso de receptores dopaminérgicos los cuales tienen un efecto inhibitorio, mientras que la vía indirecta utiliza el glutamato para ocasionar un efecto excitatorio y activar las neuronas del globo pálido interno y la sustancia negra generando así un efecto en el mesencéfalo y en las neuronas talamocorticales. En los ganglios basales se encuentran cuerpos de Lewy los cuales son inclusiones originadas por la fosforilación de la proteína citoplasmática Alfa-Sinucleína induciendo a una muerte neuronal. La neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, secundario a inclusiones de alfa-Sinucleína, lidera la depleción de dopamina en el estriado, lo que es considerado el principal factor responsable en la patogénesis de la enfermedad. Al haber síntomas motores se indica que se ha perdido aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra y los niveles dopaminérgicos en el estriado disminuyen al 80% donde prevalece el efecto excitatorio de la vía indirecta (4, 12).

Varias hipótesis de investigaciones han sugerido que una lesión del sistema nervioso entérico (SNE) debido a las bacterias intestinales puede promover la agregación de α -sinucleína y su propagación, a través del nervio vago hasta el cerebro a través del tronco encefálico, el mesencéfalo, el prosencéfalo basal y las áreas corticales. Por ello hasta la fecha, varios estudios han investigado los cambios microbianos intestinales asociados a los pacientes con la enfermedad de Parkinson y sus investigaciones han tenido una relación con el desarrollo temprano de la disfunción gastrointestinal y dando como resultado que la microbiota intestinal afecta las funciones cerebrales con posibles efectos fisiopatológicos en el deterioro motor esta enfermedad (13).

La disfunción gastrointestinal, un síntoma no motor importante de la EP, no sólo tiene una alta incidencia, sino que también aparece varios años antes de los síntomas motores característicos (25).

Actualmente, los científicos han estudiado ampliamente la influencia de la microbiota intestinal en la EP y se la ha denominado eje microbiota-intestino-cerebro (MGBA) (26). Numerosos estudios han demostrado que las microbiotas intestinales anormales no solo están estrechamente asociadas con la disfunción gastrointestinal en pacientes con EP, sino que también pueden ser un mecanismo importante subyacente al proceso patológico de la EP (27,28). Recientemente, se ha informado que la disfunción de los microbiomas gastrointestinales (GM) ocurre antes o al mismo tiempo que la EP, y la patología de la EP está estrechamente asociada con los cambios de la GM (29). Nielsen et al (30) demostraron que los individuos infectados con *Helicobacter pylori* tienen más probabilidades de inducir el desarrollo de la EP. Devos et al informaron que la mayoría de los pacientes con EP tienen colitis, que puede mejorar la respuesta inflamatoria periférica y cerebral y promover la patogénesis de la EP.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 16 de 47

✓ **Objetivo 2: Establecer la participación de la microglía en la acumulación de alfa sinucleína y la liberación de citoquinas proinflamatorias durante el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.**

La microglía son células inmunitarias innatas del sistema nervioso central (SNC), representan aproximadamente el 10% de la población de las células cerebrales adultas y están presentes en todas las estructuras del SNC, siendo numerosas en el hipocampo, el telencéfalo olfatorio, los ganglios basales y la sustancia negra con una proporción de hasta el 12% en esta zona. ⁽³⁵⁾

Existen diferencias temporales y espaciales en la función y el perfil transcripcional, que parecen estar regulados por diferentes circuitos neuronales y edad. Según datos de estudios transcripcionales y epigenómicos, la microglía se puede clasificar en tres etapas con expresión genética y perfiles funcionales distintos: temprana, pre adulta y adulta. ⁽³⁶⁾

En la edad adulta, la microglía depende de la estimulación constante de los receptores del factor estimulante de colonias 1 (Csf1), la interleucina-34 (IL-34), un ligando alternativo para el receptor Csf1 producido por las neuronas del cerebro, es esencial para el mantenimiento de la microglía. Estas células desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del cerebro, la defensa inmune y el mantenimiento de la homeostasis del SNC. La microglía, con procesos ramificados y móviles, vigila el parénquima cerebral en busca de disfunción, infección o daño. ⁽³⁵⁾

En un microambiente sano la comunicación entre la microglia y las neuronas tiene lugar en múltiples niveles, que van desde interacciones indirectas hasta interacciones solubles. Mensajeros para contactos directos entre membranas con una regulación más sofisticada de ambos microgliales y funciones neuronales hacia la reducción de la distancia entre las dos membranas celulares. La microglía puede dar forma a la actividad de Neuronas del sistema nervioso central (SNC) o nervios periféricos, a través de rutas neuronales o humorales, mientras que las acciones microgliales pueden estar influenciadas por neuronas en el SNC o en el SNP; Dentro del SNC, la información puede pasar indirectamente desde las neuronas a la microglia, y viceversa, a través de varios intermediarios por ejemplo, los astrocitos reciben y proporcionan simultáneamente información que da forma a las respuestas de ambas neuronas y microglía. En respuesta a una lesión cerebral, la microglia influye en el reclutamiento de células inmunes periféricas en el cerebro, Considerando que los efectos de los mediadores derivados de células inmunitarias (ej: proteasas y citosinas) sobre la actividad y las lesiones neuronales están bien documentado. ⁽³⁷⁾

Para mantener la actividad homeostática, la microglía primero debe poder detectar la velocidad de activación actual de las neuronas. Para lograr esto, expresa

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 17 de 47

receptores de purinas y de muchos neurotransmisores comunes para detectar directamente la comunicación sináptica. ⁽³⁸⁾ Entre las funciones asignadas a las células gliales en el cerebro adulto sano, los astrocitos afectan los procesos cognitivos del aprendizaje y la memoria, mientras que clásicamente se piensa que la microglía son elementos inmunes para los procesos sinápticos y cognitivos. ⁽³⁶⁾

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador utilizado para la comunicación entre las neuronas del SNC. Se ha demostrado que la microglía expresa receptores de glutamato tanto metabotrópicos (mGluR) como ionotrópicos (iGluR). Los receptores metabotrópicos incluyen el grupo I (mGluR5), el grupo II (mGluR2 y 3) y el grupo III (mGluR4, 6 y 8, pero no mGluR7). La estimulación de los receptores metabotrópicos de glutamato de los grupos I y III a menudo se asocia con la inducción de un fenotipo de microglía neuro-protector. Los receptores ionotrópicos de glutamato desencadenan cambios funcionales en la microglía, lo que conduce más notablemente a aumentos en la liberación de TNF- α , IL-1 β y óxido nítrico, y reordenamientos citoesqueléticos que resultan en cambios en morfología y comportamiento dinámico. ⁽³⁶⁾

La microglía expresa receptores purinérgicos en niveles particularmente altos en relación con otros tipos de células en el SNC. Estos receptores se dividen en las familias metabotrópica P2Y y ionotrópica P2X, y responden a la liberación de ATP neuronal, que se produce tras la estimulación neuronal. ⁽³⁶⁾

La microglía detecta la activación neuronal a través de la estimulación de mGluR e iGluR mediante glutamato, y la detección de ATP/ADP inducido por actividad y niveles de adenosina a través de P2YR y receptores de adenosina. Los niveles de glutamato y ATP también regulan la producción microglial de TNF- α , IL-1 β , BDNF y ROS. La disminución del tono de glutamato estimula la liberación de TNF- α , que se une al TNFR1 postsináptico y aumenta la expresión superficial de los iGluR, aumentando así la actividad neuronal. ⁽³⁶⁾

Además de desempeñar funciones críticas en la plasticidad, la regulación de la formación, la fuerza y la reubicación sináptica en el cerebro en funcionamiento, también ayuda en la introducción de nuevas neuronas a lo largo de la vida, con fuertes implicaciones para procesos cognitivos. La neurogénesis adulta está regulada positivamente por el ejercicio y el enriquecimiento ambiental, y disminuida por el envejecimiento y las enfermedades. La generación e integración de nuevas neuronas es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y los procesos cognitivos. La generación de nuevas neuronas está íntimamente relacionada con el proceso normal de aprendizaje y olvido. ⁽³²⁾

La microglía sufre cambios morfológicos en condiciones patológicas que pueden categorizarse y cuantificarse según parámetros como el tamaño del soma, la ramificación celular, la complejidad de las ramificaciones y la forma. La detección de señales derivadas de patógenos inicia respuestas microgliales que, por un lado, instigan la inflamación, pero, por otro, intentan resolver la lesión, proteger el

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 18 de 47

SNC de las consecuencias de la inflamación y apoyar la reparación y remodelación del tejido. La clasificación demasiado simplificada, que divide la microglía en macrófagos inflamatorios M1 y proregenerativos M2, no explica la diversidad de subpoblaciones mieloides en el cerebro enfermo. ⁽³¹⁾

Por otro lado, El tráfico de membranas es un proceso logístico clave en el mantenimiento de la homeostasis celular, especialmente en neuronas, ya que presentan una morfología altamente polarizada con compartimentos muy definidos. Podemos dividir este tráfico en dos vías importantes: la vía secretora o biosintética y la vía endocítica. En la vía secretora o biosintética, las proteínas recién sintetizadas viajan en vesículas por las cisternas del retículo endoplasmático (RE) y se transportan al aparato de Golgi (AG), que constituye su principal plataforma de clasificación, mientras que la endocítica es una vía de entrada a la célula en la que juegan un papel fundamental las guanosina trifosfatasa (GTPasas) Rab. Las vesículas derivadas del proceso de endocitosis, llamadas endosomas, sufren múltiples modificaciones para adquirir distintas identidades, como cambios en sus proteínas Rab, aumento de vesículas intraluminales (para formar endosomas tardíos) o acidificación (para formar lisosomas). ⁽³⁰⁾

Por tanto, ambas rutas, endocítica y secretora, confluyen y requieren un continuo intercambio de membranas altamente regulado, ahora bien, existen múltiples estudios que muestran fallos en la vía endocítica y secretora como consecuencia de mutaciones o sobreexpresión de α -Syn. Se ha visto que la sobreexpresión de α Syn bloquea el tráfico entre el RE y el AG en levaduras, las cuales, aunque no poseen de forma natural esta proteína, proporcionan un modelo simple y manipulable para su estudio. También se ha determinado la interacción y/o colocalización de α -Syn con las proteínas Rab3A, Rab5, Rab8 y Rab11. De hecho, en modelos neuronales, Rab8A (encargada del tráfico postAG) y Rab3A (específica de terminales presinápticos e implicada en organización y fusión de vesículas sinápticas) pueden rescatar la degeneración y alteraciones causadas por α -Syn, por lo que las interacciones anormales con estas proteínas serían clave en los fallos del tráfico. ⁽²⁹⁾

Otro pilar fundamental en la fisiopatología de la EP son los procesos degradativos. Existen tres tipos principales de rutas degradativas en mamíferos: la autofagia mediada por chaperonas (CMA), la microautofagia y la macroautofagia. En el caso de la CMA, se trata de una ruta con fines regulatorios (controlando la vida media de determinadas proteínas) y de control de calidad proteínico (eliminando proteínas dañadas o mal sintetizadas), la microautofagia, en cambio, consiste en la invaginación de la membrana lisosomal para capturar una porción de citoplasma con el material a degradar y la macroautofagia (denominada en adelante como autofagia o vía autofágica-lisosomal) es la única de estas vías que requiere de la formación de membranas y vesículas para llevarse a cabo y, por tanto, la que

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 19 de 47

tiene capacidad de degradar material más voluminoso (como orgánulos de la propia célula y agregados proteínicos).

La CMA se ha implicado en múltiples estudios en la fisiopatología de la EP. En 2004 y 2008 se publicó que las formas mutantes y modificadas por dopamina de α Syn bloqueaban LAMP2A impidiendo su propia degradación y la de otros sustratos. Posteriormente se vio que la disfunción de la CMA, en líneas celulares expresando α Syn silvestre y la forma mutante A53T, podía ir acompañada de una inducción compensatoria de la autofagia. Congruente con esta disfunción, en un estudio postmortem de pacientes con EP se encontraron niveles reducidos de LAMP2A y HSC70 en la SNc y la amígdala y, en otro más reciente, esta reducción de LAMP2A se correlacionaba además con los aumentos de α Syn, por tanto, la CMA parece tener un papel relevante en la fisiopatología de la EP asociada con α Syn. ⁽²⁹⁾

α Syn puede afectar a la vía autofágica-lisosomal en distintos niveles, y existen pruebas tanto de inhibiciones como de activaciones perjudiciales de esta ruta ante sobreexpresión o formas patológicas de α Syn. A su vez, defectos en esta vía degradativa pueden afectar a la propia degradación de α Syn y a su expulsión al medio extracelular, generando más acúmulos y propagación y retroalimentando, de este modo, el proceso. En cerebros de pacientes con EP se hallaron incrementos en la cantidad de autofagosomas y, en modelos animales de α Syn, también se han encontrado niveles aumentados del marcador de autofagosomas LC3-II y de Beclina1. Sin embargo, no está claro si estos aumentos procederían de un incremento en su formación (como mecanismo compensatorio a una inhibición de la CMA, por ejemplo) o de un flujo autofágico defectuoso. ⁽²⁹⁾

✓ **Objetivo 3: Conocer los factores que modifican la composición de la microbiota intestinal que pueden incidir en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.**

El eje cerebro-intestino-microbiota (ECIM) es un complejo bidireccional que comunica al sistema nervioso central con el aparato digestivo. Se encuentra integrado por el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso autónomo (que incluye el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico) y los sistemas neuroendócrino y neurohumoral. La composición de la microbiota y la permeabilidad intestinal son elementos fundamentales para su óptimo funcionamiento. ⁽³⁹⁾

La microbiota intestinal está compuesta por 10^{13} a 10^{14} células microbianas que en un 90% son bacterias, cuyos filos predominantes son Firmicutes y Bacteroidetes; el 10% restante se reparte principalmente entre Actinobacterias y Proteobacterias y en menor proporción entre Verrucomicrobias, Fusobacterias, Cianobacterias y microorganismos no bacterianos como virus, arqueas y levaduras. Así mismo, la microbiota intestinal está integrada por aproximadamente 600000 genes microbianos que se conocen con el nombre de microbioma. ⁽⁴⁰⁾

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 20 de 47

El equilibrio en la composición de la microbiota intestinal se conoce como eubiosis y es una condición indispensable para la correcta ejecución de sus funciones; cuando este equilibrio se rompe se produce el estado de disbiosis que se relaciona con la aparición de enfermedades intestinales y extraintestinales. La microbiota intestinal tiene una función metabólica se relaciona con la producción de ácidos grasos de cadena corta, el equilibrio entre la oxidación de ácidos grasos y la lipogénesis, y la síntesis de vitaminas. Además, es importante en los mecanismos de defensa del huésped pues se relaciona con la activación de linfocitos T, la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la liberación de citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras, y la secreción de hormonas, neuropéptidos y neurotransmisores.

Otra función importante de la microbiota está relacionada con el mantenimiento de la función de barrera intestinal que tiene que ver con paso de productos metabólicos, componentes del sistema inmune y hormonas desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo. Esta función de barrera intestinal parece ser clave en el correcto funcionamiento del Eje Cerebro Intestino Microbiota, ya que en estados de disbiosis y el intestino se vuelve más permeable y es más permisivo al paso de citoquinas proinflamatorias, toxinas y microorganismos al torrente sanguíneo, lo cual estimula la liberación de hormonas e inmunoglobulinas y la activación de sistemas como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) con la consecuente producción de cortisol y la activación del sistema vagal, condiciones que se vinculan con la presencia de alteraciones sistémicas como son las enfermedades neuropsiquiátricas, tal es el caso de la enfermedad de Parkinson. ^(40, 41)

Como se mencionó en apartados anteriores, la relación fisiopatológica entre la EP y la composición de la microbiota intestinal tiene como elemento principal a la alfa-sinucleína, que es detectada en los plexos submucoso y mientérico del sistema nervioso entérico antes que, en la masa encefálica, lo que puede indicar una propagación de esta proteína desde el intestino hacia el cerebro. Los depósitos de alfa-sinucleína de la EP podrían comenzar en el sistema nervioso entérico y propagarse al SNC por transmisión trans-sináptica de célula a célula a través del nervio vago; para que esto se produzca debe existir un estado de disbiosis que predispone a una disfunción de barrera intestinal, que deja pasar citoquinas proinflamatorias al torrente sanguíneo llegando a producirse un estado de inflamación sistémica.

El intestino permeable también se relaciona con alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esta disfunción predispone a un estado de neuroinflamación que se manifiesta con la producción de mediadores de inflamación desde la microglia, pérdida de neuronas dopaminérgicas y depósitos de alfa-sinucleína cerebral.

El desequilibrio del sistema inmunológico del huésped en el contexto de una disbiosis intestinal, podría ser responsable, al menos en parte, de los síntomas motores y no motores de la EP. La presencia de infecciones intestinales como en

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 21 de 47

el caso de pacientes infectados con *Helicobacter pylori* quienes tienen más probabilidades de inducir el desarrollo de la EP. De hecho, la mayoría de los pacientes con EP tienen colitis, que puede mejorar la respuesta inflamatoria periférica y cerebral y promover la patogénesis de la EP. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

El Proyecto del Microbioma Humano y la Metagenómica del Tracto Intestinal Humano han caracterizado la microbiota intestinal humana. Aunque la microbiota intestinal también contiene arqueas, virus, hongos y otros eucariotas, está dominada por bacterias anaeróbicas obligadas de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, además de especies pertenecientes a los filos *Proteobacteria* y *Actinobacteria* en abundancias mucho menores. La composición a nivel de especie en la edad adulta es muy específica de cada individuo, probablemente debido a diferencias en la dieta, la geografía y la genética del huésped, lo que hace que la microbiota intestinal adulta "sana" sea difícil de definir.

El intestino delgado está habitado principalmente por anaerobios facultativos de rápido crecimiento que compiten con los transportadores epiteliales del huésped por los nutrientes de la dieta. El intestino grueso tiene una mayor diversidad de especies, está más densamente poblado que el intestino delgado y está habitado principalmente por especies anaeróbicas obligadas que metabolizan los componentes no digeribles de nuestra dieta y generan ácidos grasos de cadenas cortas de fácil absorción. Los habitantes del colon sintetizan aminoácidos y vitaminas esenciales, incluidos B12 y folato. Las bacterias que colonizan las capas mucosas de la luz intestinal, son quizás las más íntimamente asociadas con el huésped y se cree que modulan el sistema inmunológico del huésped mediante la secreción de sustancias específicas. moléculas y péptidos. Estas especies bacterianas también moderan la expansión de bacterias proinflamatorias oportunistas, denominadas "patobiontes". Los patobiontes pertenecen principalmente al filo *Proteobacteria* y residen en la microbiota intestinal adulta sana, mantenida bajo control en bajas abundancias mediante señalización microbio-microbio y huésped-microbio. ⁽⁴³⁾

Estudios sugieren que la EP es heredable, con una heredabilidad estimada de alrededor del 30 % (133); la genética del huésped contribuye particularmente a la disfunción dopaminérgica, una causa principal de la EP. ⁽⁴³⁾ Aunque estos estudios muestran individualmente que la genética del huésped juega un papel importante en la regulación de la composición de la microbiota intestinal y la patología de la EP, aún no está claro qué cambios genéticos precisos en la EP ayudan a impulsar cambios específicos en la microbiota y si estos cambios genéticos que inducen la alteración de la microbiota impulsan el fenotipo de la EP.

Estudios anteriores han asociado con éxito cambios genéticos específicos en enfermedades gastrointestinales con cambios en especies microbianas específicas. ^(44,45) Sin embargo, se desconoce si existe tal asociación entre genes individuales y la microbiota intestinal en la EP. En una minoría de pacientes (10 a 15% de los casos clínicamente diagnosticados) en los que la EP es hereditaria

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 22 de 47

(EP familiar), la mutación en uno de los ocho genes responsables de la formación aberrante de proteínas y la alteración de la homeostasis mitocondrial son a menudo responsables; entre estos genes están: *SNCA* (también conocido como *PARK1*, un gen que codifica α -sinucleína, un componente importante de los cuerpos de Lewy), *PARK2* (también conocido como *PRKN*; parkin, una ubiquitina proteína ligasa implicada en la degradación de proteínas anormales por el proteosoma), y *PARK5* (*UCHL1*; ubiquitina carboxi-terminal hidrolasa L1, un gen responsable de generar el monómero de ubiquitina .

Las toxinas ambientales de diferentes clases químicas pueden alterar tanto la composición microbiana como la actividad metabólica de las bacterias intestinales. La mayoría de los casos de EP son idiopáticos y probablemente causados por la exposición a toxinas ambientales, incluidos herbicidas y pesticidas, como rotenona, paraquat, solventes orgánicos y metales pesados, incluidos vanadio y manganeso. Estudios recientes han planteado la hipótesis de que un objetivo inicial del consumo/exposición a estas toxinas ambientales en la EP podría ser la microbiota intestinal. Los cambios característicos en la microbiota después de la administración de toxinas ambientales incluyen una disminución de la diversidad bacteriana y un aumento en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes, ⁽⁴⁶⁾ una condición disbiótica que también se observa en varias otras enfermedades, incluido el cáncer colorrectal, la hipertensión, la diabetes tipo 2 (DT2), obesidad y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). ⁽⁴⁷⁾

Estudios sugieren que los cambios en la composición bacteriana con la edad favorecen consistentemente una disminución en la diversidad de especies, pero con aumento de especies patógenas, independientemente de la ubicación geográfica. Las especies patógenas de *Enterobacteriaceae* y del filo Proteobacteria, como *Helicobacter*, se han asociado con enfermedades neurodegenerativas, incluida la EP. Se ha encontrado que en la transición de infante a centenario estuvo acompañada por una transición de géneros de *Bifidobacterium* en bebés y niños; *Lachnospiraceae* en adultos y *Eubacterium*, *Clostridiaceae* y *Proteobacteria*, un filo importante de bacterias gramnegativas anaeróbicas facultativas, que incluye varios miembros, incluidos *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter*, *Yersinia* y *Legionella* en sujetos mayores de 70 años. ⁽⁴⁸⁾

Se ha establecido que existen microorganismos que están directamente relacionados con un mayor riesgo estadístico de presentar EP. Estos microorganismos son el género de hongos *Malassezia*, la bacteria *Helicobacter pylori* y el virus de la hepatitis C. Estas infecciones son muy frecuentes en la población humana, pero solo un número muy limitado de individuos desarrollan EP. Es ampliamente aceptado que los microorganismos pueden promover la aparición de EP solo en individuos altamente susceptibles y además deben ocurrir varias condiciones patológicas. En primer lugar, el microorganismo debe ser neurotrófico, o sea, capaz de invadir el SNC. En segundo lugar, el agente

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 23 de 47

infeccioso debe causar muerte celular aguda y una fuerte respuesta defensiva en el cerebro, lo que conduce a una «tormenta de citocinas». En tercer lugar, una vez que la «tormenta de citocinas» desaparece, deben quedar secuelas perdurables que excedan al factor iniciador. En otras palabras, se desarrolla una neuroinflamación crónica debida a la activación persistente de la microglía y astrocitos, células defensivas del SNC, por lo general facilitada por un déficit inmunológico añadido. Este déficit se caracteriza porque los linfocitos TCD4+ proliferan ante la presencia del patógeno pero su res-puesta defensiva, basada en la liberación de citocinas, está debilitada. ⁽⁴⁰⁾

Una dieta rica en fibra mejora el crecimiento de bacterias del colon que producen ácidos grasos de cadenas cortas, que tienen un efecto antiinflamatorio sistémico. Por tanto, los estudios de intervención con probióticos y prebióticos ofrecen una forma prometedora de aportar beneficios a la salud de las personas mayores. ⁽⁴⁹⁾

Por otra parte, el riesgo de EP es menor en fumadores y bebedores de café, las explicaciones de estos hallazgos siguen siendo controvertidas. También se ha demostrado que el consumo de cafeína que contiene bebidas distintas al café, como el té negro y los tés japonés y chino, también está inversamente relacionado con el riesgo de EP. Los efectos beneficiosos del tabaquismo y el consumo de café en la EP pueden estar mediados a través de la modulación del eje cerebro-intestino-microbiota. Tanto el consumo de cigarrillos como de café pueden alterar la composición de la microbiota intestinal de una manera que mitiga la inflamación intestinal. Esto, a su vez, podría conducir a un menor plegamiento incorrecto de α -syn en el SNE, reduciendo el riesgo de EP al minimizar la propagación de la proteína al SNC. De hecho, se observó un marcado cambio en la composición de la microbiota intestinal en humanos después de dejar de fumar. El posible efecto inmunomodulador del tabaquismo, posiblemente a través de la alteración de la microbiota intestinal, también se observa en pacientes con colitis ulcerosa en quienes el abandono del hábito de fumar puede estar relacionado con la aparición de la enfermedad. También se ha demostrado que el consumo de café tanto en ratones como en humanos induce un aumento significativo en el número de bifidobacterias, que ejercen propiedades antiinflamatorias. Además, el café y el tabaco podría promover bacterias que contrarresten ciertas formas de infección gastrointestinal crónica, como la causada por HP, cuya presencia se ha asociado con un mayor riesgo de EP. ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

✓ **Objetivo 4: Definir los aspectos morfofisiológicos de la osteopenia y la osteoporosis.**

La osteopenia es una condición médica caracterizada por una disminución de la densidad mineral ósea, lo que resulta en la reducción de la resistencia y fortaleza de los huesos. Es considerada una etapa intermedia entre la densidad ósea normal y la osteoporosis, una enfermedad más grave y debilitante. La osteopenia se diagnostica mediante una prueba conocida como densitometría ósea, que mide la cantidad de mineral presente en los huesos. ⁽⁵²⁾

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 24 de 47

El término "osteopenia" ha sido objeto de debate en la comunidad médica, ya que no existe un consenso universal sobre los valores de densidad ósea que definen la condición. Algunos estudios sugieren que la osteopenia puede ser un marcador temprano de riesgo para desarrollar osteoporosis y fracturas óseas, mientras que otros argumentan que no todos los individuos diagnosticados con osteopenia desarrollarán osteoporosis en el futuro. ⁽⁵²⁾

Es importante tener en cuenta que existen muchos factores morfofisiológicos, tales como:

1. Reducción de la densidad Ósea: La característica principal de la osteopenia es una disminución en la cantidad de minerales, como el calcio, en los huesos. Esto resulta en una pérdida de densidad ósea, lo que hace que los huesos sean menos densos de lo normal.

2. Desequilibrio en la formación y resorción Ósea: La homeostasis ósea implica un equilibrio entre la formación de nuevo tejido óseo y la resorción (degradación) del tejido óseo existente. En la osteopenia, este equilibrio se ve alterado, con un aumento en la resorción ósea y una reducción en la formación ósea.

3. Huesos más delgados: esta suele estar asociada con una disminución del grosor cortical de los huesos. La corteza ósea, que es la capa externa más densa de los huesos, se adelgaza, lo que los hace más frágiles.

4. Cambios en la microestructura: A nivel microscópico, la osteopenia se asocia con cambios en la microestructura del tejido óseo. Puede haber una reducción en la trabeculación ósea, que son las estructuras en forma de red dentro del hueso esponjoso.

5. Actividad de los Osteoclastos y Osteoblastos: Los osteoclastos son células encargadas de la resorción ósea, mientras que los osteoblastos son responsables de la formación de nuevo tejido óseo. En la osteopenia, los osteoclastos pueden volverse más activos, lo que conduce a la degradación excesiva del hueso, mientras que la actividad de los osteoblastos puede disminuir.

6. Aumento del espacio medular: En algunos casos, la osteopenia puede dar lugar a un aumento en el espacio medular, que es la cavidad en el centro de los huesos. Esto puede observarse especialmente en radiografías.

Es importante destacar que la morfofisiología de la osteopenia es un indicador de la fragilidad ósea y un factor de riesgo para fracturas. La osteopenia es una condición que a menudo precede a la osteoporosis, en la cual la morfología de los huesos es aún más frágil y propensa a fracturarse. ⁽⁵³⁾

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 25 de 47

Por otro lado, la osteoporosis es un trastorno del esqueleto caracterizado por una disminución de la masa ósea, lo que aumenta el riesgo de fracturas, se considera osteoporosis cuando la DMO está significativamente por debajo de la normal. A nivel morfofisiológico, algunas de las características de la osteoporosis incluyen ⁽⁵⁴⁾:

- 1. Reducción de la densidad ósea:** La osteoporosis se caracteriza por una disminución en la cantidad de tejido óseo, lo que hace que los huesos sean más frágiles y propensos a fracturas.
- 2. Cambios en la microarquitectura:** La estructura interna del hueso se ve afectada en la osteoporosis. La trabeculación ósea (las estructuras esponjosas dentro del hueso) se vuelve menos densa y más porosa.
- 3. Pérdida de masa ósea:** La osteoporosis conlleva una pérdida de masa ósea, lo que significa que los huesos se vuelven menos densos y más finos.
- 4. Aumento de la fragilidad:** Debido a la pérdida de densidad y masa ósea, los huesos se vuelven más frágiles y susceptibles a fracturas, incluso con traumas leves.
- 5. Cambios en la morfología de las vértebras:** En la osteoporosis, las vértebras de la columna vertebral pueden comprimirse y deformarse, lo que a menudo se conoce como fracturas por compresión vertebral.

Estos cambios morfológicos pueden llevar a una serie de complicaciones clínicas, como fracturas óseas frecuentes, dolor crónico y pérdida de movilidad. La osteoporosis es una afección que suele ser más común en personas de edad avanzada. ⁽⁵⁵⁾

✓ **Objetivo 5: Comparar las características morfofisiológicas de las patologías osteomusculares seleccionadas en el adulto mayor.**

La principal diferencia entre la osteopenia y la osteoporosis es la DMO. La osteopenia se diagnostica cuando la DMO es entre 1 y 2,5 desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad y el sexo. La osteoporosis se diagnostica cuando la DMO es 2,5 desviaciones estándar o más por debajo del promedio para la edad y el sexo. ^(56,57)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 26 de 47

Característica	Osteopenia	Osteoporosis
Definición	Estado de pérdida ósea moderada, con una T-score entre -1 y -2,5	Estado de pérdida ósea severa, con una T-score menor a -2,5
Densitometría ósea	T-score entre -1 y -2,5	T-score menor a -2,5
Microarquitectura ósea	Alterada, con menor número de trabéculas óseas y mayor porosidad. En la osteopenia, el Tb.Conn suele ser inferior a 0,8.	Mayormente alterada, con un mayor número reducido de trabéculas óseas y una porosidad muy alta. En la osteoporosis, el Tb.Conn suele ser inferior a 0,6.
Resistencia ósea	Disminuida es decir la resistencia ósea es entre un 25% y un 30% menor que la normal.	Muy disminuida con con porcentajes variables por lo tanto porcentaje de la resistencia ósea en la osteoporosis puede variar desde un 30% hasta un 50%.
Frecuencia de fracturas	El porcentaje de frecuencia de fracturas en osteopenia es del 15-20%. Esto significa que, de 100 personas con osteopenia, 15-20 de ellas sufrirán una fractura en los próximos 10 años.	El porcentaje de frecuencia de fractura en osteoporosis es del 25-30%. Esto significa que, de 100 personas con osteoporosis, 25-30 de ellas sufrirán una fractura en los próximos 10 años.
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"> > Edad. > Sexo. > Antecedentes familiares. > Dieta > Estilo de vida 	<ul style="list-style-type: none"> > Edad > Sexo > Estilo de vida > Dieta > inactividad física > Enfermedades autoinmunes: como la artritis reumatoide > Raza
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> > Cambios en el estilo de vida > Suplementos de calcio y vitamina D > Medicamentos para aumentar la densidad ósea como: Bisfosfonatos, Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) 	<ul style="list-style-type: none"> > Dieta saludable y rica en vitamina D y calcio > Ejercicios > Fármacos: (alendronato, risedronato, raloxifeno, calcitonina, ranelato de estroncio, que combina ambos mecanismos de acción, siendo estimulante de los osteoblastos (formación) e inhibidor de los osteoclastos (destrucción); y un nuevo bifosfonato, el ibandronato, que con su administración mensual mejora la adherencia y el cumplimiento del tratamiento, aspecto vital en esta patología cuya terapia debe realizarse a largo plazo. > Remodelación ósea: Las unidades de remodelación renuevan al cabo del año un 3-4% del hueso cortical y un 25- 30% del trabecular. Se calcula que en un momento determinado están activos entre 1,5 y 2 millones de unidades, no sólo en distintos lugares, sino en diferentes momentos funcionales.

Los factores de riesgo de la osteoporosis son: -Edad avanzada, el riesgo de fractura es mayor en personas ancianas, ya que hay una mayor tendencia a las caídas y una pérdida de habilidad para disminuir la fuerza de los impactos.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 27 de 47

Además; menopausia, baja ingesta de calcio, falta de ejercicio, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol y ciertos medicamentos. ⁽⁵⁸⁾

Cuanto más se aleja el puntaje T por debajo de los valores promedio, más grave la pérdida ósea y mayor el riesgo de fracturas. Este riesgo puede calcularse en 10 años, combinando los resultados de la densitometría ósea, los antecedentes clínicos familiares y los personales. Su pérdida ósea se encuentra ligada a dos factores: la menopausia y el envejecimiento. En un periodo de 8-10 años de duración, una mujer puede llegar a perder entre el 20-30% de su masa ósea trabecular y el 5-10% de su masa ósea cortical.

✓ **Objetivo 6: Mencionar las implicaciones y consideraciones de la osteopenia y la osteoporosis en la calidad de vida del adulto mayor.**

La calidad de vida del adulto mayor con osteopenia y osteoporosis puede verse afectada en muchos aspectos debido a las limitaciones que estas patologías conllevan. Si bien, la osteoporosis no sólo debilita los huesos, pues conlleva ciertas implicaciones ⁽⁵⁹⁾:

Al aumentar significativamente el riesgo de fracturas, limita la movilidad y la independencia del paciente. Como fracturas más frecuentes asociadas a estas patologías encontramos: Fracturas de cadera, fracturas de muñeca, fracturas de columna vertebral y fracturas de costillas, así mismo encontramos que las menos frecuentes son: fracturas de fémur distal, fracturas de húmero proximal y fracturas de pelvis.

- La pérdida de la densidad ósea puede causar dolor crónico, afectando así la capacidad para llevar a cabo las actividades diarias.
- La fragilidad ósea produce una disminución en la movilidad, evidenciándose en que la mayoría de los adultos mayores tienen dificultad para caminar, levantarse de una silla o realizar tareas básicas.
- La osteoporosis puede llevar a deformidades de la columna vertebral, como la cifosis y lordosis, lo cual afecta la postura y causa dolor.
- Debido a las fracturas vertebrales, adoptan una postura encorvada y muestran una pérdida gradual de altura. ⁽⁶⁰⁾
- Impacto en la salud mental: El dolor crónico, las limitaciones físicas y el temor a las fracturas pueden contribuir a la depresión y la ansiedad en estos adultos.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 28 de 47

Resaltamos que la osteopenia es una condición en la que la densidad ósea es menor de lo normal, pero no tan grave como lo es la osteoporosis. Para mejorar el bienestar de estos pacientes, hay ciertas consideraciones para tener en cuenta:

- **Dieta equilibrada:** el consumo de alimentos ricos en Calcio y vitamina D, que puede ayudar a fortalecer los huesos e ir regulando la progresión de la osteopenia.
- **Ejercicio regular:** Caminar o levantar pesas muy ligeras es una opción para el fortalecimiento óseo.
- **Medicación adecuada:** debido a que el médico puede recetar medicamentos para tratar la osteopenia y a su vez, la prevención de fracturas.
- **Seguridad en el hogar:** Modificaciones en casa para prevenir las fracturas, como la instalación de pasamanos.
- **Control médico:** Seguimiento para monitorear la densidad ósea y llevar a cabo el plan de tratamiento correspondiente.
- **Bienestar emocional:** es muy importante mantenerse socialmente activo, puesto que, es fundamental para una buena calidad de vida.

✓ **Objetivo 7: Conocer las características morfofisiológicas de la válvula aórtica en un adulto mayor.**

Las válvulas cardíacas son estructuras tisulares que permiten un flujo sanguíneo sin obstrucciones, unidireccional y sin regurgitación manteniendo la fuerza y la resistencia adecuada para soportar físicamente el estrés y la tensión mecánica constante y extensa todos los días. Se ha estimado que la válvula aórtica se abre y se cierra a un ritmo de 60 veces/min durante más de 3 mil millones de veces durante una vida media. ⁽⁶¹⁾ La válvula aórtica típica tiene 3 capas, y cada una tiene una estructura trilaminar, estas incluyen la fibrosa que se enfrenta a la aorta, la esponjosa en el centro y la ventricular que se enfrenta al tracto de salida ventricular izquierdo. Las células intersticiales valvulares son el tipo de células predominante y están en todas las capas. Además, el tejido se caracteriza por un pequeño porcentaje de células musculares lisas y por células endoteliales valvulares. Todas estas células están rodeadas de matriz extracelular, incluyendo proteoglicano, colágeno y elastina. ⁽⁶¹⁾

Las válvulas aórticas humanas normales presentan pocas células musculares lisas (SMC) en la base del ventricular, que se caracterizan por marcadores de diferenciación tempranos y tardíos. Por el contrario, los marcadores de músculo liso y los coactivadores de la expresión genética del músculo liso no se expresan

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 29 de 47

en las válvulas calcificadas, lo que sugiere la participación de este tipo de células en la progresión de la estenosis valvular aórtica calcificada (CAVS).⁽⁶¹⁾

La reducción progresiva de la motilidad de las valvas y el estrechamiento del orificio conducen a un aumento de la poscarga que, a su vez, provoca hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica, disfunción sistólica y diastólica y, finalmente, insuficiencia cardíaca. Normalmente, los pacientes se vuelven sintomáticos cuando el área de la válvula aórtica está severamente reducida (<1 cm²), con síntomas como angina, disnea y síncope, generalmente relacionados con el ejercicio. La ecocardiografía es el estándar de oro para la evaluación de la anatomía y función de la válvula aórtica. Los pacientes con CAVS presentan nódulos calcificados en las cúspides, apertura reducida y un gradiente de presión alto a través de la válvula.⁽⁶¹⁾

Actualmente, no existe ningún tratamiento médico eficaz para reducir ni la progresión de la estenosis valvular ni los síntomas y la mortalidad; por lo tanto, el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (AVR) con prótesis mecánicas o biológicas ha sido el tratamiento de referencia durante décadas. La mejora de las tecnologías AVR transcatóter ha permitido una intervención menos invasiva para pacientes ancianos con EA grave.⁽⁶¹⁾

✓ **Objetivo 8: Describir los cambios asociados a la composición de *E. coli* en la microbiota intestinal del adulto mayor.**

La microbiota intestinal (MI) ha sido objeto de estudio en los últimos años, proporcionando información de sus diferentes componentes, como las funciones que desempeña. La MI posee más de 3 millones de genes, generando una amplia variedad de metabolitos, en comparación con los aproximadamente 23,000 genes del genoma humano. La investigación de la MI ha enfrentado desafíos, especialmente en la capacidad para cultivar estos microorganismos. Sin embargo, en años recientes, las nuevas tecnologías han permitido a los investigadores identificar y cuantificar filogenéticamente estos componentes utilizando análisis de ácidos nucleicos extraídos directamente de las heces.⁽⁶²⁾

La MI está compuesta por varias especies de microorganismos, en donde están incluidas bacterias, levaduras y virus, destacando así a las bacterias por su gran diversidad en el organismo. Solo un escaso número de filos son los que se destacan, representando así hasta más de 160 especies. Los filos que predominan son: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria y verrucomicrobia. De estos filos el 90% de la MI está representado por los filos Firmicute y Bacteroidetes. Firmicute está compuesto por más de 200 géneros diferentes como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Los géneros *Clostridium* representan el 95% del filo Firmicute. Bacteroidetes se compone de géneros predominantes como *Bacteroides* y

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 30 de 47

Prevotella . El filo Actinobacteria es proporcionalmente menos abundante y está representado principalmente por el género *Bifidobacterium*.⁽⁶²⁾

Estos son los microorganismos que se encuentran favoreciendo el equilibrio entre el huésped y microorganismos:

- ✓ Bifidobacterias: Estas bacterias son comunes en el intestino y se asocian con la fermentación de carbohidratos no digeribles y la producción de ácidos grasos de cadena corta, que tienen beneficios para la salud intestinal.
- ✓ Lactobacilos: Contribuyen a la digestión de lactosa y también pueden tener efectos positivos en el equilibrio de la microbiota y la salud gastrointestinal.
- ✓ Akkermansia muciniphila: Esta bacteria se encuentra en la capa de moco del intestino y está relacionada con la salud de la mucosa intestinal y la regulación del apetito.
- ✓ Clostridios: Algunas especies de Clostridios son beneficiosas y desempeñan un papel en la fermentación de fibra dietética, la producción de butirato y la modulación del sistema inmunológico.⁽⁶⁴⁾

Teniendo en cuenta las características de la MI, como la amplia diversidad, estabilidad, y la interacción simbiótica con el huésped, se puede definir a los microorganismo y al huésped como un “superorganismo” capaz de realizar tanto funciones metabólicas como inmunológicas, favoreciendo al hospedador realizar y mantener un equilibrio en la digestión de nutrientes a lo largo de todo el TG. Las funciones digestivas del organismo dependen en gran medida de estos microorganismos bacterianos, ya que tienen un papel muy relevante en la obtención, elaboración, y asimilación de muchos nutrientes como: ácidos grasos de cadena corta (AGCC), lípidos, aminoácidos, vitaminas entre otros, y metabolitos que son necesarios para el correcto funcionamiento y homeostasis de nuestro organismo. La MI ejerce una función inmune vital contra la colonización de bacterias patógenas, al impedir su desarrollo, consumiendo nutrientes disponibles que puedan ser aprovechados por estos microorganismos oportunistas. También evita la invasión bacteriana al preservar las células del epitelio intestinal por medio de varios mecanismos como: la modificación del pH, síntesis de péptidos antimicrobianos, tanto efectos en las vías de señalización celular; estas bacterias comensales y sus productos son importantes para mantener la homeostasis, y función de las células innatas y adaptativas.⁽⁶⁴⁾

Durante los primeros años de vida, la microbiota intestinal está en un proceso de desarrollo y establecimiento. La forma en que un bebé nace y se alimenta juega un papel importante en esta etapa. Los bebés nacidos por cesárea tienden a tener una microbiota inicial diferente a la de los nacidos por parto vaginal, ya que no están expuestos a las bacterias del canal de parto. La leche materna es rica en prebióticos que promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 31 de 47

del bebé, lo que contribuye a la diversidad y estabilidad de la microbiota. Durante esta etapa, la diversidad bacteriana aumenta gradualmente a medida que el sistema inmunológico se desarrolla y el tracto gastrointestinal se adapta a la dieta sólida.

En la edad adulta, la microbiota intestinal alcanza una cierta estabilidad y diversidad. La composición de esta puede variar ampliamente entre individuos debido a factores como la genética, la dieta, el estilo de vida y la exposición a diferentes entornos.

A medida que las personas envejecen, es común observar cambios en su MI. La diversidad bacteriana tiende a disminuir, y esto se ha relacionado con problemas de salud relacionados con la edad, como la fragilidad y la inflamación crónica. Los desequilibrios en el microbioma pueden contribuir a problemas gastrointestinales.⁽⁶⁴⁾

Los individuos con edad biológica avanzada evidencian cambios en su microbiota intestinal, dentro de los cuales se encuentran características de fragilidad, perfil microbiológico intestinal inestable y presentan una relación Firmicutes/Bacteroidetes mayor respecto a la observada en adultos sanos, por la reducción de Firmicutes y aumento de Bacteroidetes. El aumento de bacterias anaeróbicas facultativas y de proteobacterias como la *E. coli* se debe a la inflamación sistémica en la mucosa intestinal que se asocia al deterioro de su permeabilidad, lo que permite el avance de microorganismos intestinales o de sus productos a través de dicha mucosa que favorece el desencadenamiento de respuestas inflamatorias sistémicas.⁽⁶⁵⁾

Entre los principales cambios morfológicos detallados del intestino asociados al proceso del envejecimiento se encuentra: reducción de la superficie de la mucosa, pérdida de elasticidad, modificaciones en la forma, tamaño y distribución de los folículos intestinales, aumento de las mutaciones mitocondriales en las células epiteliales. Además, debido a la disbiosis también se presentan cambios funcionales del intestino como enlentecimiento del tránsito intestinal, dificultad para la absorción de hidratos de carbono y vitaminas, no hay modificación de absorción de grasas y vitaminas hidrosolubles (A, C), hay mayor liberación de endotoxinas por lo que se desencadena el deterioro progresivo del componente digestivo del sistema inmunitario y, en consecuencia, hay mayor facilidad de que se desarrollen infecciones locales y enfermedades relacionadas por bacterias oportunistas como es el caso de la *E. coli*.⁽⁶⁶⁾

La *E. coli* es una bacteria gram negativa más común en la microbiota intestinal humana, se clasifica en siete grupos filogenéticos, incluidos el A, B1, B2, C, D, E y F, de las cuales las cepas más patógenas se encuentran principalmente en los filogrupos B2 o D, mientras que las cepas comensales se encuentran principalmente en los grupos A y B1. Las cepas patógenas sintetizan varios factores de virulencia, incluidas toxinas o ciclodulinas, como las toxinas

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 32 de 47

distendidas citoletales (CDT), el factor necrotizante citotóxico (CNF), el factor inhibidor del ciclo y la colibactina. ⁽⁶⁶⁾

Por medio de factores de virulencia la *E. coli* aumenta la cantidad de radicales libres de oxígeno induciendo al estrés oxidativo y al aumento de marcadores pro inflamatorios en el hospedador debido a la producción de endotoxinas que agudizan la inflamación como la ciclomodulina que conduce a que se incrementen los daños del ADN de la mayoría de los componentes celulares y la carga de mediadores inflamatorios debido a que modulan la progresión, proliferación, diferenciación celular y apoptosis del ciclo celular. Además, contribuye a los cambios degenerativos en el tejido conectivo y la desdiferenciación y atrofia de las células de la mucosa epitelial a través de sus patrones de virulencia característicos de colonización e invasión en el huésped. ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Este presenta cambios en su composición, incluido el deterioro de la permeabilidad en la mucosa intestinal, favoreciendo que se produzca. Una inflamación sistémica que se manifiesta también en la mucosa intestinal, lo que permite el avance de microorganismos intestinales o de sus productos a través de dicha mucosa. ⁽⁶⁸⁾

La EPEC induce una alteración histopatológica en el intestino conocida como lesión A/E (adherencia y eliminación) por medio de un mecanismo de virulencia que provoca la degeneración de las microvellosidades y altera la morfología normal de la región apical del enterocito. Se ha descrito este mecanismo en tres fases: a) adherencia inicial, b) inyección de factores y transducción de señales, y c) contacto íntimo. ⁽⁶⁹⁾

La adherencia es un proceso importante en la patogénesis, esta etapa presenta dos fases; la primera implica la adherencia inicial entre las mismas bacterias, mientras que en la segunda se evidencia la adherencia de las bacterias a la célula del huésped a través de dos factores de virulencia importantes: los pelos formadores de penachos (BFP) y el flagelo. Los BFP son pelos o fimbrias que le permiten a las bacterias agruparse y formar microcolonias; este proceso se puede observar en el intestino delgado debido a que este contiene los factores físico químicos necesarios como como la temperatura, el calcio y los iones amonio los cuales se encuentran en el intestino delgado del huésped. ⁽⁶⁸⁾

Al adherirse la bacteria inyecta a la célula proteínas mediante el sistema de secreción tipo III (SSTT), las cuales forman el CA; este complejo atraviesa la membrana interna, el espacio periplásmico y la membrana externa de la bacteria y permite la secreción de proteínas codificadas en el LEE conocidas como proteínas translocadoras. La primera de ellas, EspA, se ensambla directamente con EscF y se polimeriza en la región distal del CA. La EspA forma un conducto cilíndrico en cuyo interior pasan las proteínas EspB y EspD. Estas proteínas completan el conducto llamado SSTT-translocón, que conecta y permite la comunicación molecular entre la bacteria y la célula y por el cual EPEC inyecta directamente a

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 33 de 47

las proteínas efectoras de la virulencia. Las proteínas efectoras se han clasificado en proteínas codificadas en el LEE (EspF, EspG, EspH, EspZ, Map y Tir) y no codificadas en el LEE (Cif, EspG2, NleC, y NleD).⁽⁶⁸⁾

La última etapa se caracteriza por la unión estrecha entre la bacteria y la célula del huésped, así como la formación de los pedestales de actina. Tir se une con la intimina, que al fosforilarse recluta a la proteína adaptadora Nck, la cual atrae, interacciona y activa al final a otras proteínas reguladoras del citoesqueleto y el complejo Arp2/3. Todas estas proteínas activadas atraen la polimerización de actina hacia la zona donde está Tir fosforilada, lo que inicia la reorganización del citoesqueleto.⁽⁶⁸⁾

Los pedestales se forman por debajo de donde la bacteria está adherida y se componen sobre todo de actina polimerizada y otras proteínas relacionadas con actina, como actinina a, fimbrina, miosina, talina y ezrina. La reorganización del citoesqueleto altera la morfología y fisiología normal de la región apical de las células, lo que lleva al final a la pérdida de las microvellosidades intestinales y su función.⁽⁶⁸⁾

La *E. coli* mediante la adhesión a la mucosa del colon altera su permeabilidad, cambia su composición y provoca inflamación intestinal por medio de la regulación de la expresión de genes inflamatorios que podría dañar el ADN y estimular el crecimiento tumoral, tendiendo la capacidad de invadir las células epiteliales intestinales y de sobrevivir dentro de los macrófagos, por lo que su colonización anormal en la mucosa implica la expresión anormal de un receptor en el huésped denominada la molécula 6 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM6).⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾

✓ **Objetivo 9: Revisar los posibles mecanismos carcinogénicos de la *E. coli*.**

Las alteraciones en la composición de la microbiota (disbiosis) contribuyen al desarrollo de una barrera intestinal disfuncional que facilita la translocación bacteriana, desencadenando respuestas inflamatorias que juegan un papel importante en la patogénesis del Cáncer colorrectal (CCR). Estos cambios pueden estar asociados a la colonización de diversos microorganismos patógenos, como los pertenecientes a la familia de las Enterobacterias; procesos biológicos como el envejecimiento e incluso factores ambientales como los hábitos alimentarios, la obesidad, la diabetes, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, que a su vez pueden inducir al desarrollo de neoplasias intestinales o extraintestinales.⁽⁷⁰⁾

Teniendo en cuenta que los procesos carcinogénicos pueden ser causados por microorganismos patógenos, diversos estudios han demostrado la posibilidad de que los productos secretados por algunas especies bacterianas están implicados en la formación de células cancerígenas, entre estas encontramos: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* y *Escherichia coli*.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 34 de 47

La *Escherichia coli* es una bacteria que normalmente se encuentra en el intestino humano y desempeña un papel importante en la digestión. Sin embargo, algunas cepas de *E. coli* tienen el potencial de causar cáncer de diversas formas. A continuación, se presentan algunos de los posibles mecanismos carcinogénicos de la *E. coli* ⁽⁷³⁾:

1. Inflamación crónica: La infección crónica producida por ciertas cepas de *E. coli* como la *E. coli enterohemorrágica* pueden provocar un estado inflamatorio persistente en el intestino. La cual está ampliamente aceptada como un factor de riesgo de CCR. La microbiota intestinal interactúa estrechamente con el sistema inmunológico del huésped. La estimulación bacteriana de las respuestas inmunes puede causar una inflamación continua de bajo grado, lo que resulta en tumorigénesis. ⁽⁷⁴⁾

Normalmente, la barrera de la mucosa intestinal segrega la microbiota intestinal de las células inmunitarias. Esta se encuentra compuesta por una sola capa de células epiteliales intestinales (IEC) enlazadas por uniones estrechas. La alteración de la función de la barrera de la mucosa intestinal está relacionada con el CCR. El huésped reconoce la microbiota a través de varios receptores de reconocimiento de patrones [PRR, como los receptores tipo Toll (TLR)], que controlan la respuesta inflamatoria a patrones moleculares asociados a microorganismos (MAMP), como el lipopolisacárido. Las bacterias comensales invasoras y sus componentes activan los TLR en las células mieloides infiltrantes de tumores después de la activación de la producción de citocinas inflamatorias mediada por el factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), en particular la interleucina (IL) -23. Luego, la IL-23 activa la producción de IL-17A, IL-6 e IL-22 y eventualmente promueve la proliferación de células tumorales mediante la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) y la vía del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). Además, las bacterias comensales y sus componentes también regulan positivamente la IL-17C en las IEC transformadas a través de la señalización dependiente de TLR/MyD88. IL-17C induce la expresión de linfoma de células B-2 (Bcl-2) y Bcl-x L en IEC de manera autocrina para promover la supervivencia de las células tumorales y la tumorigénesis. ⁽⁷⁴⁾

La infección por *E. coli* induce selectivamente la activación de STAT3 con CCR caracterizado por respuestas Th17. El STAT3 desempeña un papel en varios procesos, incluyendo la proliferación celular, invasión, metástasis y reclutamiento de más mediadores inflamatorios. El entorno inflamatorio se asemeja en muchos aspectos al microambiente en el que prospera el cáncer, lo que sugiere que los mismos mediadores están involucrados tanto en la inflamación intestinal crónica como en el desarrollo del cáncer colorrectal. ⁽⁷⁴⁾

2. Producción de Toxinas: Además de los factores microbianos que inducen inflamación y por tanto, contribuyen a la carcinogénesis, bajo el desarrollo de procesos como el estrés oxidativo o cambios en el nicho de las células madre,

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 35 de 47

ciertas bacterias que colonizan el intestino parecen afectar directamente la integridad genómica de las células epiteliales a través de la producción de genotoxinas. En este contexto, la colibactina es una genotoxina destacada producida por varios miembros de Enterobacteriaceae, como *E. coli* perteneciente al grupo filogenético B2. Esta toxina es un híbrido policétido/péptido no ribosomal, codificado por la isla de patogenicidad pks. Se demostró que la infección de líneas celulares eucariotas con pks+ *E. coli* provoca roturas de la doble hebra del ADN (DSB), lo que conduce a megalocitosis y detención del ciclo celular. ⁽⁷⁵⁾

Esta alteración se da principalmente gracias a que varios metabolitos producidos por dicho microorganismo llamados precolibactina contienen un anillo de ciclopropano, una característica estructural que se encuentran en productos naturales que alquilan el ADN como las iludinas y las duocarmicinas. ⁽⁷⁶⁾

La mutación del ADN infligido por las colibactinas es perjudicial para la estabilidad del genoma de la célula huésped, ya que un número bajo de bacterias infectantes pks+ *E. coli* promueven la inestabilidad cromosómica, la aneuploidía y las mutaciones genéticas, lo que resulta en una transformación celular, y de esta manera, se considera uno de los factores fundamentales en la carcinogénesis. ⁽⁷⁷⁾

En un estudio fueron aisladas varias cepas de *E. coli* productoras de colibactina (clb +) y se descubrió la *E. coli* -50, de un paciente con cáncer colorrectal, que produce una gran cantidad de colibactina, evidenció una fuerte genotoxicidad en ensayos in vitro. Por lo tanto, se utilizó esta cepa en un experimento para determinar los efectos de la *E. coli* productora de colibactina en células epiteliales de la mucosa colorrectal, revelando que clb + *E. coli* -50 induce daño en el ADN en la superficie de la mucosa del epitelio intestinal. ⁽⁷⁷⁾

Así mismo, existen otras genotoxinas producidas por cepas de *E. coli*, como la *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), que genera toxinas como la Shiga, la cual puede alterar las células intestinales y aumentar el riesgo de CCR. La toxina Shiga (STX) es el principal mecanismo de patogenicidad de EHEC y su síntesis está relacionada con la presencia del bacteriófago Shiga, que se encuentra presente en su genoma. Esta toxina inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 60S de los ribosomas de las células intestinales o renales del huésped. ⁽⁷⁸⁾

3. El estrés oxidativo: Es un desequilibrio entre la producción de moléculas prooxidantes (p. ej., especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) y la eficacia de las defensas antioxidantes. El estrés oxidativo es común en la inflamación crónica causada por la microbiota intestinal. Bajo la estimulación de la inflamación crónica, las células inflamatorias producen muchos ROS y RNS, que pueden inducir daños en el ADN y activar aún más oncogenes o inactivar genes supresores de tumores, aumentando así el desarrollo del CCR. La microbiota intestinal también puede producir directamente ROS. Los estudios in vitro e in vivo demostraron que *Enterococcus faecalis* puede producir radicales hidroxilo, que son mutágenos poderosos que causan roturas del ADN, mutaciones

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 36 de 47

puntuales y entrecruzamiento de proteína y ADN, lo que contribuye a la inestabilidad cromosómica y al riesgo de CCR. *Peptostreptococcus anaerobius* activa los TLR2/TLR4 en IEC y aumenta los niveles intracelulares de ROS, lo que promueve la síntesis de colesterol y la proliferación celular. Por otro lado *E. coli* y *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* también promueven la producción de ROS por parte de las células epiteliales del colon. Estos mecanismos pueden contribuir a la aparición de los síntomas gastrointestinales graves asociados con infecciones por EHEC, como la diarrea sanguinolenta y el síndrome urémico hemolítico. También es cierto que, la inflamación crónica y el daño celular pueden inducir complicaciones a largo plazo, ya que el estrés celular conlleva al desarrollo de cáncer, al causar cambios en el ADN, lo que aumenta el riesgo de mutaciones genéticas. Las mutaciones genéticas, a su vez son un factor importante en el desarrollo de cáncer, ya que pueden provocar la proliferación descontrolada de células debido a que este genera una resistencia a la apoptosis, la cual es un proceso en el que las células dañadas o cancerosas son programadas para morir.

Conclusiones y Recomendaciones

- De lo anterior, se puede concluir la importancia de abordar tanto los síntomas motores como los no motores en la enfermedad de Parkinson. Se destaca la disfunción de los ganglios de la base como principal mecanismo de la enfermedad de Parkinson demostrando que se asocia la disfunción mitocondrial y la acumulación de la proteína α -sinucleína como factores clave en la fisiopatología de la enfermedad. Además, se enfatiza el papel crucial de la microglía en el mantenimiento de un cerebro sano y su implicación en la enfermedad de Parkinson, especialmente en la respuesta inflamatoria crónica que puede contribuir a la neurodegeneración y a la progresión de la enfermedad. Enseñando la importancia de comprender y abordar tanto los aspectos motores como los no motores de la enfermedad de Parkinson, así como el papel de los ganglios de la base y la microglía en su fisiopatología.
- De igual manera, se concluye que La disbiosis intestinal, junto con factores ambientales, dietéticos, genéticos, pueden influir en la patogénesis de la enfermedad. Se ha visto que la enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia que va en aumento y se ha observado que existe una relación entre la enfermedad y la microbiota intestinal. En pacientes con la enfermedad de Parkinson la microbiota intestinal se distingue de la de pacientes sanos por el aumento de ciertos géneros bacterianos que se asocian a la gravedad de la enfermedad. Las interacciones entre la enfermedad de Parkinson y la microbioma plantean un asunto intrigante para próximas investigaciones de la progresión de esta afección neurodegenerativa y el potencial papel de la microbiota en desarrollo.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 37 de 47

- La osteopenia si no es tratada adecuadamente, puede contribuir al desarrollo de osteoporosis, siendo las mujeres quienes más la padecen. No obstante, con el seguimiento médico, el tratamiento, una dieta adecuada, y el ejercicio, apuntan a una mejora en la calidad de vida del adulto mayor y a la reducción del impacto que ocasionan estas patologías. Cabe resaltar que, la educación y prevención desempeñan un papel esencial, tanto en los pacientes como en las personas que lo acompañan, disminuyendo así el riesgo de fracturas, qué es la consecuencia que conlleva a la mortalidad del mismo.
- Finalmente, Se puede concluir que existe una relación entre las alteraciones de la composición de la microbiota intestinal en los adultos mayores, el aumento de *E. coli* y el desarrollo de cáncer colorrectal. La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la salud general, y los cambios en su composición pueden tener implicaciones significativas en el desarrollo de enfermedades. Diversos estudios han demostrado que la presencia de determinadas cepas de *E. coli*, como las que expresan los genes *lpfA* y *pks*, está asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y a un mayor riesgo de cáncer de colon. Además, la presencia de *Fusobacterium nucleatum* y *E. coli pks+* en muestras fecales se ha identificado como posibles marcadores de diagnóstico precoz del cáncer colorrectal. Así mismo se observó una asociación estadísticamente significativa en los estudios seleccionados para el análisis estadístico. Estos hallazgos ponen de relieve la importancia de comprender el papel de la microbiota intestinal, en particular de *E. coli*, en la progresión del cáncer colorrectal y el potencial de las intervenciones basadas en la microbiota en la prevención y el tratamiento del cáncer.
- **Bibliografía**
 1. World Health Organization (WHO). Envejecimiento y salud; [consultado el 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=Entre%202015%20y%202050,%20el,de%20ingresos%20bajos%20y%20medianos>
 2. Ministerio de Salud y Protección Social. Prevención de enfermedades no transmisibles. Colombia. Consultado: septiembre 18 de 2023. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/Enfermedades-no-transmisibles.aspx>
 3. Vásquez Celaya L, Tamariz Rodríguez A, Gutiérrez Pérez JR, Marín Márquez G, Toledo Cárdenas MR, Carrillo Castilla P, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. Eneurobiología [Internet]. 2019; [consultado el 3 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25009/eb.v10i23.2542>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 38 de 47

4. Ramirez AI, de Hoz R, Salobar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer 's disease, Parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017;9. [consultado el 4 de septiembre de 2023] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00214>
5. World Health Organization (WHO) [Internet]. Enfermedad de Parkinson; [consultado el 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinsondisease#:~:text=Las%20estimaciones%20actuales%20parecen%20indicar,100%%20desde%20el%20año%202000.>
6. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2019 [citado el 10 de septiembre de 2023];35(3 supl. 1):2–10. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012087482019000500002
7. Verkhratsky A, Ho MS, Zorec R, Parpura V, editores. Neuroglia in Neurodegenerative Diseases [Internet]. Vol. 13, Microglia in Parkinson's Disease. Singapore: Springer Singapore; 2019 [consultado el 4 de septiembre de 2023]. 407 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8>
8. Badanjak K, Fixemer S, Smajić S, Skupin A, Grünewald A. The contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 3 de septiembre de 2023];22(9):4676. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/467>
9. Vásquez L, Tamariz-Rodríguez A, Gutiérrez- Pérez JR, Marín G, Toledo R, Carrillo P, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. 2019; 10(23): 1-9. Disponible en: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2019/23/V%C3%A1squez/HTML.html>
10. Barrios-Moyano A, Peña-García C De la. Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes laboralmente activos. *Acta ortop. mex* [revista en la Internet]. 2018 Jun [citado 2023 Sep 25] ; 32(3): 131-133. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2306-41022018000300131&lng=es.
11. Gómez-García F, Vázquez-Martínez JL, De los Ángeles Lara-Rodríguez m. osteoporosis y osteopenia en mujeres trabajadoras de la salud en la ciudad de México [internet]. *medigraphic.com*. [citado el 16 de septiembre de 2023]. disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2008/or085d.pdf>
12. Prevalencia de osteoporosis en Colombia [internet]. academia nacional de medicina de Colombia - órgano consultor del gobierno nacional en temas de salud y educación médica. academia nacional de medicina de Colombia; 2022 [citado el 22 de septiembre de 2023]. disponible en: <https://anmdecolombia.org.co/prevalencia-de-osteoporosis-en-colombia/>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 39 de 47

13. Henry Vera GG, Ducuara Tovar CH, Duany Diaz T, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Estenosis aórtica basada en la evidencia. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2018;24(1):19. PUBMED.
14. Verdejo Bravo C, del Valle R. Estenosis aórtica del anciano. En: DE LA Salud Cardiovascular, 2018:463-470. PUBMED.
15. Peña-Sánchez A, García-Calvo M, Fernández-Ortiz R, Álvarez-García J. Estenosis aórtica en el anciano: diagnóstico y tratamiento. Rev Esp Cardiol. 2022;75(5):377-386.
16. Villalobos AJ, Carlos J, Castro U. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII (620):433-438, 2016. [Internet]. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc163b.pdf>
17. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. Immun Ageing [Internet]. 2021;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
18. Al Bataineh MT, Alzaatreh A, Hajjo R, Banimfreg BH, Dash NR. Compositional changes in human gut microbiota reveal a putative role of intestinal mycobiota in metabolic and biological decline during aging. Nutr Healthy Aging [Internet]. 2022 [citado el 8 de septiembre de 2023];6(4):269–83. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/nutrition-and-healthy-aging/nha210130>
19. ¿Qué es el cáncer colorrectal?: ¿Cómo se origina el cáncer colorrectal? [Internet]. [cited 2023 Sept 14]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
20. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon;2020 [cited 2023 Sept 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
21. Instituto Nacional De Cancerología. Cáncer en cifras [Internet]. cancer.gov.co. 2021 [citado el 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/informacion-sobre-cancer-para-profesionales/cancer-cifras-inc>
22. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–49.
23. Deglise C, Bouchardy C, Rapiti E, Usel M, Burri M, Rougemont A, et al. Impact of obesity on breast cancer treatment. Eur J Cancer Suppl. 2008;6(7):75.
24. Barrera-Rodríguez DF. Revisión Teórica Sobre Los Efectos De La Actividad Física En El Adulto Mayor. Rev Digit Act Física y Deport. 2021;7(2).
25. Jiménez EG. Obesidad : Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. 2013;60(1).

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 40 de 47

26. Organización Panamericana de la Salud. Protocolos Clínicos De Atención Integral De Las Y Los Adolescentes Estrategia Iman. Organ Panam la Salud [Internet]. 2012;1–116. Available from: <https://www.paho.org/derechoalaSSR/wp-content/uploads/Documentos/IMAN-Enfermedades-no-Trans.pdf>
27. Valdivia Roldán M. Gastritis y Gastropatías. Rev Gastroenterol Peru. 2011;31(1):38–48.
28. Galicia A, Díaz M. Gastritis Crónica y Cáncer Gástrico. Alianzas y Tendencias-BUAP. 2020;5(18):26–34.
29. Bravo JJM. la diabetes mellitus tipo 2. 2002;39(1):25–35.
30. Saavedra Moreno JS, Millán PA, Buriticá Henao OF. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2019;35(3 supl. 1):2–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022244>
31. Juárez-Escoto E. Fisiopatología de modelos murinos de α -sinucleína y enfermedad de Parkinson [Internet]. Universidad de Barcelona; 2022 [citado el 15 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/688746>
32. Chaves KP, Padilla DS, Vargas-Fernandez R. Enfermedad de Parkinson. Revista Médica Sinergia. 2022; 7(2): e758. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/758/1717>
33. Dutta SK, Verma S, Jain V, Surapaneni BK, Vinayek R, Phillips L. Parkinson's Disease: The Emerging Role of Gut Dysbiosis, Antibiotics, Probiotics, and Fecal Microbiota Transplantation. J Neurogastroenterol Motil 2019;25:363-376.
34. Fernández-Espejo E. Microorganismos relacionados con un mayor riesgo de presentar la enfermedad de Parkinson. Neurología 2023; 38(7): 495-503.
35. Ochocka N, Kaminska B. Microglia Diversity in Healthy and Diseased Brain: Insights from Single-Cell Omics. Laboratory of Molecular Neurobiology, Nencki Institute of Experimental Biology of the Polish Academy of Sciences [Internet]. 2021, 22(6), 3027. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/3027>
36. Augusto-Oliveira M, Arrifano GP, Lopes-Araújo A, Santos-Sacramento L, Takeda PY, Anthony DC, et al. What do microglia really do in healthy adult brain? Cells [Internet]. 2019 [citado 24 de septiembre de 2023];8(10):1293. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/10/1293>
37. Cserép C, Pósfai B, Dénes Á. Shaping neuronal fate: Functional heterogeneity of direct microglia-neuron interactions. Neuron [Internet]. 2021 [citado el 22 de octubre de 2023];109(2):222–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33271068/>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 41 de 47

38. York EM, Bernier L-P, MacVicar BA. Microglial modulation of neuronal activity in the healthy brain. *Dev Neurobiol* [Internet]. 2018;78(6):593–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/dneu.22571>
39. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007.
40. Bustos-Fernández Luis María, Hanna-Jairala Ignacio. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev. gastroenterol. Perú* [Internet]. 2022 Abr [citado 2023 Oct 19] ; 42(2): 106-116. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292022000200106&lng=es.
41. Alam A, Neish A. Role of gut microbiota in intestinal wound healing and barrier function. *Tissue Barriers*. 2018;6(3):1539595. doi: 10.1080/21688370.2018.1539595.
42. Peñafiel Peñafiel MB, Novo Pinos KM. Eje intestino – cerebro – microbiota y su impacto en la salud. *RECIMAUC* 2023; 7(2): 566-575. Disponible en: : <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/1142>
- Bhattarai Y, Kasdhvap PC. Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G529–G540.
43. Maynard C, Weinkove D. Chapter 12: The Gut Microbiota and Ageing. In: J. R. Harris, V. I. Korolchuk (eds.), *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science, Subcellular Biochemistry 90*, Springe Nature Singapore 2018. 351-353p.
44. Sidiq T, Yoshihama S, Downs I, Kobayashi KS. Nod2: a critical regulator of ileal microbiota and Crohn's disease. *Front Immunol* 2016; 7: 367. doi:[10.3389/fimmu.2016.00367](https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00367).
45. Yang X, Qian Y, Xu S, Song Y, Xiao Q. Longitudinal analysis of fecal microbiome and pathologic processes in a rotenone induced mice model of Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 9: 441. doi:[10.3389/fnagi.2017.00441](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00441).
46. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, WissemannWT, LewisMR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord* 2017; 32: 739–749. doi:[10.1002/mds.26942](https://doi.org/10.1002/mds.26942).
47. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor complications of dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Semin Neurol* 2017; 37: 147–157. doi:[10.1055/s-0037-1602423](https://doi.org/10.1055/s-0037-1602423).
48. Baert F, Matthys C, Mellaerts R, Lemaître D, Vlaemynck G, Foulon V. Dietary Intake of Parkinson's Disease Patients. *Front Nutr*. 2020 Jul 21;7:105. doi: [10.3389/fnut.2020.00105](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00105). PMID: 32793623
49. Wang C, Zhou C, Guo T, Jiaerken Y, Yang S, Xu X, Hu L, Huang P, Xu X, Zhang M. Current coffee consumption is associated with decreased striatal dopamine transporter availability in Parkinson's disease patients and healthy controls. *BMC Med*. 2023 Jul 25;21(1):272. doi: [10.1186/s12916-023-02994-5](https://doi.org/10.1186/s12916-023-02994-5).
50. Wang C, Zhou C, Guo T, Huang P, Xu X, Zhang M. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a neuroimaging study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Apr 18;15:17562864221092566. doi: [10.1177/17562864221092566](https://doi.org/10.1177/17562864221092566).

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 42 de 47

51. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, et al. Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. Bull Exp Biol Med. 2017.
52. F., Johansson, H., Lee, J. K., Liu, E., Messina, D., ... Reginster, J.-Y. (2020). Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of 6. Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. Lancet, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32112-3)
53. OSTEOPENIA: SINTOMAS, TIPOS Y TRATAMIENTOS. (2022, mayo 30). Osteopatía Sevilla - Clínica Rodríguez Aranda; Osteopatía y Fisioterapia Sevilla | Rodríguez Aranda. <https://www.osteopatia-sevilla.com/osteopenia-sintomas-tipos-y-tratamientos/>
54. Pacheco-Pantoja, E. L., Universidad Anáhuac Mayab, Salazar-Ciau, P., & Yáñez-Pérez, V. (2022). Metabolismo óseo y Osteoporosis: Conceptos y Funciones. Revista biomédica, 33(1), 22–32. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v33i1.906>
55. Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. Lancet, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32112-3)
56. US Preventive Services Task Force, Curry, S. J., Krist, A. H., Owens, D. K., Barry, M. J., Caughey, A. B., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kemper, A. R., Kubik, M., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Pignone, M., Silverstein, M., Simon, M. A., Tseng, C.-W., & Wong, J. B. (2018). Screening for osteoporosis to prevent fractures: US preventive services task force recommendation statement. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 319(24), 2521. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7498>
57. 12. Wright, N. C., Looker, A. C., Saag, K. G., Curtis, J. R., Delzell, E. S., Randall, S., & Dawson-Hughes, B. (2014). The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 29(11), 2520–2526. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2269>
58. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. Reumatol Clin [Internet]. 2019 [citado el 13 de octubre de 2023];15(4):188–210. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-recomendaciones-sociedad-espanola-reumatologia-sobre-articulo-S1699258X18302183>
59. Varacallo M, Seaman TJ, Jandu JS, et al. Osteopenia. [Actualizado el 4 de agosto de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2023 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499878>
60. ordán Padrón M, Blanco Pereira ME, Saavedra Jordán LM, Valenzuela Cordero E, Valenzuela Cordero A. Osteoporosis, un problema de salud de estos tiempos. Rev médica electrón [Internet]. 2021 [citado el 9 de octubre de 2023];43(2):3192–201. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242021000203192

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIENE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO	Código	FT-IV-015
		Versión	3
		Fecha	30/09/2022
		Página	Página 43 de 47

61. Pedriali G, Morciano G, Patergnani S, Cimaglia P, Morelli C, Mikus E, Ferrari R, Gasbarro V, Giorgi C, Wieckowski MR, Pinton P. Aortic Valve Stenosis and Mitochondrial Dysfunctions: Clinical and Molecular Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 11;21(14):4899. doi: 10.3390/ijms21144899. PMID: 32664529; PMCID: PMC7402290
62. Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., et al. What is the healthy gut Microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. [Internet]. 2019 [citado el 29 de octubre de 2023]; 7(1), 14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>
63. Cucalón Arenal JM, Blay Cortés MG. Actualización en microbiota y microbiota para el médico de familia (II). *Medicina general y de familia* [internet]. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; 2020 [citado el 29 de octubre de 2023].9(4):192–195 Disponible en: <https://mgyf.org/actualizacion-en-microbioma-y-microbiota-para-el-medico-de-familia-ii/>
64. Goma E. Z. Human gut microbiota/microbiome in Health and diseases: a Review. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2020 [internet]. 2; 113(12), 2019–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136284/>
65. Requena T, De la Fuente y. M. MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS AL ENVEJECER [Internet].2020 *Csic.es*. [citado el 28 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/228923/3/Microbiota%2C%20Pro%20y%20prebioticos%2C%20Envejecimiento.pdf>
66. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the human gut by E. coli and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 [citado el 28 de octubre de 2023];20(4):859–67. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/4/859/78872/Colonization-of-the-Human-Gut-by-E-coli-and>
67. Vidal JE, Canizález-Román A, Gutiérrez-Jiménez J, Navarro-García F. Patogénesis molecular, epidemiología y diagnóstico de *Escherichia coli* enteropatógena. *Salud Pública Mex* [Internet]. 2007 [citado el 28 de octubre de 2023];49(5):376–86. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000500008
68. Ribera Casado JM. Microbiota intestinal y envejecimiento: ¿un nuevo camino de intervención? *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2016 [citado el 28 de octubre de 2023];51(5):290–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-microbiota-intestinal-envejecimiento-un-nuevo-S0211139X16000147>
69. Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of “healthy” aging of elderly people. *Immun Ageing* [Internet]. 2021 [citado el 28 de octubre de 2023];18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-00213-w>
70. De Waal G, de Villiers W, Forgan T, Roberts T, Pretorius E. Colorectal cancer is associated with increased circulating lipopolysaccharide, inflammation and

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
			Fecha	30/09/2022
			Página	Página 44 de 47

hypercoagulability. Sci Rep [Internet]. 2020 [citado el 29 de octubre de 2023];10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-65324-2>

71. Veziant J, Villéger R, Barnich N, Bonnet M. Gut Microbiota as potential biomarker and/or therapeutic target to improve the management of cancer: Focus on colibactin-producing Escherichia coli in colorectal cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 [citado el 29 de octubre de 2023];13(9):2215. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/9/2215>
72. Rodríguez Veintimilla D, Frías Toral E. Microbiota intestinal y cáncer. Rev Nutr Clin Metab [Internet]. 2021;4(1):94–102. Disponible en: [https://revistanutricionclinicametabolismo.org/public/site/175 Revision Frias.pdf](https://revistanutricionclinicametabolismo.org/public/site/175%20Revision%20Frias.pdf)
73. Wang Y, Fu K. Genotoxins: The Mechanistic Links between Escherichia coli and Colorectal Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2023;15(4):1152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15041152>
74. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. Front Immunol [Internet]. 2020 [citado el 29 de octubre de 2023];11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.615056>
75. Iftekhhar A, Berger H, Bouznad N, Heuberger J, Boccillato F, Dobrindt U, et al. Genomic aberrations after short-term exposure to colibactin-producing E. coli transform primary colon epithelial cells. Nat Commun [Internet]. 2021 [citado el 29 de octubre de 2023];12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21162-y>
76. Wilson M, Jiang Y, Villalta P, Stornetta A, Boudreau PD, Carrá A, et al. The human gut bacterial genotoxin colibactin alkylates DNA. Science [Internet]. 2019 [citado el 29 de octubre de 2023];363(6428). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aar7785>
77. Narita T, Tsunematsu Y, Miyoshi N, Komiya M, Hamoya T, Fujii G, et al. Induction of DNA damage in mouse colorectum by administration of colibactin-producing Escherichia coli, isolated from a patient with colorectal cancer. In Vivo [Internet]. 2022 [citado el 29 de octubre de 2023];36(2):628-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12746>
78. Cabrera-Sosa L, Ochoa TJ. Escherichia coli Diarrhea. En: Hunter 's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Elsevier; 2020.[citado el 29 de octubre de 2023] p. 481–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00046-6>

3. Aporte del PAT Colectivo al DHS (Desarrollo Humano Sostenible)

El presente trabajo aporta información que permite mejorar los conocimientos sobre los efectos del envejecimiento sobre el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles incluidas el Parkinson la osteoporosis y el cáncer colorrectal. Información que a su vez favorecerá la construcción de proyectos de investigación en torno al segundo objetivo de desarrollo sostenible “Salud y bienestar”.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 45 de 47

4. Aportes puntuales del PAT Colectivo al plan de estudios del programa académico
El presente trabajo constituye un instrumento de actualización y contextualización en la temática de estilos de vida e impacto sobre la salud.

5. Impacto del PAT Colectivo en la producción del Programa. De acuerdo con la apreciación del Colectivo Docente, indique como valor agregado, si desde el PAT Colectivo desarrollado entre otros: a) se generará *un artículo, o una presentación en evento (divulgación)*, b) se derivará *un trabajo de grado, o una intervención comunitaria*; c) se convertirá en insumo para Investigación estricta.

Este PAT se convertirá en insumo para Investigación estricta en torno a los estilos de vida.

Listado de estudiantes participantes en el PAT

CASTILLA ROMERO NIKOLL ANDREA
DONADO BARRAZA NELSON DAVID
GALINDO MARTINEZ LAURA CAROLINA
LAGARES MARIN MARIANA
LOZANO BURGOS JUAN ESTEBAN
MERCADO BALLESTAS MELANIE PAOLA
NARVAEZ TERAN CATALINA ELVIRA
OLIVER BENITEZ GABRIELA DE LOS ÁNGELES
PEREZ BELTRAN DANIEL JOSE
RAMIREZ OSPINO ANDREA DEL PILAR
TORRES RAMIREZ ISAAC FAJIB
VEGA PEREZ LUISA FERNANDA
ALVAREZ ACOSTA KERYN ANDREA
BENITEZ GONZALEZ SANTIAGO JOSE
CASTRO CORREA IVAN CAMILO
LASTRE ROJANO ANDRES FELIPE
MADERA VILORIA NATALIA
MORENO DAZA JENIFER PAOLA
MUNIVE SARMIENTO KENDALY ZUSET
ORDUZ BARRAGAN LUISA FERNANDA
PAJARO DIAZ SUAD MARIA
PERALTA ESPINOSA VALENTINA
POLO GALLEGO KIRLIS PATRICIA
VILLALBA ALEMAN CAMILO ANDRES
RAMOS SOTELO ROGER ANDRES
AHUMADA ARRIETA KEREN MARCELA
DAZA DAZA ADRIAN RAFAEL
DE MEZA RUIZ STEVEN JOSE

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO		Código	FT-IV-015
			Versión	3
	Fecha	30/09/2022	Página	Página 46 de 47

FUENTES MENDOZA JUAN HUMBERTO
 LÓPEZ MIRANDA JUAN DAVID
 MARTINEZ ESCORCIA KEIRYN NIKOL
 MENDOZA HERNÁNDEZ JADIT YASIRA
 MORÓN VEGA MIGUEL EDUARDO
 NISPERUZA BANDA MARÍA JESÚS
 OROZCO SUÁREZ MARÍA LAURA
 OSPINO MORALES SALUSTIANO DAVID
 SALÓM TORRES SALMA LUZ
 ALMAGRO SUÁREZ DUVIS ESTHER
 AMADOR SANCHEZ MATHEUS ISAAC
 BELTRAN BARRIOS THOMAS DE JESUS
 CANIZALES MESA JESSIKA ALEJANDRA
 GUTIERREZ FUENTES ANGELLYS
 REINA MARTINEZ YESTIN PATRICIA
 SOTO MANJARRÉS ANDERSON SMITH
 TAPIA DE ORO VIVIANA PATRICIA
 TEJADA VALDELAMAR JEAN LUIS
 TOSCANO BUELVAS JOSE MATEO
 URBANO GUTIERREZ NICOLE TATIANA
 CALDERON ARIAS MARANTHONY LADEN
 CORREA ORTIZ ADRIAN JESUS
 COTES GUERRA SUANNY NICOLE
 GAMEZ CUJIA CARLOS ANDRES
 GARCIA FERNANDEZ SHEYLA MARIA
 GOMEZ GUZMAN CARLOS DANIEL
 HERNÁNDEZ MADRID ZULLY SOFIA
 LOPEZ BARRIOS FRANCHESKA
 RAMOS HERNANDEZ JUAN DAVID
 ROLON CABRALES VALERIA
 SERJE CRESPO SANDRY MILENA
 TEHERÁN CASTAÑO ANTONELLA
 AGAMEZ CARDOZZI LINA MARCELA
 ARIZA MARTINEZ HELEN SOFÍA
 BARRIOS ÁNGEL JESUS DANIEL
 CARABALLO FRUTO LUIS EDUARDO
 CARRANZA MADERO MARIANA ANDREA
 DÍAZ TERÁN SHARICK MARÍA
 GARCÍA ILLIDGE VALERIA
 GAZABÓN GUERRA GABRIEL
 RODRÍGUEZ BUELVAS SAYSHI
 PACHECO SOLÓRZANO NATALIA
 PERALES VILORIA MARYNELSI
 SOTELO OCHOA TONY ANDRÉS



**FORMATO REGISTRO DOCUMENTO
CONSOLIDADO PAT COLECTIVO**

Código	FT-IV-015
Versión	3
Fecha	30/09/2022
Página	Página 47 de 47

CAMARGO DELGADO FIDEL GUILLERMO
CARDONA ARRIETA ELIANA BEATRIZ
CASTILLA RODRIGUEZ GABRIEL ALEJANDRO
CASTILLEJO SARA ANA ROSA
COMAS CASTILLO JESUS GABRIEL
FERNANDEZ JULIO EDUARDO
FORTICH OROZCO MAURICIO
GONZALEZ ANGEL LUISA FERNANDA
LUNA GONZALEZ CAMILO ANDRES
MORELO OROZCO KATERINE
PINEDO DURÁN LILIAN JOHANA
RAMOS MONTERROZA PEDRO LUIS
VELEZ GARCIA JULIANA ELISA
ARROYO PACHECO NELSON ENRIQUE
BOHÓRQUEZ ATENCIA CAMILA DE JESÚS
BUELVAS PINTO ROSA MARÍA
CABALLERO SOTO PAULA ANDREA
CASTRO DURÁN PAULA ANDREA
GIL CURE SANTIAGO
PAZ BARRIOS MARÍA PAULA
PEREZ LOAIZA YICELA MARIA
RODRÍGUEZ DÍAZ LEWIS YESSID
SADDER ÑESCO MARÍA CAMILA
SARMIENTO BLANCO SHAYURY SHAELE
TORRES SANES SALMA
VERGARA CADAVID GUILLERMO ANTONIO
ARROYO MADARRIAGA NICOLLE
BALCAZAR IBARRA JORGE MIGUEL
BUSTOS ALMEYDA ADRIANA CAROLINA
CARDONA COSSIO CRISTIAN DANIEL
DAJUD VERGARA LAURA SOFÍA
GÓMEZ SÁNCHEZ DANA VALEZKA
JIMÉNEZ CHAMS NATALIA DEL CARMEN
JULIO TORRES LUZ KARINA
LEDESMA GONZÁLEZ AMPARO ALEJANDRA
LOPEZ PISCIOTTI VALENTINA
PÉREZ PAJARO IVÁN ANDRÉS ALEJANDRO
SALCEDO RODRÍGUEZ MARÍA GUADALUPE