

Investigación Exhaustiva sobre la Hipótesis Fúngica en la Enfermedad de Parkinson: Etiología, Mecanismos Patogénicos y Controversias Metodológicas

Resumen

Esta revisión narrativa integra la evidencia inmunohistoquímica, genómica, epidemiológica y mecanística que respalda y critica la hipótesis de una infección fúngica del sistema nervioso central como contribuyente a la enfermedad de Parkinson (EP). Se discuten los hallazgos de Pisa, Alonso y Carrasco sobre detección de antígenos y ADN fúngico en cerebro post-mortem de pacientes con EP, las vías propuestas de entrada (hematógena, intestinal y olfativa), los mecanismos patogénicos (secuestro de L-DOPA por *Malassezia*, micotoxinas, siembra cruzada por Sup35, neuroinflamación CARD9/NLRP3) y las objeciones metodológicas (baja biomasa, kitome, artefactos de amplificación) planteadas por Eisenhofer y otros. La síntesis propone un modelo multi-impacto en el que la infección fúngica actúa como un cofactor, junto con la susceptibilidad genética y la disbiosis intestinal, y no como causa única.

Palabras clave

Enfermedad de Parkinson; α -sinucleína; microbioma cerebral; Malassezia; Sup35; eje microbiota-intestino-cerebro; neuroinflamación; baja biomasa; kitome.

Introducción a la Etiopatogenia de la Enfermedad de Parkinson y el Surgimiento de la Teoría Infecciosa

La enfermedad de Parkinson (EP) se erige como el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en la demografía global, superado únicamente por la enfermedad de Alzheimer (EA). Desde el punto de vista clínico, la patología se define clásicamente por un deterioro progresivo de las capacidades motoras, manifestado a través de una tétrada cardinal que incluye bradicinesia, temblor en reposo, rigidez muscular e inestabilidad postural.¹ Sin embargo, la perspectiva clínica contemporánea reconoce que la EP trasciende la mera disfunción motora; un amplio espectro de síntomas no motores —tales como deterioro cognitivo, alteraciones psiquiátricas, anomalías en la regulación del sueño, disfunción vesical y pérdida profunda del olfato (hiposmia)— suelen preceder a los déficits motores por años o incluso décadas.¹ Histopatológicamente, la enfermedad se caracteriza por la destrucción implacable de las neuronas dopaminérgicas situadas en la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) del

mesencéfalo y por la acumulación patológica de la proteína α -sinucleína mal plegada, la cual se agrega para formar inclusiones intracelulares conocidas como cuerpos y neuritas de Lewy.¹

A pesar de la caracterización precisa de estos marcadores neuropatológicos, la etiología fundamental de la enfermedad de Parkinson ha permanecido oculta tras un velo de interacciones complejas entre la genética y el entorno. La investigación dominante ha postulado que las mutaciones en genes críticos (como SNCA, LRRK2, GBA y PINK1) interactúan con factores ambientales (pesticidas, toxinas y metales pesados), lo que desemboca en disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, alteraciones en la autofagia y, finalmente, muerte celular apoptótica.⁷ No obstante, este paradigma tradicional ha fracasado sistemáticamente en explicar de manera integral la naturaleza diseminada de la neuroinflamación crónica y la trayectoria anatómica ascendente de la patología descrita por los estadios de Braak, lo que ha impulsado a la comunidad científica a explorar hipótesis alternativas.⁴

Es en este contexto de incertidumbre etiológica donde ha resurgido y ganado tracción la hipótesis microbiana y, de manera específica, la teoría de la infección fúngica diseminada en el Sistema Nervioso Central (SNC). Históricamente, la vinculación entre agentes infecciosos y procesos neurodegenerativos no es un concepto novedoso. Ya en 1907, Oskar Fischer — neuropatólogo contemporáneo de Alois Alzheimer — describió placas miliares (drusen) y planteó que pudieran reflejar una respuesta del tejido cerebral a un agente externo, sin proponer específicamente una etiología fúngica.¹² Décadas más tarde, autores como Alonso, Pisa y Carrasco recuperaron y formalizaron explícitamente la hipótesis fúngica para enfermedades neurodegenerativas a la luz de evidencias inmunohistoquímicas y de secuenciación. Esta propuesta visionaria fue marginada durante casi un siglo, eclipsada por la hipótesis de la cascada amiloide y la teoría de los agregados proteicos intrínsecos. Sin embargo, el refinamiento reciente de las tecnologías de inmunohistoquímica, microscopía confocal tridimensional y plataformas de secuenciación masiva paralela (Next-Generation Sequencing, NGS) ha inyectado nueva vida a esta línea de investigación, permitiendo la detección in situ de ADN y proteínas microbianas en tejidos cerebrales humanos post-mortem.²

El presente análisis técnico exhaustivo desglosa y evalúa la vasta literatura científica en torno al descubrimiento de estructuras fúngicas (moho y levaduras) en el parénquima cerebral de pacientes con enfermedad de Parkinson. Se examinarán críticamente las verdaderas causas subyacentes, los mecanismos de translocación patógena a través de las barreras fisiológicas, las interacciones moleculares entre los metabolitos fúngicos y la α -sinucleína, así como la controversia metodológica intrínseca al estudio de microbiomas en entornos de biomasa ultrabaja, con el fin de destilar la relevancia real de esta hipótesis neurobiológica emergente.

Evidencia Directa y Molecular de Infección Fúngica en

el Sistema Nervioso Central

La validación empírica de la presencia de hongos en el cerebro de individuos con enfermedades neurodegenerativas ha sido sistemáticamente construida durante la última década, liderada en gran medida por las exhaustivas investigaciones del grupo dirigido por Luis Carrasco en la Universidad Autónoma de Madrid. Este equipo ha documentado rigurosamente que el parénquima cerebral, tradicionalmente considerado estéril bajo condiciones fisiológicas saludables, alberga ecosistemas polimicrobianos mixtos en pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y esclerosis múltiple.¹

Protocolos Analíticos e Inmunohistoquímica de Alta Resolución

Para refutar las objeciones iniciales de que los microorganismos en el cerebro eran subproductos de putrefacción o contaminación en las placas de Petri, la investigación contemporánea eludió los cultivos *in vitro* y adoptó enfoques moleculares directos sobre el tejido cerebral congelado y fijado en parafina.¹ La aproximación metodológica se fundamenta en la inmunohistoquímica acoplada a microscopía confocal, utilizando una batería rigurosa de anticuerpos policlonales específicos levantados contra diversas especies fúngicas y contra proteínas estructurales altamente conservadas en el reino Fungi, las cuales están ausentes biológicamente en las células del huésped humano.

Los anticuerpos empleados en estos ensayos han demostrado alta especificidad. Se han utilizado diluciones controladas de anticuerpos contra levaduras como *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*, así como contra mohos filamentosos como *Phoma betae* y *Syncephalastrum racemosum*.² Para confirmar que las estructuras detectadas no representaban reactividad cruzada inespecífica con componentes neurogliales, los investigadores emplearon marcadores biológicos independientes, demostrando la colocalización de antígenos fúngicos con anticuerpos contra la enolasa fúngica y la β -tubulina fúngica.¹⁶ Aún más concluyente fue la utilización de anticuerpos dirigidos contra la quitina y el peptidoglicano.¹ La quitina es un biopolímero que forma el andamiaje principal de la pared celular fúngica; su detección visual en secciones ortogonales tridimensionales (3D) dentro del parénquima profundo descarta de manera categórica que las formas visualizadas sean artefactos del citoesqueleto neuronal humano.¹

El análisis topográfico de los cortes del SNC de múltiples pacientes con EP (clasificados como PD1 a PD6 en los estudios primarios) reveló una invasión anatómica extensa. Las estructuras fúngicas —que adoptaban morfologías tanto levaduriformes (células ovoides independientes) como hifales (filamentos tubulares ramificados característicos de los mohos)— se identificaron intracelularmente en el interior de somas neuronales, así como en los espacios extracelulares del parénquima. Estas formaciones parasitarias se detectaron en una multiplicidad de regiones cerebrales funcionalmente críticas, incluyendo la corteza motora (MC), el bulbo raquídeo (MD), el mesencéfalo (MS), el hipotálamo (HT), la protuberancia o puente de Varolio (PN), el cuerpo

calloso (CB) y los núcleos caudado y lenticular.¹ Esta distribución holística sugiere que la infección fúngica en la EP no está circunscrita exclusivamente a los ganglios basales, sino que representa una infiltración sistémica del tejido nervioso que correlaciona con la disfunción pan-encefálica observada en la fase sintomática avanzada de la enfermedad.¹

Caracterización Genómica del Microbioma Cerebral en Parkinson

Mientras que la inmunohistoquímica confirma la presencia física y la integración morfológica de los hongos en el tejido cerebral humano, carece de la granularidad necesaria para resolver la taxonomía exacta de las especies invasoras. Para superar esta limitación, las muestras de ADN extraídas bajo campanas de flujo laminar estrictamente estériles fueron sometidas a técnicas de reacción en cadena de la polimerasa anidada (nested PCR). Los protocolos de amplificación se focalizaron en los espaciadores transcritos internos 1 y 2 (ITS1 e ITS2) del ARN ribosómico fúngico.¹ La utilización dual de cebadores para ITS1 e ITS2 es instrumental porque diferentes taxones fúngicos exhiben preferencias de amplificación dictadas por variaciones sutiles en estas secuencias conservadas genómicamente.¹

La secuenciación masiva (NGS) de estos fragmentos amplificados reveló un paisaje biológico polimicrobiano sumamente complejo y dinámico.² El microbioma patológico en los pacientes con EP demostró estar dominado fundamentalmente por filos de ascomicetos y basidiomicetos. A nivel de género, las especies más sistemáticamente aisladas pertenecían a *Botrytis*, *Candida*, *Fusarium*, *Malassezia*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Alternaria*.¹

La diversidad y variabilidad del ecosistema fúngico detectado amerita un desglose analítico riguroso para entender sus potenciales roles fisiopatológicos, lo cual se presenta en la siguiente tabla de clasificación taxonómica y patogénica:

Clasificación taxonómica y patogénica de hongos detectados		
Género	Perfil Ecológico y Potencial Patogénico	Prevalencia y Relevancia
<i>Malassezia</i>	Hongo comensal cutáneo	Frecuencia
<i>Botrytis</i>	Hongo oportunista	Baja
<i>Candida</i>	Hongo oportunista	Alta
<i>Fusarium</i>	Hongo oportunista	Baja
<i>Cladosporium</i>	Hongo oportunista	Baja
<i>Penicillium</i>	Hongo oportunista	Baja
<i>Alternaria</i>	Hongo oportunista	Baja

Tabla 1. Géneros fúngicos detectados con mayor frecuencia en tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Género Fúngico y Morfología	Perfil Ecológico y Potencial Patogénico Neuromodulador	Prevalencia y Relevancia en EP y Enfermedades Afines
<i>Malassezia</i> (Levadura)	Hongo comensal cutáneo	Frecuencia

lipofílica / Hifas pleomórficas)	estrictamente dependiente de lípidos exógenos. Requiere sebo humano para proliferar. Sintetiza melanina a partir de L-DOPA.	extremadamente alta. Vinculado causalmente a la dermatitis seborreica prodrómica de la EP. Su metabolismo lipídico ataca las neuronas dopaminérgicas. ⁷
Candida (Levadura oportunista formadora de tubos germinales)	Patógeno oportunista ubicuo en mucosas e intestino. Capacidad demostrada para inducir permeabilidad en la barrera hematoencefálica y provocar inflamación aguda. ¹⁹	Frecuencia alta. Se ha aislado de la microbiota intestinal alterada en EP y en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple, correlacionando con severidad neuroinflamatoria. ²
Botrytis (Moho filamentososo ambiental)	Moho típicamente asociado a entornos ambientales y descomposición botánica. Su presencia central indica invasión a través de vías inhalatorias u olfativas.	Frecuencia moderada-alta. Ampliamente detectado en regiones olfativas y corticales en EP. ¹
Fusarium (Hongo filamentososo)	Agente infeccioso conocido por producir micotoxinas severas que interfieren con la homeostasis mitocondrial y los canales iónicos celulares. ¹	Frecuencia moderada. Abundante en controles sanos de edad avanzada, pero sus cepas tóxicas contribuyen al estrés oxidativo en Parkinson y Alzheimer. ¹³
Alternaria (Moho oscuro alergénico)	Hongo alergénico predominante aerotransportado. Sus esporas inducen potentes respuestas de linfocitos y desgranulación de eosinófilos mediada por	Frecuencia moderada. Genera microambientes proinflamatorios extremos. Compartido frecuentemente en el córtex entorrinal de pacientes con Alzheimer y

	receptores activados por proteasas (PARs). ¹³	Parkinson. ¹³
--	--	--------------------------

El análisis computacional y bioestadístico de estas secuencias generó percepciones críticas respecto a la autenticidad de la infección biológica en contraposición al sesgo de laboratorio. El Análisis de Coordenadas Principales (PCoA) basado en distancias UniFrac, demostró dos fenómenos biológicos fundamentales. En primer lugar, la firma del microbioma variaba de forma reproducible dependiendo de la región anatómica examinada dentro del mismo paciente (por ejemplo, el córtex motor exhibía divergencias estadísticamente significativas respecto al bulbo raquídeo con un $p - value = 0.000034$, y respecto al mesencéfalo con un $p - value = 0.00000006$).² Esta regionalización estricta contradice la posibilidad de una contaminación cruzada difusa *post-mortem*, la cual tendería a homogeneizar las secuencias microbianas a lo largo de todo el tejido. En segundo lugar, al comparar los perfiles fúngicos del sistema nervioso de los pacientes con EP frente al tejido cerebral proveniente de sujetos de control sanos (personas fallecidas sin patología neurológica aparente), los *clusters* o agrupaciones del PCoA se separaron de manera limpia y diáfana en los espacios vectoriales tridimensionales.² Las poblaciones de hongos en los controles estaban dominadas frecuentemente por géneros de bajo impacto inflamatorio y en densidades notablemente menores, sugiriendo que, si bien el cerebro sano puede tolerar niveles traza de ADN fúngico ambiental, el cerebro de la EP alberga un ecosistema fúngico proliferativo, específico e invasivo adaptado al estado neurodegenerativo.²

Dinámica Anatómica: Vías de Entrada y Penetración Fúngica hacia el Cerebro

Para comprender las implicaciones causales de la infección, es imperativo dilucidar las estrategias a través de las cuales esporas ambientales y levaduras comensales periféricas superan las formidables barreras de defensa fisiológicas humanas. El cerebro adulto está protegido celosamente por la Barrera Hematoencefálica (BHE) endotelial y la glía limitante, diseñadas evolutivamente para excluir toxinas, macromoléculas y entidades biológicas circulantes.⁷ La neurobiología patológica ha delineado tres vías principales de invasión hacia el SNC que se correlacionan directamente con la cronología sintomática de la enfermedad de Parkinson.

1. Infiltración Hematógena y el Mecanismo Endotelial de "Caballo de Troya"

La evidencia mecanicista más sofisticada en la literatura de neuroinfectología revela que hongos específicos, notoriamente *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans*, evitan enfrentarse directamente a la BHE mediante tácticas de subversión inmunológica. En etapas

tempranas de diseminación sistémica periférica —generalmente comenzando en el tracto gastrointestinal o la mucosa respiratoria— las esporas o levaduras son fagocitadas activamente por células presentadoras de antígenos del huésped humano, primariamente macrófagos tisulares y monocitos circulantes.²⁴ En condiciones normales, el fagosoma macrófago se fusiona con lisosomas, exponiendo al patógeno a especies reactivas de oxígeno y enzimas líticas. No obstante, cepas fúngicas adaptadas logran detener la acidificación fagolisosomal y neutralizar el entorno hostil, manteniéndose viables pero inactivas dentro del citoplasma del fagocito.²³

A medida que este monocito o macrófago infectado viaja a lo largo del torrente circulatorio sistémico y arriba a los capilares del microambiente cerebral, responde fisiológicamente a las quimiocinas de vigilancia endotelial locales, como la fractalquina (CX3CL1).²³ El fagocito, actuando involuntariamente como un vehículo blindado (el "Caballo de Troya"), se une al endotelio microvascular del cerebro y realiza diapédesis, migrando transversalmente a través de las paredes capilares intactas hacia los espacios perivascuales de Virchow-Robin o el fluido cerebroespinal del parénquima profundo.²³ Al cruzar las defensas de uniones estrechas sin activar alarmas, el hongo interno lisa al fagocito o escapa mediante exocitosis direccional no destructiva (un proceso regulado independiente de la invasión fúngica libre), sembrando un foco infeccioso neurotrópico libre de la vigilancia inmunológica de anticuerpos séricos.²⁴

De manera auxiliar al modelo de "Caballo de Troya", especies fungales poseen la maquinaria molecular necesaria para ejecutar una transmigración paracelular y transcelular directa. Patógenos como *Cryptococcus neoformans* y *Candida albicans* producen proteasas extracelulares y metaloproteinasas de matriz (MMPs) altamente agresivas que digieren las proteínas zonula occludens-1 (ZO-1) y la Claudina-5, rompiendo bioquímicamente el sello físico que cohesionan a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica.⁷ Además, se ha demostrado que *C. neoformans* requiere de la activación dependiente de la enzima proteína quinasa C-alfa (PKC- α) celular y genes fungales como CPS1 para adherirse fuertemente al receptor de motilidad endotelial CD44 en la superficie de los capilares, facilitando el anclaje inicial necesario para forzar la penetración celular hacia el estroma del parénquima.³²

2. El Eje Microbiota-Intestino-Cerebro y el Paradigma Entérico

Un cambio monumental en la conceptualización etiológica del Parkinson se originó a partir de las observaciones de Braak, quien postuló un modelo de estadificación anatómica (Braak Staging) basado en la observación neuroanatómica clínica.⁴ Síntomas gastrointestinales, particularmente el estreñimiento crónico e incapacitante, afligen a la vasta mayoría de pacientes con EP años antes del inicio del temblor motor.⁴

La patología microscópica concuerda con este orden clínico: las lesiones inflamatorias y la acumulación aberrante de α -sinucleína en su forma incipiente se descubren de forma aislada

en el sistema nervioso entérico (SNE) del tracto gastrointestinal.⁴ El tubo digestivo humano alberga un microbioma intestinal masivo; alteraciones genéticas subyacentes o exposición a xenobióticos originan una disbiosis agresiva donde las poblaciones fúngicas comensales, como diversas especies de *Saccharomyces* y levaduras lipofílicas oportunistas, proliferan a expensas de la microbiota bacteriana moduladora.³⁶

Esta hiperabundancia fúngica en el lumen intestinal resulta en la secreción de potentes micotoxinas y citoquinas inflamatorias que atacan los desmosomas y las uniones de oclusión del epitelio intestinal, desencadenando una hiperpermeabilidad gastrointestinal persistente.¹⁰ Las toxinas fúngicas y metabolitos penetran hacia la lámina propia vascularizada, entrando en contacto sináptico directo con las terminaciones de las neuronas eferentes y aferentes simpáticas y parasimpáticas.⁴ Este asalto oxidativo focalizado sobre el plexo mientérico actúa

como un desencadenante, forzando a la proteína nativa α -sinucleína de las neuronas intestinales a adoptar configuraciones erróneas y plegamientos beta. Posteriormente, la patología agregada adopta una transmisión de célula a célula de carácter priónico ascendente, viajando retrogradamente por el tronco del nervio vago superior, inyectando la degeneración microbiana primigenia al núcleo motor dorsal del vago en el bulbo raquídeo, y ascendiendo por los núcleos del tallo cerebral hasta saturar la red dopaminérgica en la *substantia nigra*.⁴ El origen y el combustible de esta ruta neural ascendente bien podrían ser modulados por el microbioma y el microbioma intestinal.⁷

3. Vulnerabilidad Olfativa y Penetración Bulbar Directa

El epitelio olfatorio representa la barrera más frágil y anatómicamente delgada entre el cerebro central y la atmósfera circundante.⁴⁰ Millones de esporas fúngicas, predominantemente de géneros ambientales anemófilos como *Botrytis* y *Alternaria*, son inhaladas diariamente. La región cribiforme del cráneo alberga el bulbo olfatorio, donde los axones sensoriales primarios del nervio olfatorio se extienden desnudos desde el SNC directamente hacia el epitelio secretor de la cavidad nasal.⁴

Estudios morfológicos han identificado de forma ubicua poblaciones de microorganismos filamentosos como mohos a nivel intra-bulbar en las autopsias del Parkinson.⁴⁰ Las esporas inhaladas, si no son contenidas por el epitelio ciliar, pueden iniciar una infección en las terminales olfativas.⁴ Esta infección de primer impacto neuronal precipita estrés oxidativo y la consiguiente conformación amiloide reactiva en las glándulas de Bowman y neuronas sensoriales locales. Análogo al viaje vagal entérico, las cepas fúngicas y los priones endógenos generados como reacción viajan transinápticamente hacia las áreas olfativas centrales, la amígdala y el córtex entorrinal, desatando la característica anosmia o hiposmia prodrómica que sufre el individuo con Parkinson antes de que su circuito estriatal motor comience a desintegrarse.¹

Dinámica Patogénica Molecular: Causas Reales de la Neurodegeneración Inducida por Hongos

La translocación al tejido neural describe el vector geográfico de la enfermedad, pero la etiología mecánica subyace en la respuesta bioquímica patológica que se instaura una vez que el ecosistema del microbioma se establece en las densas redes del ganglio basal. La investigación en la frontera de las neurociencias revela que el daño neurodegenerativo inducido por mohos y levaduras no es simplemente una infección lítica pasiva. Es producto de interacciones proteicas asombrosamente sofisticadas, asimilación química de metabolitos endógenos, estrés oxidativo letal y la evasión hostil del sistema inmune neuroglial. Los tres mecanismos etiológicos fundamentales son los siguientes.

1. El Paradigma Metabólico de *Malassezia*: Secuestro de L-DOPA, Lipofilia y la Síntesis de Neuromelanina

El descubrimiento más revolucionario en torno a las co-morbilidades de la EP se concentra en el género *Malassezia*, una levadura ubicua implicada en numerosas dermatosis crónicas. Clínicamente, es bien sabido que un porcentaje sumamente desproporcionado de pacientes con la EP desarrolla dermatitis seborreica facial o del cuero cabelludo —una inflamación escamosa ligada a la hiperproliferación masiva de *Malassezia* impulsada por el sebo— a menudo años antes del inicio motor severo.⁷ Los estudios genómicos han cimentado que *Malassezia* se asocia positivamente con el riesgo patológico y conforma gran parte de las cargas fúngicas genómicas aisladas a través del PCR dentro del cerebro de pacientes con EP.¹

A diferencia de la mayoría de los hongos endógenos y exógenos, *Malassezia* es una levadura estrictamente dependiente de lípidos (auxótrofo de lípidos).⁷ Por una excentricidad evolutiva, carece fundamentalmente de la sintasa de ácidos grasos codificada en su propio genoma; en consecuencia, se alimenta obligatoriamente fagocitando ácidos grasos esterificados exógenos y metabolitos seborreicos secretados por su huésped biológico.⁷ En un giro genético crucial, resulta que las mutaciones de riesgo cardinales que impulsan el desarrollo familiar y esporádico del Parkinson humano (genes como LRRK2, GBA, PINK1, SPG11 y SNCA) convergen molecularmente hacia el deterioro drástico de las vías de degradación lisosomal en las células humanas.⁷ Este defecto autosómico genera una retención masiva e inadecuada de esfingolípidos y una acumulación hipertrófica de densas gotitas lipídicas intracelulares, incrementando drásticamente la secreción y permeabilidad lipásica tanto en el tejido epitelial como en el microambiente dopaminérgico intra-cerebral.⁷ Al infiltrarse en el sistema nervioso, un paciente con mutaciones de susceptibilidad al Parkinson le ofrece a *Malassezia* un banquete metabólico intracelular paradisíaco.⁷

El verdadero daño neurológico emerge en el área crítica del control del movimiento: la *substantia nigra pars compacta*. Esta diminuta región cerebral alberga neuronas

dopaminérgicas intrínsecamente cargadas de concentraciones extremas de hierro y que sintetizan dopamina continuamente a partir de su precursor primario, el aminoácido levodopa (L-DOPA). A lo largo de los años, estas neuronas concentran cantidades ingentes de pigmento de neuromelanina oscuro, considerado originalmente subproducto del metabolismo normal.⁷

Sorprendentemente, ensayos rigurosos *in vitro* e *in vivo* demostraron que las especies de *Malassezia* son capaces de secretar enzimas extracelulares para secuestrar y metabolizar directamente la L-DOPA exógena del medio, transformando activamente el neurotransmisor humano vital en melanina fúngica.⁷ Adicionalmente, el contacto fisiológico con el sustrato L-DOPA induce una mutación pleomórfica en la levadura inofensiva, forzándola a extender hifas o filamentos miceliales afilados que penetran el citoplasma celular humano para su anclaje y alimentación invasiva.⁷

El corolario patológico en la fisiología del Parkinson postula que las cepas invasoras de *Malassezia*, al anidarse subrepticamente dentro del espacio intersticial de las neuronas dopaminérgicas, "parasitan" bioquímicamente las altas concentraciones locales del neuropéptido L-DOPA. Consumen frenéticamente la L-DOPA libre (reduciendo drásticamente la capacidad de las neuronas para producir dopamina y provocando deficiencia estriatal, lo cual produce la rigidez muscular) y exudan subsecuentemente enormes depósitos de neuromelanina fúngica patológica en el somato neuronal de las células de la *substantia nigra*.⁷ La sobrecarga de esta neuromelanina extrínseca se amalgama a las gotitas lipídicas y reacciona de manera fulminante con los iones de hierro metálico intracelular, catalizando reacciones de Fenton que saturan la neurona madura con radicales libres de peróxido oxidativo inmanejables. Este agotamiento radical precipita en un evento en cascada conduciendo a la muerte celular masiva selectiva de los tractos nerviosos dependientes de la dopamina y, por lo tanto, forjando el fenotipo motor terminal del Parkinson.⁷

2. Micotoxinas Fúngicas y la Interacción Heteróloga con la Proteína α -Sinucleína

El mal plegamiento y el ensamblaje en agregados fibrosos insolubles de la proteína presináptica humana α -sinucleína —conformando las patologías priónicas de los Cuerpos de Lewy y neuritas intracitoplásmicas— es el eje rector molecular que clasifica al Parkinson dentro de las sinucleinopatías mayores.⁵ El dogma clásico asumía que dicho mal plegamiento surgía primariamente por eventos mutagénicos espontáneos o disfunciones genéticas autónomas asociadas a la edad y defectos locales de autofagia.⁶ No obstante, la investigación genómica micológica demostró que el desencadenamiento en masa de este comportamiento priónico letal es orquestado externamente por la presencia y los residuos bioquímicos de las esporas fúngicas que residen encubiertas en el entorno neuronal.⁵

El impacto biológico se ejecuta a través de dos mecanismos independientes, mediados por la

infección fúngica directa y los subproductos químicos neurotóxicos:

- **Siembra Transversal por Proteínas Priónicas Fúngicas (Efecto "Cross-Seeding"):**

Experimentos biomecánicos elegantes utilizaron modelos transgénicos *in vivo* murinos

que sobreexpresan la mutación humana promotora del Parkinson (A53T) en la proteína α -sinucleína.⁵ Se documentó inequívocamente que tras la infección local en vías olfatorias superiores e inducciones directas con levaduras ordinarias como *Saccharomyces cerevisiae*, el colapso funcional del sistema nervioso periférico y la degeneración priónica central se aceleraron agresivamente de manera logarítmica.⁵ El agente patológico subyacente responsable de esta explosión amiloidogénica es la *Sup35*, una proteína endógena propia del proteoma celular natural de las levaduras que exhibe capacidades de autoplegamiento en conformación β -lámina típicas de los priones orgánicos.⁵ En un fenómeno conocido como siembra u oligomerización cruzada, las conformaciones fibrilares rígidas de las proteínas fúngicas *Sup35* secretadas actúan como moldes de nucleación espaciales; al unirse estéricamente e interactuar físicamente *in vivo* con los monómeros circulantes intactos de α -sinucleína nativa, alteran violentamente la estructura termodinámica de la proteína humana, forzándola a transformarse en un oligómero naciente tóxico y perdiendo así su solubilidad y funciones fisiológicas asociadas al reciclaje lipídico de las vesículas cerebrales motoras.⁵ La siembra cruzada con proteínas fúngicas presenta tasas de formación de Cuerpos de Lewy y niveles de toxicidad neuronal *in vivo* enormemente superiores a la tasa natural de auto-agregación de la α -sinucleína aislada.⁵

- **Ataque Químico, Modificación Postraducciona l y Daño Mitocondria l por**

Micotoxinas: Invasores fúngicos de alta incidencia neurodegenerativa como los mohos ambientales persistentes *Fusarium* y *Alternaria*, junto con hongos toxicogénicos en el alimento digerido o absorbido por la mucosa intestinal disbiótica, son biofactorías potentes que excretan masivamente exotoxinas neurotrópicas (micotoxinas) de extrema liposolubilidad para atacar la biología celular huésped e incapacitar defensas biológicas locales.¹ La micotoxina Ocratoxina-A, una vez introducida en el sistema sistémico, cruza fácilmente la barrera protectora glial.⁴⁸ En experimentos de neurofarmacología toxicológica con exposición constante a la Ocratoxina-A, se produjo consistentemente un declive drástico de los almacenes intracelulares y velocidades de recambio intersinápticas de la dopamina, acompañado de una activación feroz de las cascadas del citocromo-C mediadas por estrés oxidativo a nivel mitocondria l que inducen procesos terminales apoptóticos en el cuerpo estriado dopaminérgico denso, todo correlacionado en proporción dependiente a la dosis ingerida o expuesta de la micotoxina fúngica.⁴⁸ Además, otras micotoxinas y ambientes oxidativos severos generados por mohos provocan agresivamente la modificación química postraducciona l de proteínas, destacando críticamente la extensa peroxidación lipídica aberrante y la nitración

covalente terminal de las cadenas de aminoácidos del polipéptido α -sinucleína monomérica circulante.⁴⁷ La estructura polipeptídica humana nitrada, bajo influjo del veneno tóxico de los hongos, altera severamente las interacciones moleculares termodinámicas necesarias para su correcta inserción electrostática en las finas membranas lipídicas de las vesículas nerviosas presinápticas y acelera masivamente su desestabilización citosólica para colapsar en conformaciones y precipitados amiloides intracelulares altamente inflamatorios.⁴⁷

3. Neuroinflamación Inadecuada y Subversión Genética de Evasión Inmune

La respuesta destructiva de la neurodegeneración ligada a elementos patógenos no reside exclusivamente en la agresión física intrínseca del microorganismo patológico y sus metabolitos. Fundamentalmente, abarca el fenómeno perjudicial de la inmolación endógena ejecutada por las cascadas y los ejércitos sobre-estimulados del sistema inmunológico central humano, cuyo esfuerzo prolongado y sostenido por aniquilar infecciones perennes se vuelve fatal.⁷ La glía, particularmente el tejido conectivo de la microglía (los macrófagos fijos nativos en el encéfalo) se encuentran programados para detectar patrones moleculares foráneos como los polímeros de los polisacáridos de tipo β -glucano localizados exógenamente en la superficie de la quitina de las paredes germinales fúngicas extra-cerebrales.⁷ Al reconocer los epitopos foráneos a través de la vía constitutiva de receptores especializados *Toll-like* intermembranales (TLR), desencadenan una potente estimulación y polarización en macrófagos M1 neurotóxicos y la activación sistémica del Complejo del Inflamasoma citoplásmico NLRP3 y la maquinaria de transducción transcripcional genómica mediada por la proteína dependiente CARD9.⁷ Este asalto nuclear genera la producción sostenida intersináptica de mediadores quimiotácticos potentes inflamatorios, primariamente secretando altísimas concentraciones tóxicas y letales intercelulares de citoquinas interleucina-1 β (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y quimiocina migratoria CXCL1.⁷ La saturación e inmersión perpetua y local de las áreas adyacentes del tejido dopaminérgico del cerebro medio estriatal bajo la tormenta corrosiva de IL-1 β e interleucina-6 inflamatoria paraliza irremediablemente y corrompe drásticamente los circuitos funcionales bioquímicos de la autofagia natural de la microglía.⁷ Como consecuencia del estancamiento inflamatorio, el parénquima subyacente pierde la facultad homeostática crucial de limpiar los agregados proteicos locales y neurotóxicos (fibrillas α -sinucleína y detritus celular), induciendo progresivamente ferroptosis celular neuronal letal caracterizada por la peroxidación masiva y el bloqueo homeostático neuroprotector esencial derivado de la inactivación de la enzima de membrana glutatión peroxidasa 4 (GPX4) que sostiene la vitalidad neural básica de la célula del paciente humano.⁷

En conjunción a las respuestas orgánicas, se descubrió cómo los hongos emplean "bio-

hackeo" o piratería evolutiva genética de nivel celular altamente especializado para orquestar activamente el suicidio general celular de sus hospedadores anatómicos.⁵³ Experimentos neurocientíficos a través del uso *in vivo* en redes de entomofitos cerebrales como *Beauveria bassiana* revelaron procesos moleculares adaptativos paralelos análogos al reino animal superior y biopatología neural humana subyacente. Los investigadores descubrieron asombrosamente que al momento que las colonias fúngicas invaden agresivamente e infestan las regiones tisulares internas o espacios corticales cefálicos adyacentes de modelos eucarióticos *in vivo*, no silencian simplemente la hiperactividad inmune o camuflan perfiles biológicos.⁵³ Notoriamente, se benefician activamente impulsando una sobreexpresión intencional biológica fúngica para activar a la fuerza y manipular directamente toda la vía de cascada adaptadora de interacciones mediadas por proteínas de receptor inmunológico no inmunológico transmembranal y celular dependientes Wek y Sarm a lo largo de redes de transducción de señal celular neural Toll-1 dentro del cerebro y áreas sensitivas, causando y forzando drásticamente muerte celular masiva coordinada en tejidos conectivos y vías axónicas neurológicas.⁵³ Esclareciendo de manera formidable este armamento inter-reino natural, se entiende científicamente que la erradicación del tejido glial circundante mediada por patógenos evolutivos como esporas miceliales proporciona biológicamente e inmediatamente un espacio necrótico nutricional colateral favorable donde las cepas emergentes levaduriformes pueden asimilar todos los recursos de lípidos cadavéricos desestructurados biológicos circundantes e invadir sistémicamente las estructuras encefálicas adyacentes subyacentes con mínima resistencia.⁵³

Epidemiología Contemporánea y Datos de Estudios Clínicos en la Epigenética y Terapéutica

Para contrastar las hipótesis mecanísticas con datos de población general, estudios farmacoepidemiológicos recientes a gran escala han examinado la asociación entre exposiciones antimicrobianas previas y el riesgo posterior de enfermedad de Parkinson.⁵⁶

Investigadores de *Rutgers University Medical School* publicaron en 2024 un estudio caso-control anidado utilizando la *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) del Reino Unido. Analizando e investigando correlaciones logísticas y demográficas de variaciones complejas bioestadísticas procedentes de expedientes clínicos cruzados minuciosamente con algoritmos comparativos retrospectivos poblacionales extensos, englobando una matriz masiva analítica sobreponiendo información sobre más de 93,000 registros médicos, evaluaron perfiles farmacológicos crónicos antimicrobianos en rangos que abarcaron hasta 15 años analíticos retrospectivos de vida de un total estricto poblacional compuesto cruzado demográficamente entre un número aproximado y evaluado meticulosamente representativo general total entre **12,557** o estimación **19,022** casos globales diagnósticos comprobados fehacientemente y categorizados patológicamente correspondientes a sujetos portadores clínicos de diagnóstico

confirmado para etiología de Parkinson y sus homólogos ^{80, 804} hasta proyecciones estadísticas estimadas ^{120, 447} adultos control poblacionales exentos y equiparados cuidadosamente y demográficamente de manera homóloga emparejados a detalle clínico estadístico.⁵⁶

El análisis multivariado mediante regresión logística reveló asociaciones dosis-respuesta divergentes, no anticipadas por los modelos clásicos de riesgo preclínico.⁵⁶

- **Correlación Terapéutica Inversa Bactericida Dosis-Sensitiva Antibiótica:** los individuos que recibieron cinco o más ciclos de penicilinas en la ventana de 5 a 15 años anteriores al diagnóstico mostraron una reducción del riesgo de EP de aproximadamente 15% frente a no expuestos.⁵⁶
- **Aumento Numérico Predictivo Directo Asociado Farmacológico Demográfico a Medicaciones Sistémicas Antimicóticas:** en sentido inverso, los individuos expuestos a dos o más ciclos de antifúngicos sistémicos en los 5 a 10 años previos al diagnóstico mostraron un riesgo aproximadamente 16% mayor de EP.⁵⁶

Los autores interpretan estos hallazgos en el marco del eje microbiota-intestino-cerebro y de la hipótesis fúngica.⁵⁶ La asociación entre antifúngicos y mayor riesgo de EP no debe leerse como evidencia de neurotoxicidad farmacológica directa.⁵⁷ El patrón es más consistente con causalidad inversa prodrómica.⁵⁸ En las fases preclínicas de la EP —caracterizadas por disbiosis intestinal, disfunción inmune sutil y dermatitis seboréica— los pacientes presentan con mayor frecuencia infecciones fúngicas periféricas (candidiasis intestinal, colonizaciones dérmicas) que motivan la prescripción repetida de antifúngicos sistémicos.^{56,34} Bajo esta lectura, los antifúngicos no causan la EP: actúan como biomarcadores retrospectivos de la disbiosis y proliferación fúngica subyacente que precedían al diagnóstico clínico motor por décadas, antes del colapso dopaminérgico nigroestriatal.³⁴

Estos hallazgos epidemiológicos han impulsado estudios clínicos prospectivos sobre el microbioma. El estudio observacional NCT03129451 (*ClinicalTrials.gov*) caracteriza el microbioma fecal de pacientes con EP estratificados por subtipo clínico (temblor-dominante vs. acinético-rígido) y por antecedente de apendicectomía, con el objetivo de correlacionar perfiles taxonómicos con la progresión motora y el patrón sintomático.⁶⁰

El debate metodológico: muestras de baja biomasa, artefactos de amplificación y el sesgo del kitome

Para garantizar que el presente análisis conserve una robustez científica imparcial, profunda y total en la conclusión bio-objetiva forense global empírica de si la totalidad y hallazgos integrales post-mortem correspondientes o descubrimientos genómicos visualizados extraídos procedentes de la estructura profunda masiva de tejidos analíticos humanos

neurólogos cerebrales post-mortem referidos sobre supuestos descubrimientos directos fúngicos descritos representan entidades etiológicas físicas exógenas causales genuinas y viables fisiológicamente biológicas y no una profunda, desastrosa y general distorsión artificial metodológica procedimental o técnica instrumental fallida introducida exógenamente e instrumentalmente accidental por un colapso protocolario analítico humano experimental durante las elaboraciones forenses investigativas laboratoriales de las lecturas, la revisión profunda de la controversia central biológica genómica sobre los sesgos subyacentes informáticos generados artificialmente por el paradigma problemático contemporáneo analítico y los ruidos de contaminación molecular experimental biológica descritos mediante variables de laboratorio como “Low Biomass” es inexcusablemente vital e indispensable analíticamente para discernir las causas y deslindar realidades biológicas empíricas comprobables en patobiología microscópica micro-neural neurodegenerativa moderna patológica humana.⁴¹

El Concepto Analítico "Low Biomass" Molecular

Una objeción metodológica central a la teoría de la infección fúngica cerebral parte de la observación de que el parénquima encefálico humano es, en condiciones normales, un compartimento de muy baja carga microbiana ("low microbial biomass").⁴¹

Cuando se extrae ADN de muestras de parénquima cerebral post-mortem, más del 99% del **99.9%** biológico molecular extraído de carga base de nucleótidos aislada en soluciones biológicas de los tubos forenses biológicos de reacción corresponden exclusivamente, idéntica e ineludiblemente fisiológicamente íntegros al ácido desoxirribonucleico biológico nativo fisiológico puro, ADN genómico y mitocondrial nativo exclusivo de las propias y originales secuencias orgánicas humanas natales celulares base endógenas del propio sujeto o paciente humano difunto original.⁴¹ Cualquier ADN microbiano potencialmente presente —ya sea de patógenos genuinos del tejido o de contaminación ambiental— aparece en proporciones ínfimas frente a la masa de ADN del hospedero, lo que dificulta su detección inequívoca.⁴¹ Esta situación contrasta con la de muestras intestinales o bucofaríngeas, donde la biomasa microbiana supera con holgura al ADN del hospedero y el ruido de fondo es despreciable.⁶⁶ En este régimen de baja biomasa, la *PCR* anidada y otras técnicas de amplificación operan cerca de su límite de detección, lo que aumenta el riesgo de amplificar contaminantes o ruido en lugar de señales reales. Críticos como Eisenhofer y colaboradores han argumentado que parte de los perfiles fúngicos descritos en cerebro post-mortem podrían corresponder a artefactos de amplificación más que a colonización in vivo.⁴¹

Para desglosar de manera esquemática estas falacias y sesgos introducidos de contaminación que debilitan el peso científico inicial postulado por investigadores, se caracterizan formalmente en las siguientes variables bioinformáticas instrumentales biológicas de sesgos:

<p>Clasificación del Fenómeno Analítico Instrumentalista Evaluativo Causal de Fallos y Falsos Positivos Genómicos y Distorsivos de Bases Bio-estadísticas Moleculares Diagnósticas Centrales Forenses ("Contaminación y Ruido")</p>	<p>Descripción Técnica Molecular Analítica, Descripción Científica y Naturaleza Consecuente Procedimental Experimental Biológica Intrínseca Específica en Patologías Centrales Analíticas Neurales</p>	<p>Impacto y Gravedad Procedimental e Influencia Biopatológica en Estudios del Descubrimiento de Patógenos Específicos o Genómica Analítica Moho Estructural Orgánica Patológica Cerebral en Secuenciación Diagnóstica Masiva y Metodologías Experimentales Neuro-degenerativas Parkinsonianas Biológicas ("Brain Microbiome")</p>
<p>"El Kitome" Molecular Procedimental (Contaminación Universal Genómica Biológica Inherente del Material Ambiental Manufacturado in Vitro Reactivo Plástico Estéril Experimental Intrínseco de Producción Química Forense Ambiental).</p>	<p>Fenómeno metodológico documentado ampliamente; reactivos analíticos estériles, polimerasas químicas, "agua ultrapura" de laboratorios analíticos o columnas sintéticas plásticas manufacturadas para aislamiento contienen irremediablemente fracciones pasivas e inertes microscópicas ambientales microscópicas estériles o esporas silenciadas de secuencias inactivadas de ADN fúngico bacteriano ambiental del proceso de ensamblado.⁴¹</p>	<p>A nivel molecular, al secuenciar el encéfalo en ausencia de masas biológicas bacterianas locales (por biomasa cero neural), los amplificadores químicos "PCR" amplifican masivamente y por error experimental o ceguera por ausencia, las secuencias base del plástico o reactivos, forzando a crear un falso ecosistema o "microbioma cerebral ilusorio" quimérico exógeno.⁶⁷ Investigadores críticos señalan en reanálisis que hasta 54.8% del material fúngico orgánico documentado original provenía directamente del "Kitome"</p>

		estéril. ⁴¹
<p>"Translocación Circulatoria y Migración Intestinal Fisiológica Activa Pasiva Fisiopatológica Aguda Ocurrente en el Fenómeno Orgánico Celular Tisular Biológico Experimental del Colapso Estructural y Pérdida Activa Barrera Biológica Aguda Inmediata Orgánica Biológica Circulatoria "Post-Mortem""</p>	<p>En el instante fáctico o las horas progresivas consecuentes inevitables biológicas postreras fácticas mortales terminales al fallecimiento somático y cese biológico general sistémico neural cerebral y pérdida de presiones hemodinámicas oxigenadas hemodinámicas o muerte asfíctica sistémica celular cerebral humana clínica absoluta del cerebro humano biológico activo y colapso...⁶²</p>	<p>...la Barrera endotelial defensiva fisiológica hemodinámica celular biológica activa basal Hematoencefálica (BHE), colapsa, muere, y cesa instantánea fisiológica y metabólicamente su control regulador funcional. Millones de fluidos activos contaminados orgánicos o bacterias sistémicas y levaduras micóticas masivas confinadas en intestinos y estancadas biológicas en sangre venosa generalizada ⁶², fluyen y cruzan masivamente y se esparcen por la laxitud inactiva muerta hacia el parénquima y llenan el cráneo aséptico pasivamente. Genera un sobre-registro engañoso falso terminal y erróneo microbiológico "post-mortem" in vitro que no refleja infección "in vivo".⁶²</p>
<p>"Efectos de Hibridación Falsa Inducida Ciega Informática Bio-estadística Computacional (Host DNA Off-Target Amplification)" y Corrupción Bioinformática</p>	<p>En bases forenses y en biología molecular de investigación forense para hongos, se usan secuencias "cebadoras biológicas iniciales primer" diseñadas experimentalmente o dirigidas a detectar genes fúngicos o marcadores 16S</p>	<p>...las enzimas químicas amplificatorias moleculares y computacionales aleatoriamente acoplan y ligan los identificadores genómicos o <i>primers fúngicos ITS</i> a secuencias químicas rotas degradadas nativas mitocondriales, y</p>

Genómica.	y espaciadores ITS (genoma ribosomal moho y bacterias) orgánicos. ⁴¹ Debido a procesos ciegos degradativos en genomas inmensos masivos y degradación celular masiva de los 3,200 millones bases nucleótidos orgánicos masivos del paciente humano...	cromosomas nativos y humanos degenerados que fortuitamente matemáticamente semejan nucleótidos aleatorios fungales. Las bibliotecas bioinformáticas software, por fallas matemáticas algorítmicas, clasifican, catalogan artificialmente y nombran por error y falsedad como hongos extraños exóticos y taxones o perfiles fúngicos exógenos. ⁴¹
-----------	---	---

Contrarrespuesta de la hipótesis fúngica

Afrontando de manera científica integral estas graves controversias analíticas esgrimidas en torno a las limitaciones técnicas instrumentales genómicas metodológicas o contaminación experimental cruzada del *Kitome* en microbiología molecular investigativa, las facciones y autores de la hipótesis y el paradigma microbiológico infeccioso original de Carrasco elaboraron rigurosos procedimientos científicos estructurales de control bio-estadístico metodológico y refutaciones empíricas formales analíticas y orgánicas físicas defensivas procedimentales biopatológicas insalvables para rebatir de forma directa científica estructural el dictamen y aserción crítica de que los microorganismos y estructuras fúngicas aisladas resultan ser falacias o creaciones computacionales informáticas vacías accidentales.¹

1. **Controles negativos paralelos del kitome:** Para descartar la contaminación por reactivos como origen del material fúngico, el grupo de Carrasco incluyó en cada corrida controles negativos paralelos (tubos sin tejido sometidos al mismo protocolo de extracción y amplificación).¹³ Estos blancos no produjeron amplificación detectable, lo que respalda que las secuencias fúngicas detectadas en el tejido cerebral provienen del propio parénquima del paciente y no del 'kitome'.¹³
2. **Separación estadística entre casos y controles (PCoA UniFrac):** Si la traslocación biológica sistémica celular bacteriana o post-mortem ambiental o la intrusión masiva in vitro fúngica forense contaminatoria aséptica aleatoria pasiva accidental genómica celular y el error celular genético o fúngico generalizado fuese el factor biológico instrumental predominante o motor causal biológico patogénico predominante y orgánico exclusivo o fenómeno físico accidental determinante universal en toda autopsia analítica estructural patológica cerebral o análisis analítico estocástico general biológico, las poblaciones o cepas levaduriformes detectadas biológicamente celular y

matemáticamente por la herramienta de secuencias masiva técnica analítica general convergerían en patrones estadísticos moleculares matemáticos difuminados, idénticos, homogéneos y solapados a través del espacio biológico de todos los controles asintomáticos, encefálicos, regionales e individuos. Sin embargo, los análisis de PCoA basados en distancias UniFrac muestran una separación nítida entre los microbiomas cerebrales de pacientes con EP o Alzheimer y los de controles geriátricos sanos, lo que es incompatible con un origen puramente accidental.²

3. **Confirmación histológica directa in situ:** El argumento histológico es decisivo: el ADN exógeno presente en reactivos o ambiental no puede ensamblarse por sí solo en estructuras tridimensionales coherentes —hifas ramificadas, paredes de quitina, tubos germinales— ni penetrar capas subcelulares neuronales a través del soma, axón, y núcleos subyacentes humanos de un humano biológico fijado y muerto cerebral en parafina sólida muerta estromática en un espacio de tiempo post-fijación de disección orgánica patológica en espacio tisular base celular aséptica celular muerta.¹ La microscopía confocal con cortes seriados muestra hifas ramificadas que atraviesan somas neuronales y se entrelazan en el neuropilo, una arquitectura tridimensional incompatible con un origen contaminante: la colonización debió producirse in vivo, antes de la fijación post-mortem.¹

Síntesis: modelo etiológico unificado e implicaciones profilácticas

Integrando la evidencia revisada, la etiología de la EP no se reduce a un modelo monocausal: ni el rol de los hongos puede equipararse al de una toxina de causa única al estilo de *Vibrio cholerae*, ni la hipótesis fúngica puede descartarse como mero artefacto computacional. La lectura más consistente con los datos disponibles es un modelo multi-impacto: la infección fúngica del SNC no actuaría como iniciador exclusivo en huéspedes sanos, sino como factor amplificador y desencadenante terminal sobre individuos previamente susceptibles por carga genética, disbiosis periférica e inmunosenescencia.

La génesis progresiva estructural y desarrollo degenerativo de red neural general del daño se orquesta cronológicamente bajo un desarrollo estructurado en cuatro eslabones orgánicos biopatológicos:

1. **Susceptibilidad Genética Primordial Silente y Declinación Metabólica Fisiológica Neurobiológica Subyacente Asintomática Primaria Celular:** El sujeto presenta variantes en genes de riesgo conocidos (LRRK2, SNCA, PINK1, GBA) que comprometen la función lisosomal y mitocondrial, alteran el metabolismo lipídico y favorecen —entre otras manifestaciones preclínicas— la dermatitis seboréica.⁷
2. **Ruptura Homeostática Ecológica del Microbioma Periférico Sistémico General Fisiológico Tisular Biológico Cutáneo-Mucosa y Exacerbación Aguda Exógena**

Oportunista Disbiótica: Sobre ese fondo, el estrés oxidativo, la inmunosupresión sutil y la hiperpermeabilidad intestinal favorecen la ruptura de la homeostasis del microbioma periférico: en la piel proliferan especies lipofílicas como *Malassezia*, y en el tracto gastrointestinal sobrecrecimientos de *Candida albicans*, en detrimento de las defensas inmunes y bacterianas locales.⁴

3. **Translocación Biológica, Perforación Vascular de la Barrera Endotelial y Vectorización Fisiopatológica Fúngica Anatómica Asintomática Orgánica Directa Cefálica Central Hacia el Parénquima Encefálico Aislado Neural In Vivo Aséptico Celular Fisiológico Estéril:** Mediante mecanismos biológicos de subversión enzimática sistémica patológica activa patobiológica parasitaria agresiva fúngica y evasión biológica agresiva y subversiva fisiopatológicamente sofisticada microbiana parasitaria a las respuestas inmunológicas base (tales como la vía macrófago endosomal de secuestro del *Caballo de Troya* circulante y secuestrado linfático celular, o digestión bioquímica biológica patobiológica metaloproteínasa destructiva biológica celular destructiva de Claudinas de uniones fisiológicas de las barreras BHE de *Candida*, diseminación o ascensión sináptica trans-neural axónica retrógrada axonal patológica a través del nervio cráneo-vagal motor entérico del tronco encéfalo digestivo intestinal, o absorción directa biológica patológica y diseminación de contacto nasal bulbos olfatorios respiratorios o a tractos centrales base amigdalinos cerebrales por exposición aerotransportada moho esporular micelial nasofaríngea) elementos genómicos biológicos fisiopatológicos y organismos completos micóticos logran cruzar e incrustarse biológica y orgánicamente en y en torno de la densa e intrincada red y estroma glial basal dopaminérgico mesencefálica del paciente biológico orgánico.⁴
4. **Colapso Priónico Excitotóxico Reactivo Neural Agudo Sistémico Celular Funcional Final Bio-Metabólico, Corrupción Fisiológica Funcional Dopaminérgica Nigral Inflamatoria Local, Peroxidación Citotóxica y Neurodegeneración Terminal Sinucleínica Cerebral Inmunológica Central Masiva Terminal Irreversible Dopaminérgica Final Neural:** Una vez establecidas en el estroma mesencefálico, las hifas y células levaduriformes parasitan la homeostasis dopaminérgica local. Especies invasivas de *Malassezia* secuestran la L-DOPA y los lípidos presinápticos para sintetizar polímeros de neuromelanina atípica y peróxidos, generando estrés oxidativo y disregulación del hierro que precipitan apoptosis en los tractos nigroestriatales.⁷ De forma complementaria, la secreción de micotoxinas como la ocratoxina A y de proteínas amiloidogénicas levaduriformes —con Sup35 de *Saccharomyces* como prototipo experimental—, junto con la nitración postraduccional, induce un cambio conformacional en monómeros nativos de α -sinucleína sanos adyacentes y nuclea su agregación hacia fibrillas insolubles, configurando los Cuerpos de Lewy y neuritas distróficas en somas y redes sinápticas adyacentes.⁵ Este proceso es amplificado por una respuesta neuroinflamatoria innata: el reconocimiento de quitina y β -glucano por vías CARD9 y por el inflammasoma NLRP3 polariza la microglía hacia un fenotipo M1 e induce astrogliosis

reactiva, con liberación sostenida de IL- 1β base secretadas exócrinas, TNF- α . Esta neuroinflamación crónica deteriora la autofagia y el aclaramiento de agregados, cerrando un ciclo de retroalimentación positiva que culmina en la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas y en el síndrome rígido-acinético característico de la EP clínicamente establecida.⁵

Si se confirma que la patobiología parkinsoniana incluye un componente polimicrobiano crónico subyacente, se abren líneas terapéuticas dirigidas a modular el microbioma periférico (intestinal y cutáneo) y a contener la inflamación sistémica derivada en estadios prodrómicos.³ Esta estrategia exige antifúngicos de nueva generación con perfil farmacocinético capaz de atravesar la barrera hematoencefálica a concentraciones micelocídicas sin neurotoxicidad, requisito que ningún agente disponible cumple actualmente.³

Limitaciones

Esta revisión presenta varias limitaciones que conviene explicitar. Primero, la evidencia inmunohistoquímica y de secuenciación procede en buena medida del grupo de Pisa, Alonso y Carrasco, lo que limita la validación independiente; replicación por grupos externos sigue siendo escasa. Segundo, los estudios de cerebro post-mortem no permiten distinguir entre infección causal, colonización oportunista terminal y artefacto de baja biomasa; los argumentos de Eisenhofer y colaboradores sobre el kitome no están plenamente refutados. Tercero, varios mecanismos discutidos —secuestro de L-DOPA por *Malassezia*, siembra cruzada por Sup35 in vivo en humanos, daño mitocondrial por micotoxinas— están demostrados en modelos in vitro o murinos pero no en cohortes humanas con EP establecida. Cuarto, los estudios farmacoepidemiológicos sobre antibióticos y antifúngicos son observacionales y vulnerables a confusión por indicación y causalidad inversa prodrómica. Quinto, la búsqueda bibliográfica fue narrativa y no sistemática; no se aplicaron criterios PRISMA ni evaluación formal del riesgo de sesgo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros ni no financieros que puedan haber influido en el contenido de este trabajo.

Financiación

Esta revisión no recibió financiación específica de agencias públicas, comerciales o sin ánimo de lucro.

Fuentes citadas

1. (PDF) Parkinson's Disease: A Comprehensive Analysis of Fungi and Bacteria in Brain Tissue - ResearchGate, acceso: noviembre de 2025, https://www.researchgate.net/publication/339255250_Parkinson's_Disease_A_Comprehensive_Analysis_of_Fungi_and_Bacteria_in_Brain_Tissue

2. Parkinson's Disease: A Comprehensive Analysis of Fungi and Bacteria in Brain Tissue, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7053320/>
3. Parkinson's Disease: A Comprehensive Analysis of Fungi and Bacteria in Brain Tissue, acceso: noviembre de 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174790/>
4. Pathogenesis of Parkinson disease--the gut-brain axis and environmental factors - PubMed, acceso: noviembre de 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26503923/>
5. The yeast prion protein Sup35 initiates α -synuclein pathology in mouse models of Parkinson's disease - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10619926/>
6. The Role of α -Synuclein in Etiology of Neurodegenerative Diseases - MDPI, acceso: noviembre de 2025, <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9197>
7. The roles of fungus in CNS autoimmune and neurodegeneration disorders - Frontiers, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1077335/full>
8. Malassezia and Parkinson's Disease - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6667642/>
9. Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Gene to Clinic: A Systematic Review, acceso: noviembre de 2025, <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5792>
10. The gut-brain axis in early Parkinson's disease: from prodrome to prevention - PMC - NIH, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12092510/>
11. Parkinson's Disease Associated With Neuroinflammation in the Brain, New Analyses Reveal, acceso: noviembre de 2025, <https://medicine.yale.edu/news-article/parkinsons-disease-associated-with-neuroinflammation-in-the-brain-new-analyses-reveal/>
12. Dementia à la Mold? Fungi May Lurk in Alzheimer's Brains | ALZFORUM, acceso: noviembre de 2025, <https://www.alzforum.org/news/research-news/dementia-la-mold-fungi-may-lurk-alzheimers-brains>
13. Infection of Fungi and Bacteria in Brain Tissue From Elderly Persons and Patients With Alzheimer's Disease - Frontiers, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2018.00159/full>
14. Searching for Bacteria in Neural Tissue From Amyotrophic Lateral Sclerosis - Frontiers, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.00171/full>
15. Corpora Amylacea of Brain Tissue from Neurodegenerative Diseases Are Stained with Specific Antifungal Antibodies - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4781869/>

16. Evidence for Fungal Infection in Cerebrospinal Fluid and Brain Tissue from Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4400386/>
17. PARKINSON'S DISEASE: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF FUNGI AND BACTERIA IN BRAIN TISSUE Diana Pisa, Ruth Alonso and Luis Carrasco C, acceso: noviembre de 2025, <https://www.ijbs.com/v16p1135s1.pdf>
18. The remarkable complexity of the brain microbiome in health and disease - bioRxiv, acceso: noviembre de 2025, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.02.06.527297.full>
19. The roles of fungus in CNS autoimmune and neurodegeneration disorders - PMC - NIH, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9910218/>
20. Fungal infection in the brain produces changes like those seen in Alzheimer's disease, acceso: noviembre de 2025, <https://blogs.bcm.edu/2023/10/17/from-the-labs-fungal-infection-in-the-brain-produces-changes-like-those-seen-in-alzheimers-disease/>
21. Brain-inhabiting bacteria and neurodegenerative diseases: the “brain microbiome” theory, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2023.1240945/full>
22. Pathology Insights: Thyroid & Ear Conditions [referencia pendiente de sustitución por fuente primaria revisada por pares], acceso: noviembre de 2025, <https://www.scribd.com/document/660461870/HUGE-PATHOLOGY-FILE>
23. False friends: Phagocytes as Trojan horses in microbial brain infections - PMC - NIH, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5730104/>
24. Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen | mBio - ASM Journals, acceso: noviembre de 2025, <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/mbio.02183-16>
25. Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5285505/>
26. Neuroinflammation in fungal infections: from pathogen recognition to pathological manifestations - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12547864/>
27. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier - PMC - NIH, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5206914/>
28. The Trojan Horse Model in Paracoccidioides: A Fantastic Pathway to Survive Infecting Human Cells - Frontiers, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2020.605679/full>
29. Research progress on immunometabolism and gut microbiota in cryptococcal meningitis: mechanisms and therapeutic implications - PMC, acceso: noviembre

- de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12307308/>
30. Full article: The pathways and the mechanisms by which Cryptococcus enters the brain - Taylor & Francis, acceso: noviembre de 2025, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21501203.2023.2295409>
 31. Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen, acceso: noviembre de 2025, https://www.researchgate.net/publication/313241054_Trojan_Horse_Transit_Contributes_to_Blood-Brain_Barrier_Crossing_of_a_Eukaryotic_Pathogen
 32. Innate immune evasion strategies against Cryptococcal meningitis caused by Cryptococcus neoformans - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5740712/>
 33. Pathogen translocation across the blood-brain barrier - Oxford Academic, acceso: noviembre de 2025, <https://academic.oup.com/femspd/article/57/3/203/558779>
 34. Antibiotic, antifungal use show slight links to Parkinson's in study, acceso: noviembre de 2025, <https://parkinsonsnewstoday.com/news/antibiotic-antifungal-use-slight-links-parkinsons-study/>
 35. α -Synuclein Aggregation in Treatment of Parkinson's Disease - Encyclopedia.pub, acceso: noviembre de 2025, <https://encyclopedia.pub/entry/42674>
 36. Research investigates the relationship between fungi and yeasts and Parkinson's - News - PRPG - Pro-Rector of Postgraduate Studies at Unicamp, acceso: noviembre de 2025, <https://prpg.unicamp.br/en/noticias/pesquisa-investiga-relacao-de-fungos-e-leveduras-com-parkinson/>
 37. The Fungal Microbiome of the Gut in Parkinson's, acceso: noviembre de 2025, <https://parkinson.bc.ca/research/the-fungal-microbiome-of-the-gut-in-parkinsons>
 38. Parkinson's Development Not Linked to Gut Fungi, Study Finds, acceso: noviembre de 2025, <https://parkinsonsnewstoday.com/news/parkinsons-development-not-linked-gut-fungi/>
 39. Narrative Review of The Mycobiome in Health and Disease [referencia pendiente de sustitución por fuente primaria revisada por pares], acceso: noviembre de 2025, <https://www.scribd.com/document/958987450/Narrative-Review-of-the-Mycobiome-in-Health-and-Disease-www-kiu-ac-ug>
 40. Does Dementia Have a Microbial Cause? - MDPI, acceso: noviembre de 2025, <https://www.mdpi.com/2673-4087/3/2/19>
 41. Much ado about nothing? Off-target amplification can lead to false ..., acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8004470/>
 42. The Skin and Parkinson's Disease: Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Issues, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6174479/>
 43. Dermatological Manifestations and Sebum Composition in Parkinson's Disease - Semantic Scholar, acceso: noviembre de 2025, <https://pdfs.semanticscholar.org/7ad1/96c8d3c5e65a2b3b36ffb524db53d6ea3f8>

- [b.pdf](#)
44. Dermatological Manifestations and Sebum Composition in Parkinson's Disease - PMC - NIH, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11928091/>
 45. Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease - Journal of Neuroscience, acceso: noviembre de 2025, <https://www.jneurosci.org/content/37/41/9808>
 46. Cell systems and the toxic mechanism(s) of α -synuclein - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2231843/>
 47. α -synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8480197/>
 48. Mold and Mycotoxin Exposure - Alzheimer's Drug Discovery Foundation, acceso: noviembre de 2025, https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/Mold-and-Mycotoxin-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf
 49. Alpha Synuclein Toxicity and Non-Motor Parkinson's - MDPI, acceso: noviembre de 2025, <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/15/1265>
 50. Mold inhalation causes innate immune activation, neural, cognitive and emotional dysfunction - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7231651/>
 51. Differential effects of exposure to toxic or nontoxic mold spores on brain inflammation and Morris water maze performance - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10460635/>
 52. (PDF) From Skin and Gut to the Brain: The Infectious Journey of the Human Commensal Fungus *Malassezia* and Its Neurological Consequences - ResearchGate, acceso: noviembre de 2025, https://www.researchgate.net/publication/381427328_From_Skin_and_Gut_to_the_Brain_The_Infectious_Journey_of_the_Human_Commensal_Fungus_Malassezia_and_Its_Neurological_Consequences
 53. Toll-1-dependent immune evasion induced by fungal infection leads to cell loss in the *Drosophila* brain | PLOS Biology - Research journals, acceso: noviembre de 2025, <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3003020>
 54. Fungus 'hacks' natural immune system causing neurodegeneration in fruit flies - EurekAlert!, acceso: noviembre de 2025, <https://www.eurekalert.org/news-releases/1073441>
 55. Fungus 'hacks' natural immune system causing neurodegeneration in fruit flies, acceso: noviembre de 2025, <https://www.sciencedaily.com/releases/2025/02/250213143306.htm>
 56. Antibiotics and Antifungals May Slightly Affect Parkinson's Risk, Study Finds, acceso: noviembre de 2025, <https://www.rutgers.edu/news/antibiotics-and-antifungals-may-slightly-affect-parkinsons-risk-study-finds>

57. Parkinson's Disease Risk Affected by Antibiotic, Antifungal Use - U.S. Pharmacist, acceso: noviembre de 2025, <https://www.uspharmacist.com/article/parkinsons-disease-risk-affected-by-antibiotic-antifungal-use>
58. Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in the United Kingdom: A case-control study (P5-11.001) | Neurology, acceso: noviembre de 2025, <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000201752>
59. Effects of antimicrobial exposure on the risk of Parkinson's disease - PubMed, acceso: noviembre de 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098264/>
60. Study Details | NCT03129451 | The Microbiome in Parkinson's Disease | ClinicalTrials.gov, acceso: noviembre de 2025, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03129451>
61. Distinct gut and oral microbial profiles differentiate patients with symmetric/asymmetric Parkinson's disease - Frontiers, acceso: noviembre de 2025, <https://www.frontiersin.org/journals/human-neuroscience/articles/10.3389/fnhum.2026.1776294/full>
62. High resolution 16S rRNA gene Next Generation Sequencing study of brain areas associated with Alzheimer's and Parkinson's disease - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9780557/>
63. Bacterial Insights: Unraveling the Ocular Microbiome in Glaucoma Pathogenesis - IMR Press, acceso: noviembre de 2025, <https://storage.imrpress.com/IMR/FBL23213/application/2768-6698-29-8-310.pdf>
64. Bacterial Insights: Unraveling the Ocular Microbiome in Glaucoma Pathogenesis, acceso: noviembre de 2025, <https://www.imrpress.com/journal/fbl/29/8/10.31083/j.fbl2908310>
65. Publications - University of Technology Sydney, acceso: noviembre de 2025, <https://web-tools.uts.edu.au/publications/search.cfm?unitId=53&year=2023>
66. Impact of study design, contamination, and data characteristics on results and interpretation of microbiome studies | mSystems - ASM Journals, acceso: noviembre de 2025, <https://journals.asm.org/doi/10.1128/msystems.00408-25>
67. Impact of study design, contamination, and data characteristics on results and interpretation of microbiome studies - PMC, acceso: noviembre de 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12456016/>
68. Assessing contamination in DNA extraction kits commonly used for microbiome research, acceso: noviembre de 2025, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.09.23.677068v1.full-text>
69. Assessing contamination in DNA extraction kits commonly used for microbiome research, acceso: noviembre de 2025, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.09.23.677068v1>
70. Impact of study design, contamination, and data characteristics on results and interpretation of microbiome studies | mSystems - ASM Journals, acceso: noviembre de 2025, <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/msystems.00408-25>
71. Regional Differences in Microbial Infiltration of Brain Tissue from Alzheimer's

Disease Patients and Control Individuals - MDPI, acceso: noviembre de 2025,
<https://www.mdpi.com/2076-3425/14/7/677>

72. Fungal Enolase, β -Tubulin, and Chitin Are Detected in Brain Tissue from Alzheimer's Disease Patients - PMC, acceso: noviembre de 2025,
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5097921/>