



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EL PAPEL DE LA MICROBOTA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2023

Autor: Ignacio Sualdea Negueruela

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN
 - 1.1 Definición Enfermedad Parkinson
 - 1.2 Epidemiología
 - 1.3 Fisiopatología de la enfermedad
 - 1.4 Diagnóstico
 - 1.5 Tratamiento farmacológico actual
 - 1.6 Biomarcadores
 - 1.7 Microbiota
 - 1.8 Relación Parkinson y Microbiota
 - 1.9 Probióticos
2. OBJETIVO
3. MATERIAL Y MÉTODOS
 - 3.1 Diseño
 - 3.2 Estrategia de búsqueda
 - 3.3 Criterios de inclusión y exclusión
 - 3.4 Extracción de datos
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIONES
7. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes, cuya prevalencia se ha duplicado en los últimos 25 años. Algunos estudios recientes sugieren la posible asociación entre el microbioma intestinal y la EP, ya que se ha visto que podría tener un papel importante en los procesos inflamatorios y estrés oxidativo. Sin embargo, la relación exacta entre la EP y las alteraciones en la microbiota intestinal no están del todo claras. Por ello, el objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica acerca de estudios clínicos que muestren la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson, así como el posible uso de probióticos como complemento al tratamiento tradicional de esta enfermedad.

Tras la búsqueda y aplicación de los filtros pertinentes, se han obtenido un total de 16 artículos. Siete estudios señalaban que existían alteraciones notables en la microbiota de los pacientes con EP, mientras que la mayoría de los 9 artículos que analizaban el papel de la microbiota intestinal como diana terapéutica, observaron una mejoría en los pacientes con EP. Por lo tanto, los resultados obtenidos muestran que existe una relación entre la EP y la microbiota, señalando el uso de diferentes terapias enfocadas en la microbiota como un tratamiento coadyuvante a tener en cuenta. Sin embargo, se necesitan más estudios para demostrar con una mayor evidencia esta posible asociación y el papel terapéutico de los probióticos en esta enfermedad.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno del movimiento más común a nivel mundial. Los pacientes con EP suelen presentar rigidez muscular, inestabilidad postural, alteración de la marcha, bradicinesia y temblor de reposo, además de presentar y sufrir con frecuencia síntomas no motores, incluidos deterioros cognitivos de leves a graves¹.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras la enfermedad de Alzheimer. Se trata de una de las enfermedades que más impacto tiene en la calidad de vida de las personas que la padecen, así como de sus familiares o personas cercanas, que afecta directamente a la satisfacción de las necesidades básicas y realización de las actividades del día a día, y produciendo situaciones de dependencia e incapacidad².

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la discapacidad y las defunciones debidas a la enfermedad de Parkinson están aumentando más rápidamente que las de cualquier otro trastorno neurológico. La prevalencia de la EP varía según los criterios diagnósticos empleados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. Actualmente, la prevalencia se ha duplicado en los últimos 25 años, y se estima una cifra superior a 8,5 millones de personas con esta enfermedad, suponiendo un 0,3% de la población general, siendo aproximadamente el 1% en mayores de 60 años, y alcanzando el 3% en las personas mayores de 80 años, con tasas de incidencia que varían entre 0,08 y 0,18 por 1000 personas/año^{3,4,5}.

A su vez, la mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que tanto la incidencia como la prevalencia del Parkinson es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo que ha sugerido un posible efecto protector de los estrógenos en las mujeres. Por otro lado, se trata de una enfermedad de

distribución mundial, aunque se han visto diferencias en cuanto a la epidemiología en las diferentes regiones geográficas, teniendo un mayor riesgo de padecer la EP en poblaciones hispanas^{4,6}.

1.3. FISIOPATOLOGÍA

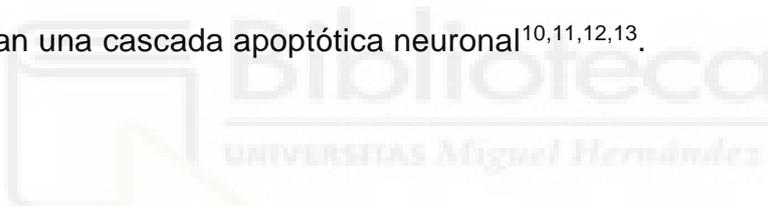
La EP es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de neuronas productoras de dopamina en la sustancia negra, una región del cerebro responsable del control del movimiento. Esto provoca una reducción de los niveles de dopamina, un neurotransmisor esencial para el movimiento y la coordinación normales.

Se desconoce la causa exacta de la EP, pero se cree que es una combinación de factores genéticos y ambientales. Algunos estudios sugieren que el estrés oxidativo, la inflamación y la exposición a toxinas pueden contribuir a la muerte de las neuronas productoras de dopamina en la EP. Además, la acumulación anormal de la proteína alfa-sinucleína en el cerebro, conocida como cuerpos de Lewy, es una característica distintiva de la EP y puede contribuir a la degeneración de las neuronas productoras de dopamina^{7,8}.

A medida que la EP avanza, como ya se ha comentado anteriormente, los pacientes experimentan síntomas como temblores, rigidez, bradicinesia (lentitud de movimientos), inestabilidad postural y dificultades de coordinación y equilibrio. Además de los síntomas motores, en la EP también pueden aparecer síntomas no motores, como deterioro cognitivo, depresión y trastornos del sueño. La pérdida de neuronas productoras de dopamina provoca una reducción de los niveles de dopamina y la alteración de los patrones normales de movimiento, lo que da lugar a los síntomas característicos de la EP⁹.

El origen de los procesos degenerativos en las neuronas dopaminérgicas puede estar en la disfunción mitocondrial, la agregación de α -sinucleína, la autofagia alterada, el estrés del retículo endoplásmico (ER) o la desregulación de la homeostasis del calcio intracelular. La disfunción mitocondrial ha sido demostrada en la disminución de la actividad del complejo I de la cadena de

transporte de electrones, un mecanismo similar al mediado por el MPTP, una toxina ambiental que causa parkinsonismo y muerte neuronal dopaminérgica en el SN compacto, además, mutaciones en genes asociados a la EP como parkin y PINK1 confieren una predisposición al daño debido al estrés oxidativo y al deteriorar la homeostasis mitocondrial. La α -sinucleína está implicada en el transporte, la exocitosis de vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores; las mutaciones en el gen SNCA que codifica la α -sinucleína hacen que la proteína se pliegue incorrectamente y se agregue, formando fibrillas similares a amiloides, conocidas como cuerpos de Lewy, los cuales se acumulan y pueden tener efectos neurotóxicos. Las alteraciones en la autofagia también justificarían la inclusión intracelular de proteínas como la α -sinucleína; además, la sobreexpresión de la α -sinucleína inhibe el mecanismo de autofagia al inhibir la proteína Rab1a, que es esencial para la formación del autofagosoma, y que evita su propia degradación. Finalmente, la desregulación de la homeostasis del calcio conduce a la activación de enzimas que desencadenan una cascada apoptótica neuronal^{10,11,12,13}.

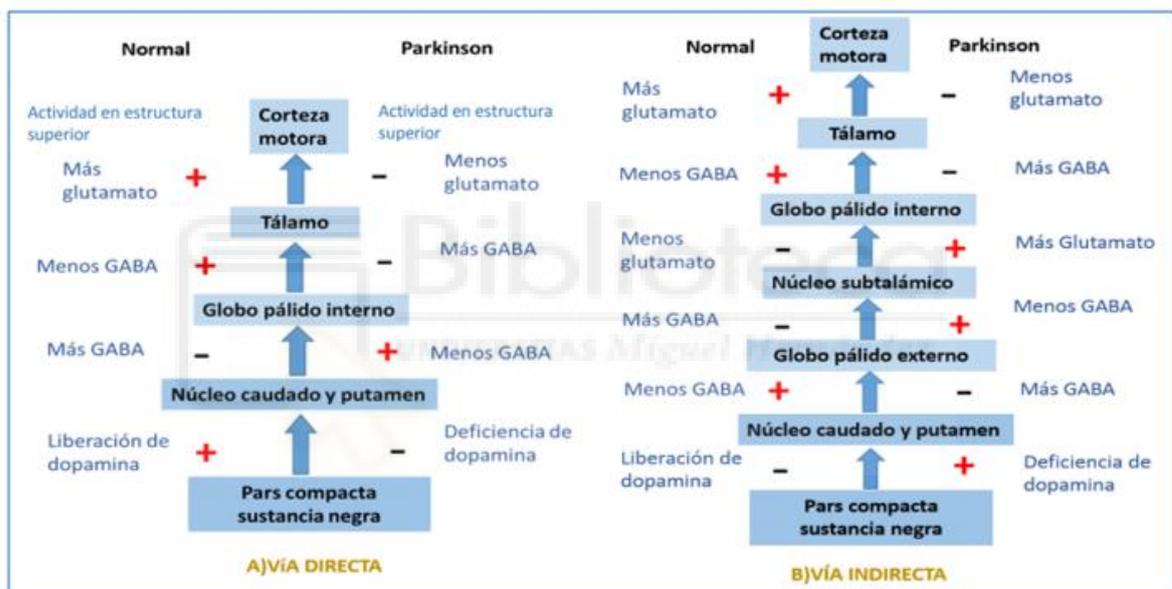


Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) pars compacta forman parte de la vía nigraestriatal que se proyecta hacia los ganglios basales, en donde regulan la actividad de neuronas estriatales cuyas eferencias modulan la actividad del tálamo de forma directa o indirecta. La vía indirecta normalmente es inhibida por la liberación de dopamina en los receptores D2 de las neuronas estriatales (núcleo caudado y putamen), esta inhibición se pierde en la EP por la deficiencia de dopamina, haciendo que se desinhiban las neuronas estriatales, las cuales a su vez inhiben el globo pálido externo (GPe) que normalmente inhibe el núcleo subtalámico (NST), dando como resultado la desinhibición de este último. EL NST envía proyecciones glutamatérgicas hacia la SN pars reticulata y al globo pálido interno (GPi), desde donde se inhibe los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza cerebral, lo que en últimas resulta en una disminución de la actividad locomotora y la consiguiente bradicinesia. Por otra parte, la vía directa normalmente es excitada por la liberación de dopamina sobre los receptores D1 de las neuronas estriatales, esta excitación se pierde en la EP

dando lugar a la inhibición de las neuronas estriatales, las cuales a su vez inhiben el globo pálido interno (GPi) y la SN pars reticulata que normalmente inhiben la actividad del tálamo, por lo que éste último queda libre para enviar impulsos excitatorios a la corteza motora y generando así la actividad motora en forma de temblor^{14,15,16}.

A continuación, se muestra una tabla donde se puede observar la diferencia entre pacientes sanos y pacientes con EP de las vías directa e indirecta.

Figura 1. Alteración de la vía directa e indirecta en paciente con EP. Fuente: elaboración propia basada en los artículos^{17,18}.



1.4. DIAGNÓSTICO

Manifestaciones motoras

La EP se caracteriza por alteraciones motoras y no motoras. Entre las manifestaciones motoras, los signos cardinales típicos son el temblor en reposo que se presenta en el 70% de los casos y es típicamente molesto y de gran amplitud; la bradicinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, y típicamente, manifiesta con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos; y la rigidez, la cual puede ser de dos tipos:

- Rigidez leve o también conocida por Rigidez Plástica o en tubo de plomo, es continua y uniforme, y es la menos prevalente en la Enfermedad de Parkinson. Es generalmente causada por múltiples lesiones en el sistema nervioso central, en especial del cuerpo estriado.
- Rigidez en rueda dentada, es característica del daño a la sustancia nigra en la EP. La resistencia al movimiento pasivo se identifica durante todo el movimiento y puede ser semejante al de un engranaje en movimiento, de ahí su nombre de “rueda dentada”¹⁹.

Estas manifestaciones serían consecuencia de la pérdida de inervación dopaminérgica en el cuerpo estriado. Debido a la heterogeneidad clínica, se han intentado crear subtipos diferenciados de la EP, aunque no se ha llegado a un acuerdo. Así, habría una prevalencia mayor de la forma de predominio tremórico, con una ausencia relativa de otros síntomas, y la de predominio no tremórico que incluiría el fenotipo rigido-acinético (rigidez y bradicinesia) y aquellos que cursan con inestabilidad y trastorno de la marcha (PIGD: “*postural instability and gait disorder*”). Además, se podría diferenciar otro subgrupo que tuviera manifestaciones clínicas de ambos subgrupos anteriormente mencionados o indeterminado. Esta diferenciación supondría un factor pronóstico importante, ya que el curso de la enfermedad difiere entre estos subtipos, siendo los de predominio tremórico de evolución más lenta, menor incapacidad y menor riesgo de deterioro cognitivo que aquellos de predominio no tremóricos⁴.

En cuanto a las manifestaciones no motoras, el reconocimiento de estos síntomas ha ganado relevancia en los últimos años debido a su alta prevalencia, la cual aumenta a medida que progresa la enfermedad y por suponer un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, pudiendo suponer un problema mayor que las manifestaciones motoras. Éstos incluyen síntomas muy variados (ver abajo). Algunos de estos síntomas, como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión y el trastorno de conducta de sueño REM, pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras clásicas y por tanto, ayudar a establecer un diagnóstico más temprano de la enfermedad. Otros estudios sugieren también, la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía, la fatiga y el dolor de origen “central” como otros posibles síntomas premotores. Es por ello que se deben estudiar y tener muy en cuenta estas manifestaciones no motoras, ya que podría aportar una potencial ventana temporal para el uso de terapias modificadoras de la progresión en el momento en el que estén disponibles, y así prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad^{4,19}.

Síntomas no motores más comunes en la EP:

- Síntomas neuropsiquiátricos: Depresión, ansiedad, apatía. Alucinaciones, ilusiones y delirios que pueden ser causados por los medicamentos empleados. Deterioro cognitivo leve y demencia. Trastorno del control de impulsos y síndrome de desregulación dopaminérgica (relacionados con los agonistas dopaminérgicos).
- Ataques de pánico en los episodios “OFF”.
- Trastornos del sueño: Trastornos de conducta del sueño REM, hipersomnia diurna excesiva, insomnio, ataques de sueño, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas.
- Síntomas sensitivos: Dolor, hiposmia, trastornos visuales, como: visión borrosa, diplopía o alteración en la visión de los colores.
- Fatiga.

- Disfunción autonómica: Urgencia y alta frecuencia miccional, nicturia, disfunción sexual, hiperhidrosis e hipotensión ortostática.
- Síntomas gastrointestinales: Sialorrea, disfagia y/o estreñimiento.

La aparición de estos síntomas se ha relacionado con la distribución de los cuerpos de Lewy en el sistema nervioso según el mapa de sinucleopatía (grupo de enfermedades que provocan un depósito anormal de α -sinucleína en el citoplasma de neuronas o de células gliales) descrito por Braak y Braak²¹. Sin embargo, esta hipótesis no define la extensión de la neurodegeneración. Algunos de estos síntomas pueden responder a los fármacos dopaminérgicos, sin embargo, en el origen del problema de otros síntomas, están implicados otros sistemas de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina, los cuales requieren de un tratamiento específico como se verá en la siguiente tabla²¹.

1.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL DE LA EP

Actualmente, no existe un tratamiento farmacológico que frene o cure la EP, sin embargo, existen diversos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles para los pacientes con el fin de mejorar los síntomas que padecen así como su calidad de vida. Estas terapias se enfocan en retrasar la evolución del deterioro cognitivo, reestablecer los niveles de dopamina y en el control y tratamiento de los síntomas motores y no motores de la enfermedad.

A continuación, se describen los fármacos más empleados para el tratamiento de estos dos tipos de síntomas (Tabla 1 y Tabla 2):

Tabla (1) de los fármacos más comúnmente empleados en el manejo de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Fuente: K.R. Chaudhuri, P. Odin, A. Antonini, P. Martinez- Martin. Parkinson's disease: the non-motor issues. Parkinsonism Relat Disord.

Tabla 1. Fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson.

FÁRMACO	PRESENTACIONES DISPONIBLES	GRUPO FARMACOLÓGICO
Levodopa + carbidopa	100/250 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa sostenida	100/200 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa (gel intestinal)	Gel perfusión 20 mg/ml + 5 mg/ml	Levodopa
Levodopa + benserazida	200 mg	Levodopa
Levodopa + benserazida sostenida	100 mg	Levodopa
Levodopa + carbidopa + entacapona	50/75/100/150/200 mg	Levodopa
Ropinirole	0,25/0,5/1/2/5 mg	Agonista dopaminérgico
Ropinirole prolib	2/4/8 mg	Agonista dopaminérgico
Pramipexole	0,18/0,7 mg	Agonista dopaminérgico
Pramipexole liberación sostenida	0,26/0,52/1,05/2,1 mg	Agonista dopaminérgico
Rotigotina	2/4/6/8 mg	Agonista dopaminérgico
Bromocriptina	2,5/5 mg	Agonista dopaminérgico
Apomorfina pen subcutánea	10 mg/ml	Agonista dopaminérgico
Apomorfina bomba	5 mg/ml	Agonista dopaminérgico
Trihexifenidilo	2/5 mg	Anticolinérgico
Biperideno	2/4 mg	Anticolinérgico
Amantadina	100 mg	Anticolinérgico
Tolcapone	100 mg	Inhibidor COMT
Entacapone	100 mg	Inhibidor COMT
Selegilina	5 mg	Inhibidor MAO B
Rasagilina	1 mg	Inhibidor MAO B

FÁRMACO EMPLEADO	INDICACIÓN
Nortriptilina	Depresión/Ansiedad
Venlafaxina	Depresión/Ansiedad
Paroxetina	Depresión/Ansiedad
Clozapina	Psicosis/TCI ¹
Quetiapina	Psicosis/TCI ¹
Clonazepam	RBD ²
Melatonina	RBD ²
Fludrocortisona	Hipotensión ortostática
Midodrina	Hipotensión ortostática
Piridogstismina	Hipotensión ortostática
Sildenafil (disfunción eréctil)	Disfunción genitourinaria
Trospio	Disfunción genitourinaria
Darifenacina (vejiga hipereactiva)	Disfunción genitourinaria
Mirabregón	Disfunción genitourinaria
Rivastigmina	Deterioro cognitivo
Macrogol/Polietilenglicol	Estreñimiento
Lactulosa	Estreñimiento

Tabla (2) de los fármacos más comúnmente empleados en el manejo de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson.

Fuente: elaboración propia basada en: Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. A. (2016b). ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363-379.

Pie de tabla: 1TCI: Trastorno de control de impulsos. Se suele recomendar reducir o eliminar lentamente agonistas dopaminérgicos primero si el paciente toma, antes de empezar con los fármacos descritos 2RBD: Trastorno de conducta de sueño en la fase REM; SR: liberación estándar (standard release); ER: liberación retardada (extended reléase); EE.II: Extremidades inferiores *Pueden inducir alucinaciones y/o psicosis Usado para el tratamiento del temblor principalmente.

A pesar de su relevancia, los síntomas no motores en la EP son a menudo poco reconocidos, probablemente porque la consulta médica se centra fundamentalmente en las manifestaciones motoras, pero también pueden ser confundidos con frecuencia con síntomas propios de la edad o de otras patologías concomitantes. Para ello, existen escalas validadas como el NMS-Quest, SCOPA o la escala UPDRS que son de utilidad para el reconocimiento y valoración de estos síntomas²¹.

1.6. BIOMARCADORES

La EP afecta principalmente el sistema nervioso central, causando temblores, rigidez muscular y problemas de equilibrio y coordinación. Aunque todavía no existe una cura para la EP, los biomarcadores pueden ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano y la monitorización de la progresión de la enfermedad. A continuación, se describen algunos de los biomarcadores más estudiados en la EP:

- **Proteína alfa-sinucleína:** Esta proteína, como ya se ha comentado anteriormente, se encuentra en grandes cantidades en las células nerviosas que se ven afectadas en el Parkinson. En la enfermedad, las proteínas alfa-sinucleína se agregan y forman estructuras llamadas cuerpos de Lewy, que pueden dañar y matar las células nerviosas. La presencia de alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo (LCR) puede indicar la presencia de la enfermedad, ya que mediante el análisis del LCR se pueden detectar niveles elevados de la proteína alfa-sinucleína, que se encuentra en las placas amiloides que se forman en el cerebro de las personas con la EP.

Además, ciertos genes se han identificado como factores de riesgo para la EP, como el gen SNCA, que codifica la proteína alfa-sinucleína. La presencia de ciertas mutaciones genéticas también puede aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad.

- Dopamina: La disminución de dopamina es una característica del Parkinson. La cantidad de dopamina en el cerebro puede medirse mediante la tomografía por emisión de positrones (PET), lo que puede ayudar a confirmar el diagnóstico de la enfermedad.
- Péptido natriurético cerebral (PNC): El PNC se produce en el cerebro y está involucrado en la regulación de la presión arterial y la función cardíaca. Los niveles de PNC en el LCR pueden ser útiles como un marcador temprano de la EP.
- Proteína quinasa c (PKC): La PKC es una enzima que desempeña un papel importante en la señalización celular y la supervivencia celular. Se ha demostrado que los niveles de PKC son más bajos en las células nerviosas afectadas por el Parkinson.
- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): El BDNF es una proteína que promueve el crecimiento y la supervivencia de las células nerviosas. Los niveles bajos de BDNF se han asociado con la EP.
- Biomarcadores periféricos: se han investigado varios biomarcadores en sangre y orina, incluyendo la proteína urinaria DJ-1 y la enzima glutatión transferasa, que pueden estar relacionados con la EP.
- Además, la utilización de marcadores de imagen cerebral como la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT), pueden detectar cambios en el cerebro asociados con la EP, como la pérdida de células dopaminérgicas en la sustancia negra.

Los biomarcadores pueden ser una herramienta útil en el diagnóstico temprano y la monitorización de la progresión de la enfermedad, sin embargo, es importante tener en cuenta que estos marcadores biológicos no son diagnósticos por sí solos, sino que se utilizan junto con la evaluación clínica para ayudar en el

diagnóstico y seguimiento de la EP. Además, muchos de estos marcadores aún están en proceso de investigación y no se utilizan actualmente en la práctica clínica habitual^{11,22,23,24,25}.

1.7. RELACIÓN PARKINSON Y MICROBIOTA

Algunos estudios recientes sugieren que la microbiota intestinal, y el conjunto de bacterias y otros microorganismos que encontramos en el intestino, puede ser participe del desarrollo y la progresión de la EP. Varias pruebas sugieren que los cambios en el microbioma intestinal podrían contribuir a la inflamación y al estrés oxidativo, que se sabe que desempeñan un papel importante en la EP. Además, las bacterias intestinales pueden producir y metabolizar neurotransmisores, incluida la dopamina, que también pueden afectar a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender plenamente la relación entre el microbioma intestinal y la EP, y para determinar el potencial del microbioma intestinal como diana terapéutica para la EP.

1.8. MICROBIOTA

La microbiota intestinal juega un papel importante en el desarrollo del cerebro. La disbiosis intestinal puede conducir a un aumento de las células T helper, citoquinas proinflamatorias y lipopolisacáridos, lo que da como resultado una mayor permeabilidad intestinal y una barrera hematoencefálica en el eje microbiota-intestino-cerebro. Por lo tanto, se ha especulado que la microbiota intestinal podría estar involucrada en la patogenia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Algunos han sugerido que el inicio y la progresión de la EP pueden estar relacionados con la microbiota intestinal. La microbiota intestinal actúa a través de múltiples mecanismos, con efectos sobre el tejido cerebral y posteriormente sobre el tracto gastrointestinal^{8,26}.

Los lipopolisacáridos (LPS), o endotoxinas (componente mayoritario de la pared celular de las bacterias Gram negativas), pueden aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal a través de un mecanismo intracelular, el cual implica la

regulación de la expresión de la membrana CD14 dependiente de TLR-4. Sin embargo, los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores inducidos por los probióticos también pueden estar mediados por la secreción de citocinas a través de los TLR (EC, MQ y DC). También pueden afectar a la diferenciación y proliferación de las células inmunitarias (células T, células B, células CD), especialmente las células T-reg, dando lugar a un aumento del TGF- β y la IL-10. Los probióticos también pueden mejorar la permeabilidad intestinal a través de la amplificación de las TJ y disminuir la entrada de LPS y patógenos desde el lumen intestinal a la circulación²¹.

1.9. PROBIÓTICOS

La Organización Mundial de la Salud define los probióticos como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped. Sin embargo, no pueden considerarse probióticos ni las sustancias producidas por microorganismos ni las constituyentes de ellos, a pesar de que estos elementos tengan efectos biológicamente beneficiosos sobre el consumidor²⁷.

Los probióticos pueden formar parte de la composición de distintos tipos de productos, entre los que se incluyen alimentos (alimentos funcionales), medicamentos y complementos de la dieta.

En función de la cepa seleccionada pueden actuar en el paciente a distintos niveles:

En el lumen intestinal

Los probióticos modulan su composición ya sea mediante la inhibición de microorganismos patógenos o favoreciendo la presencia y diversidad de bacterias consideradas beneficiosas de la flora intestinal.

La microbiota intestinal tiene una gran influencia en la salud digestiva y en el sistema inmunitario y, por ende, en el estado general de salud de la persona;

interviene en un gran número de funciones esenciales para el correcto desarrollo del individuo y es por ello por lo que este ecosistema debe autorregularse y mantenerse en equilibrio. La ingesta de probióticos es capaz, mediante la reducción del pH del medio y la producción de compuestos antibacterianos (bacteriocinas, peróxido de hidrógeno), de disminuir la adherencia, la replicación y la acción de la flora potencialmente patógenas para el hospedador.

La alteración de la flora intestinal mediante la ingesta de probióticos provoca la modificación de determinadas funciones metabólicas que esta ejerce, entre las que podemos destacar: absorción de determinados nutrientes, degradación de material no digerible de la dieta, regulación del almacenamiento de energía, biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas esenciales (vitamina K y algunas del complejo B) y aumento de la absorción de minerales, entre otras.

En la mucosa y en el epitelio intestinal

Se trata de un mecanismo de defensa que ayuda a mantener la integridad del epitelio intestinal frente a la acción de agresiones externas. La manifestación de desórdenes como la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, celiaquía, infecciones entéricas, algunas enfermedades autoinmunes, etc., puede ser resultado de un daño en la integridad de la barrera epitelial, por lo cual es muy importante recalcar este punto. La ingesta de probióticos contribuye al mantenimiento de dicha integridad, y ayuda a prevenir los daños efectuados en la mucosa intestinal por acción de alérgenos alimentarios, microorganismos patógenos, citoquinas proinflamatorias, etc., y facilitar su reparación; normalizar la permeabilidad incrementada y mejorar la respuesta inflamatoria intestinal. La secreción de mucina, la modulación de la fosforilación de proteínas y el aumento de la resistencia transepitelial son mecanismos directamente implicados en esta función.

Además, intervienen en la metabolización de la lactosa (actividad β -galactosidasa), de proteínas y de lípidos, en la síntesis de aminoácidos y vitaminas, en la fermentación de hidratos de carbono para la obtención de ácidos grasos de cadena corta, y aumentado la absorción de minerales como el calcio, magnesio y hierro mediante una disminución de pH intestinal, un incremento en el número de enterocitos y una reducción del contenido de ácido fólico.

El intestino es el órgano con la función inmunitaria más importante del organismo y donde se modulan respuestas inmunitarias contra las proteínas de la dieta (prevención de alergias alimentarias) y contra microorganismos patógenos: virus (rotavirus, poliovirus), bacterias (*Salmonella*, *Listeria*, *Clostridium*, etc.) o parásitos (*Toxoplasmodium*). La microbiota intestinal tiene una gran influencia sobre dicha función, y ciertos probióticos tienen la capacidad de modificar este ecosistema intestinal, tanto estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa intestinal, como estimulando los mecanismos no inmunitarios mediante el antagonismo y competencia con patógenos potenciales. Los beneficios inmunológicos podrían resumirse en la activación de los macrófagos locales para que aumente la presentación de antígenos a los linfocitos B y así aumente la producción de inmunoglobulinas A secretoras local y sistémica, se modulen los perfiles de las citoquinas y se induzca la hiporespuesta a los antígenos alimentarios²⁸.

Los probióticos además, pueden modular los desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal. También mejoran la función de barrera del epitelio intestinal y regulan la apoptosis, la secreción de citoquinas y especies reactivas de oxígeno (ERO). Se ha demostrado que la microbiota intestinal produce directa e indirectamente moléculas de señalización endocrina. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), incluidos el butirato, el propionato y el acetato, son moléculas de señalización clave producidas por la microbiota. Éstas, desempeñan funciones clave como estimular la síntesis de neurotransmisores

en el sistema nervios central y periférico, bloquear la producción de ERO mediante la regulación positiva de la transcripción de FoxP, e inhibir la apoptosis a través de la cascada de caspasas. Otra molécula importante producida por la microbiota es el ácido ferúlico, el cual inhibe las ERO mediante la señalización de PRX/Trx, inhibe la apoptosis mediante la inhibición de la expresión de CRMP2, caspasa-3 y suprime las respuestas inflamatorias²⁹.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, se sabe que algunos de los pacientes con EP presentan un desequilibrio en la microbiota intestinal. Una terapia muy reconocida y que puede ser empleada para corregir este desequilibrio pueden ser los trasplantes fecales, éstos, se han visto en estudios recientes que pueden ser beneficiosos para mejorar los síntomas no motores así como proporcionar una acción neuroprotectora. El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un método que consiste en la administración de una suspensión de materia fecal procesada y preparada de un individuo sano, estudiado previamente, a otro individuo enfermo con el objetivo de restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal con el objetivo de lograr su resolución. La disbiosis (desequilibrio de la microbiota intestinal), es causa o consecuencia de diferentes afecciones intestinales, y la modulación de la microbiota intestinal representa su vía de resolución, donde el TMF es un método que se ha usado en afecciones digestivas y sistémicas de adultos, y en años más recientes en niños con resultado exitoso, algunas de ellas indicadas por fracaso de la terapia tradicional. La materia fecal trasplantada debe ser seleccionada y preparada de forma adecuada para poder obtener una terapia beneficiosa³⁰.

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión bibliográfica basada en estudios que muestren la relación entre la microbiota intestinal y la enfermedad de Parkinson, así como el posible uso de probióticos como complemento al tratamiento tradicional de esta enfermedad.

3. METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la base de datos Medline, vía PubMed.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para definir los términos de búsqueda se consultó los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) desarrollado a partir del MeSH – Medical Subject Headings de la U.S. National Library of Medicine (NLM).

Los descriptores utilizados fueron “Parkinson Disease”, “Microbiota”, “Gastrointestinal Microbiome” y “Probiotics”.

La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de la base de datos, hasta abril de abril de 2023. Se seleccionaron aquellos artículos que se adecuaban al objetivo del estudio y que estuvieran publicados y revisados. Se excluyeron aquellos artículos que no se ajustaban al tema del estudio o no presentaban resultados concretos. A continuación, se muestran las ecuaciones empleadas y los artículos obtenidos (Tabla 3).

Ecuación empleada	Filtros utilizados	Artículos localizados
("Microbiota"[Mesh]) AND ("Parkinson Disease"[Mesh])	Adultos	357
("Gastrointestinal microbiome"[Mesh]) AND ("Parkinson Disease"[Mesh])	Adultos	326
("Probiotics"[Mesh]) AND ("Parkinson Disease"[Mesh])	Adultos	48

Tabla 3. Resumen de los resultados obtenidos tras realizar la búsqueda según la ecuación empleada.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

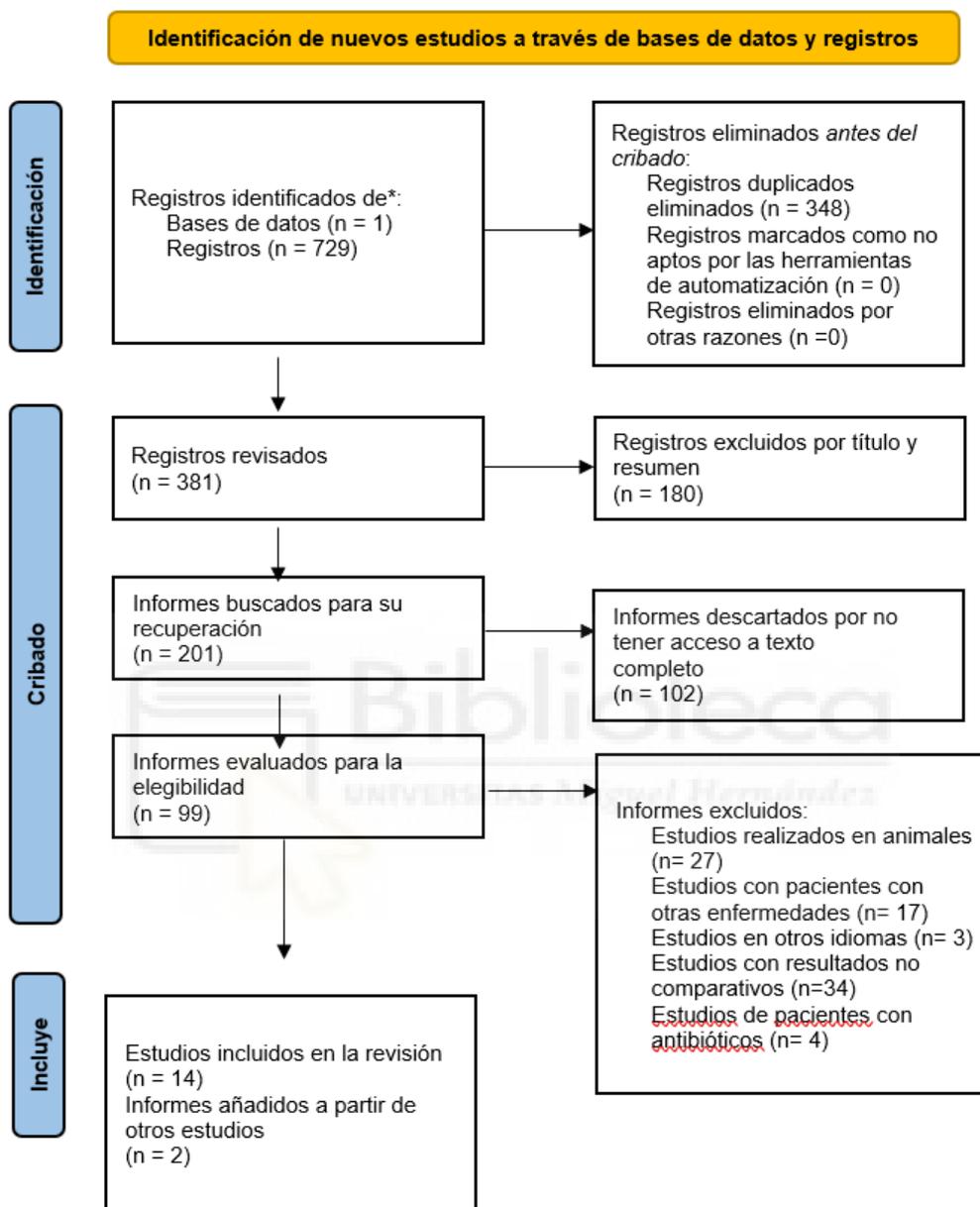
Para la búsqueda de los artículos, se establecieron como criterios de inclusión aquellos artículos cuya población de estudio fueran humanos diagnosticados con EP, estudios comprendidos entre el año 2011 y 2023, estudios realizados en humanos y pacientes adultos.

Se descartaron aquellos artículos que no estuvieran en el idioma inglés o castellano, aquellos realizados en animales, aquellos estudios basados en pacientes con otras enfermedades neurológicas concomitantes, pacientes que actualmente estén tomando o hayan tomado recientemente antibióticos y estudios que no mostraban una diferencia en el perfil cognitivo de la población de estudio.

3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras la búsqueda inicial se obtuvieron 381 artículos potencialmente elegibles, de los cuales se descartaron 367 de acuerdo con los criterios de exclusión anteriormente mencionados, añadiendo 2 artículos seleccionados a partir de otros estudios. Finalmente se seleccionaron un total de 16 artículos, en base a los cuales se ha realizado esta revisión (Figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo con el número de artículos finalmente seleccionados.



4. RESULTADOS

En total se seleccionaron 16 artículos para la revisión.

Los artículos evalúan a relación de diferentes cepas de bacterias y la progresión de la EP. Por ello, a continuación se van a introducir los artículos mencionando el tipo de estudio, el año en que se realizó, la metodología empleada, las variables que han tenido en cuenta y, los resultados y conclusiones que obtuvieron. Además, con el fin de ofrecer una visión más clara de los resultados, se va a hacer una agrupación y clasificación de los artículos en dos apartados: el primer grupo estará compuesto por los estudios que investigaron la alteración de la microbiota en pacientes con EP, y el segundo grupo, lo compondrá aquellos artículos que analizaron el papel de la microbiota intestinal como diana terapéutica.

En primer lugar, se mostrarán los artículos que expongan las alteraciones de la microbiota intestinal en los pacientes con EP.

En 2022, Yitong y su equipo investigador, evaluaron la eficacia de los probióticos para el tratamiento del estreñimiento en pacientes con EP. Realizaron un estudio controlado aleatorizado formado por un total de 46 pacientes con EP idiopática con estreñimiento, los cuales fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento o control, y 30 individuos sanos del mismo sexo y edad. A los pacientes del grupo de tratamiento se les proporcionó probióticos que contenían los géneros *Bacillus licheniformis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* y *Enterococcus faecalis* durante doce semanas. Los pacientes del grupo control siguieron con su tratamiento farmacológico original.

Para la correcta evaluación, se proporcionaron una serie de cuestionarios a los pacientes antes y después del tratamiento, además de la recolección de muestras fecales de los pacientes durante todas las semanas del tratamiento. Observaron y concluyeron que el consumo de probióticos de múltiples cepas aumentó el número de deposiciones completas por semana, así como la minimización del esfuerzo en cada defecación³¹.

Nishiwaki y cols. en 2020 evaluaron la disbiosis intestinal en la EP, para ello realizaron un análisis de secuenciación del gen de ARN ribosómico 16S del microbioma intestinal en 223 pacientes con EP y 137 controles sanos, y metaanalizaron la disbiosis intestinal de sus resultados con los datos de cuatro conjuntos de EEUU, Finlandia, Rusia y Alemania. Se tomaron las muestras en los domicilios de cada paciente y posteriormente se metaanalizaron los resultados mediante los criterios utilizados.

Concluyeron que la *Akkermansia*, la cual degrada la capa de mucina intestinal, se ve aumentada, y en cambio la *Roseburia* y *Faecalibacterium*, las cuales son productoras de ácidos grasos de cadena corta, se ven disminuidas³².

Lin y cols. en 2019 evaluaron las alteraciones de la microbiota y las respuestas de citoquinas en pacientes con EP. Para ello analizaron la materia fecal de 80 pacientes con EP y 77 controles, y además una cohorte independiente adicional con 120 pacientes diagnosticados con EP y 120 controles los cuales fueron emparejados por edad y sexo.

En los análisis, se compararon los resultados de los grupos mediante las pruebas t de student (para variables cuantitativas) y las pruebas chi-cuadrado (para variables categóricas).

Tras la secuenciación de las regiones V3-V4 del gen de ARN ribosómico 16S, se observó como en el subtipo de pacientes que sufrieron temblores, como el *Clostridium*, *Verrucomicrobia* y *Akkermansia* se vieron aumentadas que en el subtipo que no cursaba temblor, y a su vez en este subtipo *Popionibacterium*, *Bacteroidia*, *Flavobacterium*, *Mogibacterium*, *Sutterela*, *Alcaligenacea* *Cupriavidus* y *Desulfovibrio* fueron mayores.

Tras esto, investigaron la posible relación de la producción anormal de citoquinas inflamatorias con 9 géneros de bacterias, y tras ver los resultados, concluyeron que había una asociación entre el género *Bacteroides*, y del género *Verrucomicrobia* con la gravedad de los síntomas motores según las puntuaciones UPDRS III³³.

Hertel y cols. en 2019 estudiaron la microbiota de 30 pacientes con EP de novo sin previo fármaco y 30 controles emparejados con modelos basados en restricciones de comunidades microbianas intestinales derivadas de una cohorte de EP independiente y sin previo fármaco, y datos prospectivos de la población general.

En los resultados vieron como la abundancia de *Akkermansia muciniphila* y *Bifidobacterium wadsworthia* aumentaron la producción de sulfuro de hidrógeno y sulfitos, respectivamente, los cuales son proinflamatorios y dañinos para la integridad de la mucosa intestinal y puede contribuir a una mayor aparición de problemas gastrointestinales asociados a la EP y una mayor absorción de toxinas. Además, el sulfito es una neurotoxina que afecta a la homeostasis de la energía mitocondrial en el cerebro, y un aumento de este produce como consecuencia una reducción de los niveles de glutatión de las células cerebrales. Además, estudiaron tres ácidos biliares conjugados con taurina (ácido taurolitocólico [TLCA], ácido taurodeoxicólico [TDCA] y ácido taurochenodesoxicólico [TCDCA]) y concluyeron en una asociación positiva través de la subescala UPDRS III. Propusieron que esta asociación se ve favorecida por la inflamación producida por el aumento de los niveles de *B. wadsworthia* ³⁴.

Vascellari y cols. en 2020 investigaron las posibles asociaciones de las variables genéticas del receptor de sabor amargo TAS2R38 y la composición de la microbiota intestinal en 39 pacientes con EP.

Para ello se eligió a 39 pacientes que cursaban con EP idiopática que seguían una dieta mediterránea, seleccionados por el cuestionario de frecuencia de adherencia a la dieta mediterránea, y se tomaron muestras de sus heces.

Lo primero que hicieron en su investigación fue clasificar a los pacientes mediante el estado del catador PROP, y clasificaron a los pacientes en 3 grupos: 4 pacientes fueron ST (supercatadores), 18 pacientes fueron MT (catadores medios) y 17 pacientes fueron NT (no catadores), donde los dos primeros grupos se unieron. Las muestras de ADN fecal se analizaron mediante secuenciación de ARN ribosómico 16S.

Los resultados que obtuvieron mostraron una mayor diversidad y riqueza de especies bacterianas en el grupo de pacientes catadores, mientras que el grupo no catador presentaba niveles generales de bacterias reducidos, especialmente del género *Clostridium*, y también de los géneros *Peptococcus*, *Thermovenabulum* y *Oribacterium*.

Concluyeron en que esto supuso una asociación entre el haplotipo no catador del locus TAS2R38 y la EP³⁵.

Unger y cols. en 2016 analizaron como los ácidos grasos de cadena corta y la composición de la microbiota intestinal difieren entre los pacientes con EP y controles de la misma edad. Se seleccionaron un total de 68 participantes, de los cuales 34 presentaban EP y 34 individuos eran sanos. Se analizaron muestras fecales de todos los pacientes, con las que se prepararon muestras para la extracción del ADN.

Tras el análisis de las muestras, observaron cómo los géneros *Bacteroides*, *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillaceae* y *Enterococcaceae* se vieron reducidos significativamente en el grupo de pacientes con EP en comparación con los controles, al contrario que los géneros *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae* fueron más abundantes en los pacientes con EP. Además, el análisis cuantitativo de los niveles totales de AGCC revelaron una disminución en las concentraciones de acetato, propionato y butirato, así como una reducción de los mismos en pacientes con EP comparados con el grupo control.

Concluyeron en que una reducción significativa en los niveles de AGCC podría, teóricamente, contribuir al estreñimiento y los síntomas clínicos en la EP³⁶.

Forsyth y cols. en 2011 evaluaron la permeabilidad intestinal en sujetos recién diagnosticados con EP y la comparación de estos valores con sujetos sanos. Para ello estudiaron 9 pacientes con EP y 10 pacientes control.

Se extrajeron biopsias intestinales de los dos grupos y se analizaron inmunohistoquímicamente para evaluar la translocación bacteriana, la nitrotirosina (estrés oxidativo) y la alfa-sinucleína. Además se evaluaron

marcadores séricos de exposición a endotoxinas, como la proteína de unión a LPS.

Los resultados que se obtuvieron fueron un aumento de la permeabilidad intestinal en el grupo de pacientes con EP frente al grupo control mediante el análisis de la sucralosa urinaria de 24 horas (marcador de permeabilidad intestinal total). Tras esto, tiñeron la mucosa sigmoidea con AB policlona para la bacteria gramnegativa *E. coli*. y detectaron una tinción significativamente más intensa en pacientes con EP, así como una correlación significativa entre *E. coli*. y la sucralosa urinaria.

Además midieron la proteína de unión a LPS plasmática para estudiar la exposición sistémica a productos bacterianos intestinales, donde observaron una mayor permeabilidad intestinal frente a estos productos.

También realizaron tinciones de las biopsias para investigar más específicamente la relación entre la permeabilidad y los productos bacterianos, alfa-sinucleína y nitrotirosina, y obtuvieron una tinción significativamente mayor para la alfa-sinucleína y la nitrotirosina en pacientes con EP que en grupos control.

Con estos resultados concluyeron que este aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con EP, podría tener consecuencias biológicas frente a bacterias gramnegativas y productos bacterianos como la endotoxina y con un marcador que indica una mayor carga de estrés oxidativo, que en términos generales podría provocar una acumulación anormal de alfa-sinucleína mal plegada y provocar una cascada de eventos proinflamatorios que promuevan la EP en individuos genéticamente susceptibles³⁷.

Por otro lado, 9 estudios investigaron acerca de la intervención prebiótica^{38,39}, la suplementación probiótica^{39,40,41}, toma de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)⁴², el efecto del clorhidrato de berberina en la EP⁴³, la terapia de erradicación de la *Helicobacter pylori* (HP)^{44,45} y su estudio, o el TMF⁴⁶.

En primer lugar, el grupo investigador de Hegelmaier y cols. en 2020 evaluaron el microbioma intestinal en la patogénesis de la EP en un estudio de casos y controles de 54 pacientes con EP y 32 controles sanos. En este estudio

evaluaron también como afectaba a la microbiota la limpieza física adicional del colon o los cambios dietéticos. 16 pacientes con EP se sometieron a una dieta ovo-lacto vegetariana equilibrada y bien controlada, dónde se introdujeron ácidos grasos de cadena corta durante 14 días. 10 de esos pacientes se expusieron a una intervención con un enema fecal diario durante 8 días, y se recogieron muestras de heces antes y después de los 14 días de intervención. Para la valoración de los resultados los autores emplearon la Escala Unificada de Calificaciones de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), y más específicamente la escala UPDRS III, que evalúa los síntomas motores de la EP.

Sus datos mostraron que la UPDRS III mejoró y disminuyó al terminar la terapia. El subgrupo de los pacientes expuestos a la dieta vegetariana y el subgrupo con limpieza con enemas mostraron también una disminución significativa de la sintomatología motora. De esta manera, se pudo concluir que existe una probable asociación entre la microbiota y la EP y que podría emplearse la intervención dietética y la limpieza intestinal como tratamiento no farmacológico adicional⁴².

Li y cols. en 2022 se propusieron como objetivo estudiar el efecto del clorhidrato de berberina sobre la microbiota en pacientes con EP. Para ello seleccionaron prospectivamente a 68 pacientes con EP, donde se les agrupó aleatoriamente a dos grupos formados por 34 pacientes cada uno (grupo de observación y grupo control).

A los pacientes del grupo de observación, se les administró clorhidrato de berberina además del tratamiento convencional de la EP, y a los del grupo control, se les administró solamente el tratamiento convencional. Se recogieron muestras fecales de cada paciente antes del inicio del estudio y tras 3 meses de observación.

Se observaron una disminución de las citocinas proinflamatorias IL-8 e IL-6 y el factor proinflamatorio TNF-alfa en el grupo de observación que en el grupo control. Esto es debido a que los pacientes tratados con clorhidrato de berberina, recuperaron el equilibrio de la microbiota intestinal mejor que los pacientes del grupo control, ya que reduce drásticamente la abundancia de géneros de bacterias que promueven los mecanismos de respuesta proinflamatorios y con

ello una menor aparición de cuerpos de Lewy y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EP⁴³.

Tan y cols. en 2020 evaluaron los efectos de la erradicación de la HP en los síntomas de la EP. Para ello seleccionaron un total de 80 pacientes de los cuales, 67 se asignaron aleatoriamente entre dos grupos, uno de tratamiento (32 pacientes) y otro con placebo (35). El grupo de tratamiento fue tratado con 1 gramo de amoxicilina dos veces al día, 500mg de claritromicina dos veces al día, y 20mg de omeprazol dos veces al día, durante una semana. El grupo placebo recibió un blíster equivalente en cuanto al número de cápsulas de una sustancia inactiva (maltodextrina).

Tras la finalización del estudio, se evaluaron y compararon los resultados con el inicio del tratamiento, y concluyeron en que la erradicación de HP no tenía beneficios en el tratamiento de los síntomas de la EP (no se observaron cambios en la escala UPDRS)⁴⁴.



Segall y cols. en 2021 realizaron un estudio dónde evaluaron la posibilidad del TMF como tratamiento seguro y eficaz en el estreñimiento, síntomas motores y síntomas no motores en pacientes con EP durante 24 semanas. Se seleccionaron 6 pacientes con EP los cuales recibieron 4 L de preparación intestinal para prepararles el día de antes del trasplante, y por otro lado, se seleccionaron también dos pacientes sanos que actuaron como donantes de la materia fecal. Este trasplante fue doble ciego el día del procedimiento.

Mediante la escala de puntuación UPDRS-III, a las cuatro semanas del TMF, se observaron mejorías en los síntomas motores en 5 de los 6 pacientes a comparación del inicio del estudio. El paciente 5 mostró un deterioro motor a partir de la semana 4.

Concluyeron en que el TMF fue seguro con solamente un paciente [5] que experimentó un efecto adverso que no requirió de tratamiento adicional y a pesar de mostrar variación, específicamente en las tres primeras semanas, la

tendencia general de esta terapia como tratamiento adicional en pacientes con EP, fue positiva y beneficiosa⁴⁶.

Huang y cols. en 2018 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población donde evaluaron si la infección por *Helicobacter pylori* (HP) y la terapia de erradicación pueden afectar al riesgo de EP. Se observaron a 9105 pacientes con infección por HP, los cuales fueron emparejados con 9105 controles sin infección. Durante el seguimiento de los pacientes, vieron que 64 pacientes con infección por HP y 25 controles desarrollaron EP.

En base a los resultados, concluyeron en que la infección por HP se asoció con una mayor prevalencia de desarrollar EP, mientras que por el contrario, la terapia de erradicación para la infección por HP no se asoció con una disminución del riesgo de desarrollar EP⁴⁵.

Hall y cols. en 2023 realizaron un estudio abierto, no aleatorizado, en pacientes recién diagnosticados con EP y los dividieron en un grupo con no medicados y otro grupo tratados con EP de 10 individuos cada uno, en el que evaluaron el impacto de la fibra prebiótica durante 10 días. Para ello, lo primero que hicieron fue evaluar las heces para comparar los niveles de producción de AGCC con los niveles del grupo control y observaron que los pacientes con EP pueden producir AGCC a niveles similares a los del grupo control, y por tanto poder demostrar el potencial de la toma de fibras prebióticas para aumentar la producción de AGCC en paciente con EP.

A continuación, evaluaron la fermentación de las heces para determinar la capacidad de diferentes fibras prebióticas y así promover el crecimiento bacteriano de algunos géneros específicos y con ello aumentar la producción de AGCC.

Los resultados que obtuvieron de esta evaluación fueron un enriquecimiento debido a las fibras prebióticas de bacterias de los géneros *Prevvotella*, *Ruminococcus* (promovidas por almidón resistente), *Dorea*, *Bacteroides* (salvado de arroz), *Blautia*, *Anaerostipes*, *Bifidubacterium* (insulina) y *Parabacteroides* (maltodextrina resistente).

La maltrodextrina resistente y la insulina, fueron las fibras que produjeron un mayor aumento de los niveles de AGCC totales, seguidos por el almidón resistente y el salvado de arroz.

Además, realizaron un análisis inmunohistoquímico donde mediante la utilización de la proteína zonulina plasmática como marcador, esta se vio disminuida lo cual suponía una mejora de la integridad de la barrera intestinal y una reducción de las citocinas séricas proinflamatorias.

Concluyeron que la intervención prebiótica produjo un aumento de los niveles de AGCC totales, una disminución relativa de bacterias proinflamatorias y una mejoría funcional de la microbiota intestinal³⁸.

Tamtaji y cols. en 2019 evaluaron el impacto de la suplementación con probióticos en los síntomas motores y los parámetros metabólicos en individuos con EP. Fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se realizó en sesenta personas con EP. Los sujetos participantes se dividieron en un grupo de tratamiento (n=30) y un grupo control (n=30). Este estudio tuvo una duración de 12 semanas y se empleó la escala UPDRS antes y después de la intervención.

Los pacientes del grupo de tratamiento, tuvieron que tomar probióticos que contenían los géneros *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus fermentum*, y en su caso el grupo control tomaba unas cápsulas con un empaque similar de una sustancia inactiva.

Para su evaluación, se tomaron muestras de sangre en ayunas de todos los pacientes en las semanas 0 y 12 del estudio.

Tras el análisis de las muestras concluyeron en que la toma de probióticos fue beneficiosa ya que redujo los UPDRS, las concentraciones de insulina y el malondialdehído (MDA), y elevó los niveles de glutatión total (GSH)⁴⁰.

Barrichella y cols. en 2016 evaluaron la eficacia de los probióticos y fibras prebióticas en pacientes con EP con estreñimiento. Para ello, llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Seleccionaron un total de 120 pacientes con EP con estreñimiento, los cuales fueron asignados

aleatoriamente a dos grupos diferentes donde el grupo de tratamiento recibió una leche fermentada que contenía fibras prebióticas y múltiples cepas probióticas (n=80) o al grupo control, al cual se le administró placebo, el cual consistía en una leche pasteurizada libre de fibras prebióticas (n=40).

Los pacientes fueron informados de rellenar una serie de informes con escala numérica, para llevar a cabo un seguimiento de los síntomas de los pacientes.

El grupo de tratamiento, tuvo resultados positivos en un incremento de las deposiciones y de la motilidad intestinal a comparación con el grupo control, donde no hubo cambios significativos. Concluyeron que la leche fermentada con fibras prebióticas y cepas probióticas, mejoró el estreñimiento de los pacientes con EP y la posible utilización de ésta como tratamiento coadyuvante en el tratamiento del estreñimiento asociado a la EP³⁹.

Georgescu y cols. en 2016 evaluaron el manejo de los síntomas no motores (SNM) de las molestias gastrointestinales inferiores en un grupo de pacientes con EP. Realizaron una investigación de un total de 40 pacientes que habían sido tratados previamente con levodopa o agonistas dopaminérgicos. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos de igual número cada uno (20). El primero recibió trimebutina 200mg tres veces al día media hora antes de las comidas, mientras que el segundo grupo, recibieron probióticos de una mezcla de dos bacterias lácticas (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*) dos veces al día una hora después de las comidas, el estudio tuvo una duración de tres meses.

A medida que avanzó el estudio, se fue haciendo un seguimiento de cada paciente para ver la evolución de los SNM, y al final del tratamiento pudieron sacar sus conclusiones. En el primer grupo, observaron una mejoría de todos los síntomas evaluados (dolor abdominal, distensión abdominal y estreñimiento con defecación incompleta), y en el segundo grupo observaron una mejoría significativa en algunos de los síntomas evaluados (dolor abdominal e hinchazón)⁴¹.

5. DISCUSIÓN

En términos generales, los estudios resultantes de la búsqueda parecen aportar resultados y conclusiones similares en que la microbiota tiene una influencia en la EP. Para esclarecer los resultados de manera más sencilla se va a hacer una clasificación en función del tipo de terapia empleada y de las distintas bacterias según los beneficios o perjuicios que puedan tener en la EP.

En primer lugar, los estudios que analizaron la microbiota intestinal en los pacientes con EP, coincidieron en que el género *Clostridium*^{38,40} y *Akkermansia*^{37,38,39} se vieron aumentadas. Ésta última provoca una mayor permeabilidad intestinal, lo que supone que el plexo neural esté más expuesto al estrés oxidativo y a una disminución de bacterias productoras de AGCC, y con ello puede conducir a una agregación anormal de cuerpos de Lewy y por tanto una progresión más rápida de la EP³⁷. Además, se ha visto que *Akkermansia* y *B. wadsworthia*³⁹ intervienen en la producción de sulfuro de hidrógeno y sulfitos respectivamente. El sulfuro de hidrógeno se trata de una molécula altamente reactiva en los humanos, y produce como consecuencia una respuesta inflamatoria y un daño de la mucosa intestinal, lo cual podría postularse como un mecanismo adicional que explique algunos síntomas gastrointestinales, como el estreñimiento, y otros síntomas asociados a la EP. Asimismo, el sulfito se ha propuesto como una sustancia proinflamatoria intestinal, además de ser una conocida neurotoxina que puede provocar estrés oxidativo, por lo que podría empeorar la sintomatología clínica de la EP.

En cuanto al género *Clostridium*, en el artículo realizado por Tamtaji y su equipo investigador⁴⁰ dijeron que se trata de un género productor de toxinas, y observando los resultados propusieron la hipótesis de que éstos productos conducen a una reducción de la liberación de una hormona peptídica denominada colecistoquinina (CCK). La CCK puede desempeñar un papel muy importante en la regulación de la respuesta inmune a antígenos y toxinas bacterianas mediante la activación de la vía antiinflamatoria colinérgica, y también se ha postulado que interviene en el metabolismo de AGCC, lo que podría suponer, al igual que *Akkermansia* y *B. wadsworthia*, una mayor permeabilidad intestinal y con ello un aumento de la progresión de la EP.

Otros dos estudios^{42,46} evaluaron la relación de la *Helicobacter pylori* con la microbiota, así como la terapia de erradicación de ésta y los posibles beneficios que podría tener en la calidad de vida de los pacientes con EP. En ambos estudios observaron y concluyeron en que la terapia de erradicación de la HP no se relacionó con una disminución del riesgo de desarrollar EP, sin embargo, si que plantearon⁴⁶ una posible asociación entre la infección por HP y una mayor prevalencia de padecer EP. En un estudio transversal, se observó como la presencia de la HP se relacionó con un empeoramiento y agravación de los síntomas motores en pacientes que cursaban EP simultáneamente. Plantearon varias hipótesis que proponían la posible asociación de infección crónica con HP y el agravamiento, e incluso el desencadenamiento en determinados pacientes, del proceso neurodegenerativo en la EP. Una de las hipótesis se basa en la neuroinflamación, en las que las endotoxinas producidas por las bacterias gramnegativas (como la HP) pueden estimular la producción de marcadores inflamatorios por la microglía, como por ejemplo, IL-1 y TNF- α , los cuales pueden atravesar la barrera hematoencefálica y dañar las neuronas dopaminérgicas directamente, y el óxido nítrico, ya que se trata de una ERO y por tanto produce estrés oxidativo y por ende puede provocar un mal plegamiento de la α -sinucleína. Otra hipótesis que plantearon fue el no tratamiento de la infección por HP, la cual, si no se trata, persiste de por vida y puede resultar en un estado inflamatorio crónico, ya que se asocia a una mayor liberación de grandes cantidades de sustancias proinflamatorias, lo que puede conducir a la interrupción de la barrera hematoencefálica, y finalmente lesiones neuronales y la muerte. Además, otro mecanismo que se planteó fue la relación de dicha afección intragástrica con una disminución de la absorción de levodopa, lo que conlleva a un empeoramiento de los síntomas motores, ya que se trata de un tratamiento fundamental en algunos pacientes de EP.

Por otro lado, numerosos estudios investigaron acerca de los géneros *Bifidobacterium*^{36,43,47,48,49,50} y *Lactobacillus*^{36,43,48,49,50} y su relación con la EP. En el estudio de Forsyth y su equipo investigador⁴⁶, observaron un aumento de la permeabilidad intestinal en la EP que se relacionó con la tinción de E. coli, y por tanto el aumento del número de bacterias del género *Enterobacteriaceae*^{43,44} podría ser clínicamente relevante para la EP ya que podría provocar una cascada

de eventos proinflamatorios, lo que conduciría a un aumento de la acumulación de cuerpos de Lewy y con ello un agravamiento de la progresión de la EP. Asimismo, se observó una reducción del género *Lactobacillaceae*, lo cual supone un efecto perjudicial ya que alguna familia de *Lactobacillaceae* tienen efectos antiinflamatorios, lo que con la hipótesis anteriormente mencionada sería beneficiosa porque podría provocar una menor permeabilidad intestinal y con ello el efecto contrario al género *Enterobacteriaceae*.

Un estudio reciente investigado por Unger y cols.⁴³ destaca la importancia del eje microbiota-cerebro en la EP, y entre sus anclajes científicos destacan, una microbiota intestinal proinflamatoria (caracterizada por unos niveles bajos de AGCC), la cual puede provocar una disfunción intestinal, inflamación intestinal y sistémica, activación de la microglía, neuroinflamación y estrés oxidativo (mecanismos que contribuyen a la neurodegeneración y al mal plegamiento de la alfa-sinucleína), tal como se ha propuesto anteriormente. También se ha visto que el uso de levodopa se asocia con una disminución de supuestas bacterias productoras de AGCC que podrían ser beneficiosas.

En este estudio se vio que los pacientes con EP presentan una disminución de los niveles totales de AGCC, lo que produce como consecuencia un aumento de bacterias proinflamatorias y una reducción de bacterias antiinflamatorias, incluidas las productoras de AGCC (como el género *Parabacteroides*). Esto conlleva a un empeoramiento de los síntomas clínicos de la enfermedad según la escala UPDRS.

En otro estudio llevado a cabo por Hall y su equipo⁴⁷, donde se trató a los pacientes con fibras prebióticas, observaron como la intervención prebiótica con insulina (*Bifidobacterium*) y maltrodextrina resistente (*Parabacteroides*), produjeron un gran aumento de los niveles de AGCC totales, además de una disminución del número de bacterias proinflamatorias, así como una mejora en la integridad de la barrera intestinal y una reducción de su permeabilidad.

Es por ello que una intervención con fibras prebióticas que aumente el número de bacterias productoras de AGCC podría ser útil para mejorar los síntomas en pacientes con EP.

Asimismo, varios estudios^{36,48,49,50} investigaron los posibles beneficios que podría tener la toma de probióticos, (con cepas de bacterias de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) a distintos niveles, en pacientes con EP, donde se observaron mejorías en diversos síntomas.

En uno de estos estudios⁴⁸ obtuvieron como resultados una reducción de los síntomas clínicos de la enfermedad, mediante la escala UPDRS, una disminución de las concentraciones de insulina (los pacientes con EP tienen una prevalencia mayor de sufrir diabetes tipo II y una resistencia a la insulina) y de malondialdehído (HDA), una sustancia que produce estrés oxidativo, y elevó el glutatión total (GSH), el cual puede ser beneficioso ya que se ha visto que puede detener el daño al tejido cerebral. Además, en referencia al GSH, en un estudio mencionado anteriormente³⁹, se observó como *B. wadsworthia* a través del aumento de los niveles de sulfito, produjo una reducción del GSH, por lo que *B. wadsworthia*, a parte de los posibles mecanismos de los que podría formar parte, y ya han sido explicados, podría ser responsable también de una reducción del GSH y ser responsable de un mayor y más rápido deterioro neurológico.

En los otros estudios se observó una notable mejoría de los síntomas tras la intervención con probióticos, como, por ejemplo: un aumento del número de deposiciones completas a la semana y una minimización del esfuerzo en cada defecación^{36,49}, y una mejora de síntomas no motores, como dolor abdominal e hinchazón.

Por tanto, los probióticos podrían utilizarse como tratamiento coadyuvante para tratar diversos síntomas (motores y no motores) de la EP, y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes, siempre sin sustituir o dejar de tomar el tratamiento farmacológico actual.

Por otro lado, un estudio realizado por Li y cols.⁴¹ investigó la relación entre el clorhidrato de berberina (CB) y la EP. En su estudio vieron como los pacientes tratados con CB, se produjo una disminución de las citocinas proinflamatorias IL-8 e IL-6, así como el factor proinflamatorio TNF-alfa y una mejora de la resistencia a la insulina. Esto puede deberse a que el CB puede jugar un factor muy importante en la alteración de la microbiota intestinal, donde vieron que los pacientes que fueron tratados con CB, tuvieron una mayor recuperación de la diversidad de bacterias gastrointestinales, lo que podría traducirse en una

disminución de la respuesta neuroinflamatoria, la interrupción de sucesos proinflamatorios y con ello una menor acumulación de cuerpos de Lewy y una mejoría clínica.

Y finalmente, una terapia muy reconocida y que aún se está investigando, es el TMF, donde se ha visto⁴⁵ como, en términos generales (a pesar de obtener durante las primeras semanas tras el tratamiento ciertas variaciones) una mejoría tanto de los síntomas motores como los no motores de la EP. Esta terapia podría ser de gran utilidad en el tratamiento de la EP, ya que como se ha visto y mencionado anteriormente en varias ocasiones, existe evidencia científica que relaciona la microbiota en pacientes con EP con una mayor respuesta inflamatoria (producida, entre otros, por una reducción de los niveles de AGCC, una mayor producción de bacterias productoras de sustancias proinflamatorias, etc.) y un empeoramiento de la sintomatología clínica de esta enfermedad.

6. CONCLUSIONES

Tras el análisis de los resultados, se podría decir que la microbiota juega un papel importante en el desarrollo como en la prevención de la EP, ya que una microbiota alterada (como se ha visto que presentan los pacientes con EP), donde exista un aumento de bacterias perjudiciales (*Clostridium*, *Akkermansia*, *B. wadsworthia*, *HP*, *Enterobacteriaceae*), o una disminución de bacterias beneficiosas (*Lactobacillaceae*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*) puede intervenir en una serie de procesos como provocar una reducción de los niveles de AGCC, un aumento de los niveles de bacterias proinflamatorias, una reducción de factores antiinflamatorios o producir estrés oxidativo, y con ello una inflamación intestinal, una mayor permeabilidad y una posterior acumulación anormal de cuerpos de Lewy.

El tratamiento con fibras prebióticas, probióticos u otras terapias como el TMF, se ha visto en esta revisión que podría llegar a ser útil para el tratamiento de determinados síntomas de la EP y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de esto, es importante recalcar que, tras la intervención, habría que llevar a cabo un seguimiento del paciente, así como una intervención

dietética que ayude a mantener el equilibrio intestinal conseguido con estas terapias.

Sin embargo, hacen falta más estudios e investigaciones acerca de esta más que posible asociación para poder explotar al máximo los beneficios de estas terapias y ofrecer la máxima seguridad posible a los pacientes.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hirayama M, Ohno K. Parkinson's Disease and Gut Microbiota. *Ann Nutr Metab.* 2021;77 Suppl 2:28-35. doi: 10.1159/000518147. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34500451.
2. Organización Mundial de la Salud [sede web] Ginebra: *Eur J Neurology*; 27 de Febrero del 2007 [acceso el 25 de enero del 2023].
3. World Health Organization: WHO. (2022). Enfermedad de Parkinson. [acceso el 25 de enero del 2023].
4. Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, Á., & Obeso, J. A. (2016). ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 363-379.
5. Benito-León J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev Neurol* 2018;66 (04):125-134
6. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Aug;78(8):819-24. Epub 2006 Nov 10. PMID: 17098842; PMCID: PMC2117736.
7. (Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación | NINDS Español, s. f.) [acceso el 23 de febrero del 2023].
8. Sarkar SR, Banerjee S (2019) Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol* 328:98–104
9. Pastor, P. (2001, 1 febrero). La enfermedad de Parkinson: diagnóstico y avances en el conocimiento de la etiología y en el tratamiento. *Medicina Integral*.
10. M, D. S. M., Carmona, H., V., Q, M. I., & C, M. G. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(1), 79-92.
11. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(3): 207-19.
12. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science.* 1997; 276(5321): 2045-2047.
13. Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, Lansbury PT, Sulzer D. Impaired Degradation of Mutant α -Synuclein by Chaperone-Mediated Autophagy. *Science.* 2004; 305(5688): 1292-1295.
14. Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A. et al. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* 17, 1022–1030 (2014).
15. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Arch Neurol.* 2007;64(1):20–24. doi:10.1001/archneur.64.1.20
16. Gerfen, C. R., & Surmeier, D. J. (2011). Modulation of Striatal Projection Systems by Dopamine. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 441-466.
17. Pazos A; Pascual. Farmacología de los movimientos anormales. Fármacos anti espásticos. En: Jesús Flórez, editores. *Farmacología Humana*. 6ª edición. Lugar de publicación: Elsevier España SI; 2014.p. 502-518.
18. David G standaert. Pharmacology of Dopaminergic Neurotransmission. En: David E Golan. *Principles of Pharmacology*. 4ª edición. China: Wolters Kluwe; 2017.207-226
19. León-Jiménez, C. (2019). Síndrome Rígido Acinético. *Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research)*.
20. K.R. Chaudhuri, P. Odin, A. Antonini, P. Martinez-Martin. Parkinson's disease: the non-motor issues.
21. *Parkinsonism Relat Disord.*, 17 (2011), pp. 717-723
22. Costa, A. A. (2012). Biomarcadores no líquido cefalorraquídeo para o diagnóstico precoce de doença de Parkinson. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*.

23. Baez, D., et al. (2021). Análisis metabolómico de astrocitos en condición de lipotoxicidad : identificación de potenciales biomarcadores mediante modelamiento con machine learning.
24. Juri, C., & Wanner, E. V. (2016). NEUROIMÁGENES EN ENFERMEDAD DE PARKINSON: ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA, EL SPECT Y EL PET. *Revista Médica Clínica Las Condes*. [acceso el 09 de marzo del 2023].
25. (Enfermedad de Parkinson - Síntomas y causas - Mayo Clinic, 2023b) [acceso el 09 de marzo del 2023].
26. Sarkar SR, Banerjee S (2019) Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol* 328:98–104
27. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Cox LM, Tjon E, Kivisakk P, Vanande IP, Cook S, Gandhi R, Glanz B (2018) Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 24(1):58–63
28. Garrote, A. (2017, 1 marzo). Probióticos. *Farmacia Profesional*.
29. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S (2017) Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci CMLS* 74(20):3769–3787.
30. Zhao Z, Ning J, Bao XQ, Shang M, Ma J, Li G, Zhang D. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis. *Microbiome*. 2021 Nov 17;9(1):226. doi: 10.1186/s40168-021-01107-9. PMID: 34784980; PMCID: PMC8597301.
31. Yitong, D., Li, Y., Xu, X., Li, R., Zhang, M., Cui, Y., Zhang, L., Wei, Z., Wang, S., & Tuo, H. (2022). Probiotics for constipation and gut microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 103, 92-97.
32. Nishiwaki, H., Ito, M., Ishida, T., Hamaguchi, T., Maeda, T., Kashihara, K., Tsuboi, Y., Ueyama, J., Shimamura, T., Mori, H., Kurokawa, K., Katsuno, M., Hirayama, M., & Ohno, K. (2020). Meta-Analysis of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 35(9), 1626-1635.
33. Lin, CH., Chen, CC., Chiang, HL. et al. Microbiota intestinal alterada y respuestas inflamatorias de citoquinas en pacientes con enfermedad de Parkinson. *J Neuroinflamación* **16**, **129** (2019).
34. Hertel, J., Harms, A. C., Heinken, A., Baldini, F., Thinnis, C. C., Glaab, E., Vasco, D. A., Pietzner, M., Stewart, I. D., Wareham, N. J., Langenberg, C., Trenkwalder, C., Krüger, R., Hankemeier, T., Fleming, R. M. T., Mollenhauer, B., & Thiele, I. (2019). Integrated Analyses of Microbiome and Longitudinal Metabolome Data Reveal Microbial-Host Interactions on Sulfur Metabolism in Parkinson's Disease. *Cell reports*, 29(7), 1767–1777.e8.
35. Sarah Vascellari, Melania Melis, Giovanni Cossu, Marta Melis, Alessandra Serra, Vanessa Palmas, Daniela Perra, Valentina Oppo, Michele Fiorini, Roberto Cusano, Micaela Morelli, Aldo Manzin, Iole Tomassini Barbarossa, Genetic variants of TAS2R38 bitter taste receptor associate with distinct gut microbiota traits in Parkinson's disease: A pilot study, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume, 165, Part A, 2020, Pages 665-674, ISSN 0141-8130,
36. Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K., Grundmann, D., Philippeit, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*, 32, 66-72.
37. Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H., Voigt, R. M., Shaikh, M., Jaglin, J. A., Estes, J. D., Dodiya, H. B., & Keshavarzian, A. (2011). Increased Intestinal Permeability Correlates with Sigmoid Mucosa alpha-Synuclein Staining and Endotoxin Exposure Markers in Early Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, 6(12), e28032.

38. Hall DA, Voigt RM, Cantu-Jungles TM, Hamaker B, Engen PA, Shaikh M, Raeisi S, Green SJ, Naqib A, Forsyth CB, Chen T, Manfredy R, Ouyang B, Rasmussen HE, Sedghi S, Goetz CG, Keshavarzian A. An open label, non-randomized study assessing a prebiotic fiber intervention in a small cohort of Parkinson's disease participants. *Nat Commun.* 2023 Feb 18;14(1):926. doi: 10.1038/s41467-023-36497-x. PMID: 36801916; PMCID: PMC9938693
39. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, Cassani E, Iorio L, Pusani C, Pinelli G, Privitera G, Cesari I, Faierman SA, Caccialanza R, Pezzoli G, Cereda E. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology.* 2016 Sep 20;87(12):1274-80. doi: 10.1212/WNL.0000000000003127. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27543643
40. Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Kakhaki, R. D., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., & Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1031-1035.
41. Georgescu, D., Ancusa, O. E., Georgescu, L. A., Ionita, I., & Reisz, D. (2016). Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope?. *Clinical interventions in aging*, 11, 1601–1608.
42. Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, Tomaske L, Tönges L, Holm JB, Bjørn Nielsen H, Gatermann SG, Przuntek H, Haghikia A. Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cells.* 2020 Feb 6;9(2):376. doi: 10.3390/cells9020376. PMID: 32041265; PMCID: PMC7072275
43. Li, J., Meng, P., Zhang, J., & He, M. (2022). Effect of Berberine Hydrochloride on the Diversity of Intestinal Flora in Parkinson's Disease Patients. *Contrast media & molecular imaging*, 2022, 8381870.
44. Tan, A. L., Lim, S., Mahadeva, S., Loke, M. F., Tan, J. Y., Ang, B. H., Chin, K., Adnan, A. M., Ong, S. M. C., Ibrahim, A. N. M., Zulkifli, N., Lee, J., Lim, W., Teo, Y. M., Kok, Y. K., Ng, T. P., Tan, A., Zulkifle, I., Ng, C. S. L., . . . Lang, A. E. (2020). *Helicobacter pylori* Eradication in Parkinson's Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Movement Disorders*, 35(12), 2250-2260.
45. Huang, H., Wang, J., Lei, W., Chen, M., Chang, C., & Liou, L. (2017). Helicobacter pylori infection is associated with an increased risk of Parkinson's disease: A population-based retrospective cohort study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 47, 26-31.
46. Segal, A., Zlotnik, Y., Moyal-Atias, K., Abuhasira, R., & Ifergane, G. (2021). Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease – A case series. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 207, 106791.
47. Tan, A. L., Mahadeva, S., Marras, C., Thalha, A. M., Kiew, C. K., Yeat, C. M., Ng, S. W., Ang, S. P., Chow, S. K., Loke, M. F., Vadivelu, J., Ibrahim, N. M., Yong, H., Tan, C. T., Fox, S. H., Lang, A. E., & Lim, S. (2015). Helicobacter pylori infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 21(3), 221-225.