

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Implicación de la microbiota en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson

Egilea /Autor:

Paloma Hernández Bravo

Zuzendariak / Directoras:

Estibaliz Mateo Alesanco

Elena Eraso Barrio

© 2022, Paloma Hernández Bravo

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento a mis directoras del Trabajo Final de Grado Estibaliz Mateo Alesanco y Elena Eraso Barrio. Ambas me han orientado durante estos meses para elaborar la revisión desde el inicio con la búsqueda bibliográfica hasta su redacción y publicación final. Gracias por la disponibilidad, la dedicación, la paciencia y el cariño con el que me han tratado. También me gustaría agradecer a mi amiga Virginia Gamboa, graduada en bioquímica, por inspirarme y ayudarme a sacar lo mejor del trabajo. Finalmente, gracias a mis amigas y compañeras de la carrera y a mi madre por su apoyo incondicional.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. LA MICROBIOTA HUMANA.....	1
1.2. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO.....	2
1.2.1. Sistema nervioso autónomo.....	2
1.2.2. Sistema nervioso entérico.....	3
1.2.3. Sistema inmunitario y neuroinmunidad.....	3
1.2.4. Señalización enteroendocrina.....	4
1.2.5. Ácidos grasos de cadena corta.....	4
1.2.6. Patrones moleculares derivados de la microbiota.....	5
1.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	6
1.3.1. Factores de riesgo.....	7
1.3.2. Etiología y patogenia.....	7
1.3.3. Clínica.....	9
1.3.4. Diagnóstico .....	9
1.3.5. Tratamiento .....	10
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	15
4.1. EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	15
4.2. RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	23
4.2.1. Síntomas motores.....	23
4.2.2. Capacidad cognitiva.....	24

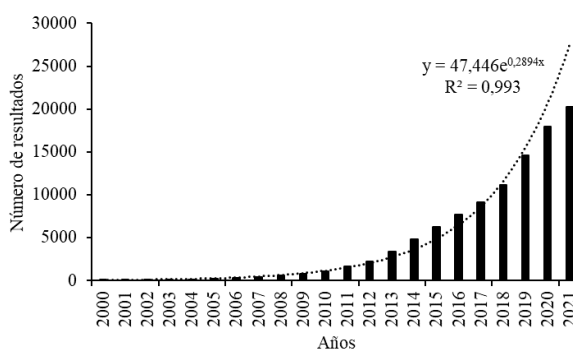
4.2.3. Duración de la enfermedad.....	25
4.3. RELACIÓN ENTRE LA MEDICACIÓN ANTI-PARKINSONIANA Y LA MICROBIOTA.....	26
4.4. INFLUENCIA DE LA DIETA Y LA NUTRICIÓN EN LA MICROBIOTA Y CONSECUENTEMENTE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	27
4.5. POSIBLES TERAPIAS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON RELACIONADAS CON EL CONTROL DE LA MICROBIOTA.....	28
5. CONCLUSIONES.....	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 LA MICROBIOTA HUMANA

La microbiota humana es el término colectivo que se utiliza para referenciar a los microorganismos que viven en el cuerpo humano. La colonización microbiana se produce principalmente en la piel, las vías respiratorias, el tracto urogenital, los ojos y especialmente el tracto gastrointestinal. Se ha estimado que los microorganismos del cuerpo componen colectivamente hasta 100 billones de células, diez veces el número de células humanas. El 99% de los genes en nuestro cuerpo son genes microbianos (1).

Los microorganismos han habitado la tierra durante cientos de millones de años más que los seres humanos y, en las últimas décadas, se ha acelerado a un ritmo asombroso la investigación acerca de la microbiota (**Figura 1**), revelando las múltiples formas en las que impacta en nuestra vida diaria. La microbiota es inmensamente diversa, dinámica y receptiva (1) y se ve influida, entre otros, por la edad biológica, los cambios nutricionales, la actividad física, el uso de antibióticos y el estrés crónico de la persona (2). Ahora se sabe que la microbiota es determinante para la salud humana y que es importante el mantenimiento de la homeostasis de la misma ya que, si se altera, aumenta la susceptibilidad a diversas enfermedades (3). Este proceso se conoce como disbiosis microbiana y consiste en una disminución de la cantidad de las bacterias beneficiosas y en un aumento de las patógenas lo que conlleva una serie de efectos perjudiciales para la salud.



**Figura 1.** Aumento en los últimos 21 años del número de trabajos científicos con la palabra clave «Microbiota» encontrados en PubMed.

## **1.2 EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO**

Durante décadas los campos de la microbiología y la neurociencia se han entrelazado cada vez más. El intestino y el cerebro están estrechamente conectados a través de un complejo sistema de comunicación bidireccional, conocido como el eje microbiota-intestino-cerebro, que incluye vías neuronales intrincadas, inmunitarias, metabólicas y endocrinas que involucran, entre otros, al sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo, sistema nervioso entérico y al nervio vago (4, 5).

El cerebro puede afectar directa o indirectamente a la composición y función de la microbiota intestinal mediante la liberación de moléculas señalizadoras que llegan a través de las células de la lámina propia del epitelio intestinal como las células cromafines intestinales, las neuronas y las células inmunitarias. Estas moléculas también intervienen modulando la motilidad gastrointestinal, las secreciones y la permeabilidad intestinal (6). A su vez, la microbiota puede influir en las funciones del sistema nervioso central mediando a través de moléculas que viajan por el sistema circulatorio, incluyendo neurotransmisores, hormonas o ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Algunos productos derivados del metabolismo bacteriano como las citocinas, neuropéptidos y hormonas pueden pasar a través de la barrera intestinal y entrar en la circulación sistémica y algunos incluso pueden cruzar la barrera hematoencefálica, regulando así las funciones neurológicas (7, 8).

A continuación, se comentarán las principales vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro. Además, se incluyen los mecanismos espinales y el eje hipotálamo-hipófisis.

### **1.2.1 Sistema nervioso autónomo**

El sistema nervioso autónomo es una red de transmisión neuronal, con neuronas ubicadas dentro de los sistemas central y periférico, que es el encargado de la homeostasis fisiológica, así como de respuestas endocrinas, motoras, autonómicas y conductuales del cuerpo humano. Este sistema funciona a través de la inervación simpática y parasimpática.

Las funciones gastrointestinales claves como la motilidad y la permeabilidad intestinal, el mantenimiento del líquido epitelial, la osmolaridad luminal, la secreción

de bilis, de bicarbonato y la producción de moco, así como la respuesta inmunitaria de la mucosa y el manejo de fluidos intestinales, están controlados por el sistema nervioso autónomo (9).

La activación autonómica gastrointestinal local puede desencadenarse por la retroalimentación aferente interoceptiva del intestino, así como la modulación eferente cognitiva y emocional del sistema nervioso central (9). Los microorganismos pueden comunicarse entre sí a través de metabolitos, similares a los reconocidos por las células del hospedador y pueden interactuar así con aferencias al sistema nervioso central (4, 6).

Un gran protagonista en el sistema nervioso autónomo es el nervio vago, que permite, gracias a su extensa inervación, recopilar la información de diferentes órganos viscerales. Este sistema es un haz de fibras motoras y sensoriales parasimpáticas que está compuesto por 80% de fibras aferentes y 20% de fibras eferentes (10).

### **1.2.2 Sistema nervioso entérico**

El sistema nervioso entérico está estructurado en dos plexos, el submucoso y el mientérico, y es en gran parte responsable de la coordinación de las funciones intestinales como la motilidad, la secreción de líquidos y el flujo sanguíneo (11).

Este sistema se comunica a través de neuronas que llegan a los ganglios simpáticos con información sensorial que viaja a través de rutas aferentes espinales y vagales (11). El nervio vago proporciona un medio directo de comunicación entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central (5).

Por lo tanto, estas vías proporcionan oportunidades a la microbiota para influir no solo en la función intestinal, sino también en la cerebral.

### **1.2.3 Sistema inmunitario y neuroinmunidad**

El tracto gastrointestinal alberga una alta concentración de células inmunitarias y está en constante comunicación con los microorganismos que lo habitan.

Una función crítica de la capa luminal del intestino es limitar el contacto de la microbiota con el tejido visceral, lo que ocurre mediante la secreción de moco por las células caliciformes del epitelio. Esta interfase luminal-mucosa es donde se produce

la mayor interacción hospedador-microorganismo, además de ser un lugar de comunicación entre el intestino y el sistema inmunitario a través del reconocimiento de antígenos y así preparar el sistema inmunitario para identificar patógenos potencialmente dañinos (12).

Muchos de los metabolitos bacterianos además de ser neuromoduladores, también son inmunomoduladores como las bacteriocinas, los ácidos biliares, la colina, los aminoácidos de cadena modificada y los AGCC.

#### **1.2.4 Señalización enteroendocrina**

Aunque las células endocrinas representan solo el 1% de las células epiteliales del tracto gastrointestinal, son de importancia crítica para el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Estas células tienen una sinapsis directa con el nervio aferente vagal, el cual sinapta con el sistema nervioso central (13).

Las células endocrinas se encargan de la liberación de moléculas de señalización como la grelina, la somatostatina y la serotonina, las cuales son reguladas por la microbiota. La serotonina actúa de neurotransmisor, conocido por su papel en la modulación de la actividad nerviosa y una amplia gama de procesos neuropsicológicos, además de modular la motilidad gastrointestinal y función cardiovascular (14). La microbiota también contribuye a la disponibilidad periférica del triptófano a partir del cual se forma el 5-hidroxitriptófano, que actúa como precursor en la biosíntesis de serotonina y melatonina. Aproximadamente el 90% de la serotonina se sintetiza en las células enterocromafines, un tipo de célula enteroendocrina.

#### **1.2.5 Ácidos grasos de cadena corta**

Los AGCC son metabolitos derivados de la microbiota y se producen principalmente por la fermentación de fibras dietéticas específicas que no son digeribles por el hospedador. El 95% de estos productos son el acetato, el propionato y el butirato. Estos metabolitos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y también pueden promover la maduración de la microglia, principales células de defensa del sistema nervioso central (15).

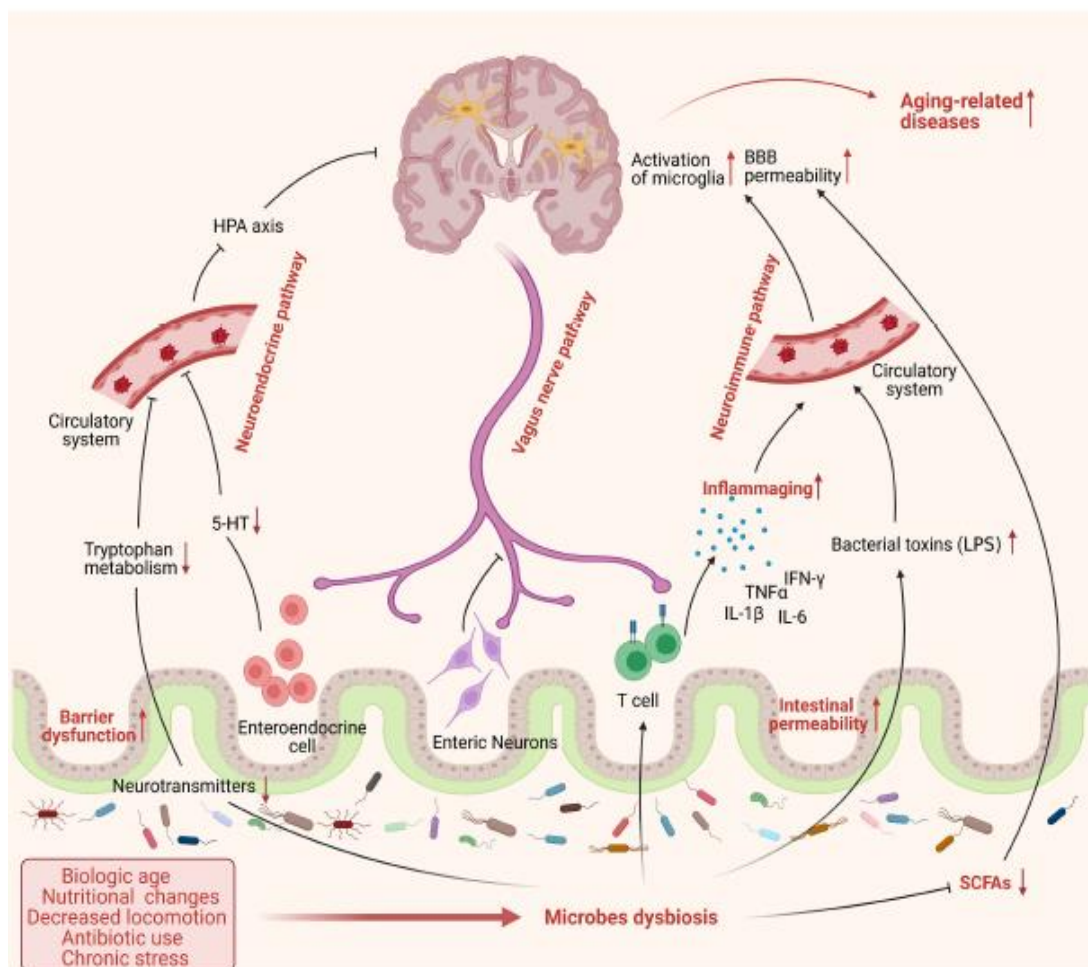


La disminución de los niveles de AGCC en muestras fecales se ha reportado en varios trastornos donde la fisiología cerebral y el comportamiento cambian, como la enfermedad de Parkinson (16, 17).

### **1.2.6 Patrones moleculares derivados de la microbiota**

Existen estructuras bacterianas o patrones moleculares que pueden activar las células inmunitarias del sistema inmunitario innato periférico y posteriormente inducen la liberación de numerosas citocinas proinflamatorias que pueden actuar sobre los receptores de los nervios aferentes o cruzar la barrera hematoencefálica entrando en el parénquima cerebral y eventualmente producir cambios en las funciones neurológicas del hospedador. Entre estas estructuras destaca el peptidoglicano de las bacterias grampositivas. El peptidoglicano es el principal componente de la pared bacteriana, es responsable de la estructura y forma a la pared y se encuentra en mayor cantidad en las bacterias grampositivas. Otra de estas estructuras es el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, también conocido como endotoxina. El lipopolisacárido es capaz de activar el sistema inmunitario del hospedador al constituir el antígeno superficial más importante de este tipo de bacterias (5).

Cuando se produce la disbiosis de la microbiota (**Figura 2**), la fisiología intestinal se ve afectada y conduce a una reducción de la motilidad intestinal, disfunción de la barrera intestinal y aumento de la permeabilidad de la misma. Esto produce una liberación de citoquinas proinflamatorias y toxinas bacterianas al torrente circulatorio, anomalías de la comunicación del sistema nervioso entérico y sistema nervioso central y la supresión de la producción y liberación de neurotransmisores al sistema circulatorio lo que provoca una cadena de eventos perjudiciales que pueden a su vez influir en la función cerebral (2). Dicha cadena de señalización hace que la microbiota adquiera un papel crucial en la patogenia y fisiopatología de una creciente lista de enfermedades, algunas clásicas que relacionan cerebro-intestino como la obesidad y también desórdenes neurológicos y psiquiátricos como depresión, la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson (18).



**Figura 2. Representación de la disbiosis de la microbiota.** La disbiosis, que da lugar a una disfunción de la barrera intestinal y a un aumento de la permeabilidad e inflamación de la misma, podría influir en la función cerebral a través de varias vías entre las que se encuentran: la liberación de citocinas proinflamatorias y de toxinas bacterianas al sistema circulatorio, la modulación nerviosa del nervio vago que conecta el sistema nervioso entérico con el central y la supresión de la producción y liberación de neurotransmisores al sistema circulatorio y posteriormente al cerebro. Todos estos factores provocan una cadena de eventos perjudiciales para el cerebro (2).

### 1.3 ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) comprende una creciente fuente de discapacidad y mortalidad entre los trastornos neurológicos que sufre el paciente. En el año 2016 la prevalencia mundial estimada de la EP fue de 0,3% de la población general, afectando

a aproximadamente al 1% de la población mayor de 60 años. La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/ año (19).

### **1.3.1 Factores de riesgo**

La mayoría de los casos son esporádicos, sin embargo, una historia familiar de EP es importante para desarrollarla, ya que existen genes como *SNCA* que se han asociado con la misma (20). Además, en los estudios epidemiológicos se ha identificado un gran número de factores ambientales como la exposición a pesticidas, niveles reducidos de vitamina D en la dieta y derivada de la luz solar, vivir en zonas rurales y realizar trabajo agrícola o padecer un exceso de peso corporal, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico (21). Curiosamente, también se ha visto que la mortalidad por EP aumenta en las personas con ocupaciones socioeconómicas más altas. Por último, se ha relacionado la depresión con el posterior desarrollo de la enfermedad (22).

### **1.3.2 Etiología y patogenia**

Si bien aún se desconoce la causa de la EP se han logrado avances notables en la comprensión de los posibles mecanismos subyacentes. La EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y la formación de los cuerpos de Lewy por el mal plegamiento de la proteína neuronal  $\alpha$ -sinucleína (23).

Los niveles de dopamina disminuyen debido a la descomposición de la sustancia negra, en particular las neuronas situadas en la parte compacta. Los cambios dopaminérgicos que forman parte de la vía nigroestriatal en la EP conducen a los síntomas motores característicos como la rigidez, la lentitud de movimientos o bradicinesia, el temblor y la inestabilidad postural (23).

Aunque los mecanismos precisos de la neurodegeneración en la EP aún no se comprenden, lo más probable es que involucren una cascada de eventos que incluyen la interacción entre factores genéticos y anomalías en el procesamiento de proteínas, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad, la inflamación, la regulación inmunitaria, los factores específicos de la glía, la falta de factores tróficos, entre otros mecanismos aún desconocidos.

Los cuerpos de Lewy, por su parte, constituyen el sello patológico de la EP y son inclusiones neuronales intracitoplasmáticas. Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que estos cuerpos de Lewy están formados principalmente por  $\alpha$ -sinucleína y ubiquitina (24). En pacientes con EP, los cuerpos de Lewy se observan en la sustancia negra, el núcleo basal de Meynert, el *locus coeruleus*, la corteza cerebral, los ganglios simpáticos, el núcleo vagal dorsal, el plexo mientérico de los intestinos e incluso en el plexo simpático cardíaco (24).

El desarrollo de los cuerpos de Lewy surge de una primera plantilla formada a partir de  $\alpha$ -sinucleína patológica. Esto desencadena un cambio de una estructura benigna a una estructura tóxica e insoluble que se agrega para formarlos. Estos depósitos anormales de proteína pueden diseminarse a lo largo de las partes del sistema nervioso mencionadas (25).

La hipótesis de la implicación de la  $\alpha$ -sinucleína en la EP queda demostrada en mutaciones genéticas como las encontradas en el gen *SNCA*, que dan como resultado el mal plegamiento de las proteínas y la subsiguiente formación de agregados insolubles (20). Por otro lado, en un estudio *in vitro* se demostró que las poblaciones de neuronas dopaminérgicas que expresaban  $\alpha$ -sinucleína conseguían propagar los agregados de esta proteína a las neuronas vecinas, a las que indujo a formar cuerpos de Lewy (27).

Curiosamente se ha visto que la anormal acumulación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína puede comenzar en el intestino y ascender al mesencéfalo desde la parte dorsal del núcleo del nervio vago (28). Esto puede apoyar el hecho de que la sintomatología como el estreñimiento, el movimiento ocular rápido o el trastorno del comportamiento del sueño son frecuentemente observados 20, 10 y 5 años antes del inicio de los síntomas motores de la EP (29). Además, las biopsias de colon muestran una acumulación anormal de fibrillas de  $\alpha$ -sinucleína en la submucosa del sistema nervioso entérico (18).

De esta forma, la microbiota gastrointestinal podría jugar un papel importante en el desarrollo de la EP ya que la disbiosis intestinal se asocia con la inflamación, el aumento del estrés oxidativo, la degeneración celular y la alteración de la barrera hematoencefálica (28). La microbiota se involucraría en la agregación y posterior

acumulación de la  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso entérico (18, 30), además de propiciar un deterioro de la barrera mucosa y aumento de la permeabilidad intestinal, que a su vez afecta al sistema inmunitario, al sistema nervioso entérico y al sistema nervioso central (31).

En base a lo mencionado, en los últimos años se ha prestado especial atención a la investigación del papel de la microbiota en la EP, con evidencia creciente que demuestra diferencias en su composición entre los pacientes con EP y los pacientes controles sanos.

### **1.3.3 Clínica**

Teniendo en cuenta lo anterior, a pesar de que la EP se ha considerado tradicionalmente un trastorno del sistema motor, ahora se reconoce que es una afección compleja con diversas características clínicas que incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas y otras no motoras, además de las motoras (32). Estas características incluyen disfunción cognitiva y demencia, psicosis y alucinaciones, trastornos del estado de ánimo que incluyen depresión, ansiedad y apatía o abulia, trastornos del sueño, fatiga, disfunción autonómica, disfunción olfativa, disfunción gastrointestinal, dolor y alteraciones sensoriales y hallazgos dermatológicos.

Las características cardinales de la EP son temblor, bradicinesia y rigidez. Una cuarta característica es la inestabilidad postural, aunque generalmente no ocurre hasta mucho más tarde en el curso de la enfermedad.

### **1.3.4 Diagnóstico**

Para realizar el diagnóstico de la EP se emplea la historia clínica y neurológica del paciente. Como mínimo, debe haber bradicinesia, más temblor o rigidez. Una respuesta inequívoca y beneficiosa a la terapia dopaminérgica es una importante característica de apoyo del diagnóstico, mientras que la ausencia de respuesta descarta el diagnóstico de EP (33). No existen pruebas fisiológicas, radiológicas o de sangre para confirmar el diagnóstico clínico de EP. A pesar de ello, la resonancia magnética puede ser útil para descartar lesiones estructurales y la obtención de imágenes del

transportador de dopamina estriatal (DaTscan) pueden ser útiles para pacientes ocasionales en los que el diagnóstico clínico no está claro (34).

Además, será importante realizar un diagnóstico diferencial de la EP. El temblor esencial se puede confundir a veces con EP y el parkinsonismo puede ser una característica prominente de otros trastornos neurodegenerativos entre los que el más común es la demencia por la aparición de cuerpos de Lewy. Por otro lado, los síndromes parkinsonianos atípicos, como la atrofia multisistémica, son menos comunes (33).

### **1.3.5 Tratamiento**

En cuanto al tratamiento de la enfermedad la decisión de iniciar una terapia médica en pacientes con EP está influenciada por el grado en que los síntomas interfieren con la función o deterioran la calidad de vida y las preferencias del paciente con respecto al uso de medicamentos. Los fármacos existentes se consideran tratamientos sintomáticos y ninguno se ha establecido firmemente como modificador de la enfermedad o neuroprotector (35).

El fármaco antiparkinsoniano por excelencia es la levodopa, cuyo mecanismo de acción consiste en atravesar la barrera hematoencefálica y transformarse en dopamina en las neuronas, supliendo el déficit de la misma. Además, los principales fármacos o clases de fármacos que tienen actividad antiparkinsoniana sintomática son los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (MAO B) (por ejemplo: rasagilina), la amantadina, los agonistas de la dopamina (por ejemplo: bromocriptina) y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Su objetivo principal es estimular o mejorar el efecto de la dopamina en el receptor.

Los fármacos difieren con respecto a la potencia, la frecuencia de dosificación y los efectos secundarios (35). Los inhibidores de la MAO B y los inhibidores de la COMT evitan la degradación de la dopamina; la levodopa y la amantadina potencia las respuestas dopaminérgicas promoviendo la liberación de la dopamina de sus lugares de almacenamiento e impidiendo su recaptación; y los agonistas dopaminérgicos estimulan los receptores de dopamina (35). Gracias a que estos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción, se pueden usar en monoterapia y en terapia

combinada, permitiendo usar una dosis efectiva más baja de cada medicamento y ayudar a reducir los efectos secundarios dopaminérgicos. Esto también resulta de utilidad en el momento en el que la levodopa deja de ser efectiva.

La elección de qué farmacoterapia usar inicialmente es individualizada. Los factores más importantes relacionados con el paciente son la edad, que tiene implicaciones importantes para la tolerabilidad de ciertas clases de fármacos, y la gravedad de los síntomas, que influye en la probabilidad de beneficio sintomático.

Además de la farmacoterapia, en pacientes refractarios, también se pueden emplear otras terapias como la estimulación cerebral profunda o la infusión continua de levodopa través de un tubo de gastroyeyunostomía percutánea (35).

## **2. OBJETIVOS**

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo principal revisar la información bibliográfica disponible sobre la implicación de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro con la enfermedad neurológica de Parkinson. Para alcanzar este objetivo principal se han considerado los siguientes objetivos secundarios:

1. Analizar las vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro y su relación con la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.
2. Relacionar la microbiota y los síntomas específicos de la enfermedad de Parkinson
3. Evaluar la capacidad de los fármacos anti-parkinsonianos para modificar la microbiota intestinal y su relación con la enfermedad.
4. Evaluar la capacidad de influencia en la microbiota intestinal a través de la nutrición y sus beneficios en los pacientes con enfermedad de Parkinson
5. Describir los métodos terapéuticos basados en la microbiota intestinal para tratar la enfermedad de Parkinson.



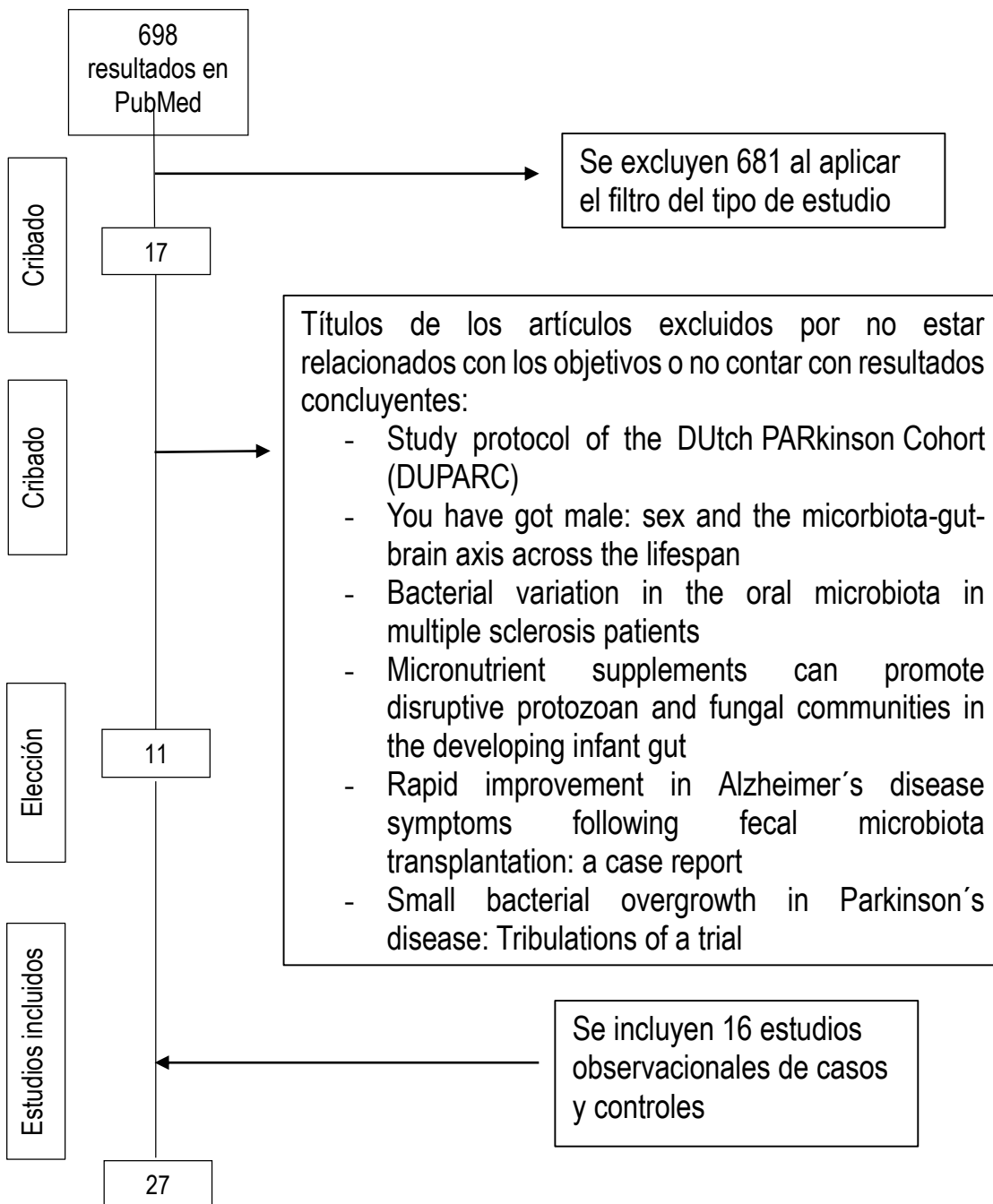
### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

La presente revisión sistemática se realizó utilizando el motor de búsqueda PubMed que se basa en la base de datos MEDLINE perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>].

La búsqueda de los trabajos científicos se llevó a cabo siguiendo la metodología PRISMA. Los trabajos científicos fueron elegidos teniendo en cuenta varios criterios de selección. En un principio se realizó una búsqueda el 19 de noviembre de 2021 empleando las siguientes palabras clave o descriptores «Parkinson AND microbiota» y «Parkinson AND microbiome». Además, se restringió a los artículos publicados en los últimos 10 años, en los idiomas inglés y castellano.

Sobre los 698 trabajos científicos encontrados se aplicaron nuevos criterios de selección: i) estudios clínicos, ii) reportes de casos, iii) estudios multicéntricos y iv) estudios comparativos.

Se encontraron un total de 17 estudios, de los cuales seis fueron excluidos por no estar relacionados con los objetivos de la presente revisión o por no contar con resultados concluyentes. Además, se seleccionaron manualmente 16 estudios observacionales de trabajos bibliográficos sobre casos y controles que eran de interés para abordar la presente revisión. La bibliografía adicional que aparece en este Trabajo de Fin de Grado, principalmente en los apartados Introducción y Discusión, se obtuvo de artículos seleccionados puntualmente para referenciar algún dato y de citas bibliográficas de interés encontradas entre los artículos seleccionados.



## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Los microorganismos que forman parte de la microbiota habitual del ser humano desempeñan un papel importante en la regulación inmunitaria y en la función del sistema nervioso central. En concreto, en esta interacción están implicados mediadores derivados de los microorganismos como pueden ser los péptidos intestinales, las citocinas o los AGCC. Además, se ha demostrado que esta microbiota interviene de manera crucial en la maduración y la actividad de la microglia y la presencia de ciertas especies microbianas ha sido considerada contribuyente de la neurodegeneración (18, 30).

En la bibliografía se describe la relación de la presencia de ciertas moléculas con la enfermedad EP. Es el caso, entre otros, de las citocinas proinflamatorias y marcadores gliales correlacionados con la progresión de la enfermedad encontradas en las biopsias de colon de pacientes con EP (18). Hay evidencia de que la  $\alpha$ -sinucleína, proteína característica de la patogenia de la enfermedad, contribuye a la neuroinflamación al potenciar la activación de la microglía cuando se da un plegamiento incorrecto de la misma, hecho que no solo ocurre a nivel cerebral, sino que también puede ocurrir en el intestino en función de varios factores entre los que se encuentra el microambiente de la microbiota (18, 30).

Existe una gran variedad de resultados que apoyan la hipótesis de la conexión entre el eje microbiota-intestino-cerebro y la EP. La mayoría de estos trabajos científicos son estudios de casos y controles en los que se evalúa la diversidad microbiana, concretamente las especies bacterianas que aumentan o disminuyen en las personas con EP en comparación con los controles de personas sanas. Muchos de estos estudios también comprueban la influencia de la microbiota en la sintomatología de la enfermedad y analizan cómo la dieta, la medicación y ciertas terapias actúan en la composición microbiana e indirectamente en la enfermedad.

### **4.1 EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Las moléculas AGCC, como ya se ha mencionado en la introducción, son uno de los productos bacterianos por excelencia producidos tras la fermentación de carbohidratos

complejos procedentes de una dieta rica en fibra alimentaria. Se ha descrito que todas las bacterias que los producen están en una concentración reducida en pacientes con EP, estas bacterias se encuentran dentro de diferentes familias como las familias *Prevotellaceae* y *Lachnospiraceae* y diferentes géneros como *Akkermansia*, *Blautia*, *Roseburia* y *Faecalibacterium* (36, 37, 38, 39).

Los AGCC tienen múltiples funciones entre las que se encuentra la actividad antiinflamatoria mediante la regulación del sistema inmunitario del ser humano. Los AGCC regulan a la baja la producción de citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y la promoción de la diferenciación de linfocitos T reguladores que están presentes en el colon (40, 15). Estos ácidos grasos también actúan en la señalización microglial del sistema nervioso central (15). Por otro lado, regulan la motilidad intestinal actuando sobre el sistema nervioso entérico reduciendo el pH luminal, mejorando el peristaltismo del colón y acortando el tiempo de tránsito intestinal completo (41). Por último, también son importantes en la reparación del revestimiento de la mucosa intestinal (15). Por lo tanto, la reducción de los niveles de AGCC podría contribuir a la dismotilidad gastrointestinal en la EP al comprometer la barrera mucosa epitelial, provocando que el sistema nervioso entérico sea más susceptible a patógenos intraluminales y que aumente la permeabilidad de dicha mucosa. Estos hallazgos justificarían uno de los síntomas no motores más comunes en la EP como es el estreñimiento. Además, la reducción de los niveles de AGCC se han relacionado con la pérdida del efecto neuroprotector que proporcionan y con ello, la aceleración del curso de la enfermedad al perder la actividad antiinflamatoria.

Concretamente, en tres estudios se comprobaron los efectos en los niveles de AGCC encontrándose en dos de ellos que los niveles de AGCC estaban significativamente disminuidos entre las personas con EP (16, 17). Sin embargo, en el tercer estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados (42).

En los trabajos bibliográficos revisados se estudia la abundancia relativa de las bacterias como parte de la microbiota implicada en la EP (**Tabla 1**). A pesar de que se describen cambios en la microbiota, muchos de los estudios no describen los mismos aumentos y disminuciones de las familias bacterianas o el mismo grado de significación.

Por un lado, se encuentran niveles de abundancia significativamente mayores de las familias *Bifidobacteriaceae* (45,47, 48), *Ruminococcaceae* (16, 46, 47, 42, 52), *Verrucomicrobiaceae* (16, 45, 47) y *Christensenellaceae* (47) en pacientes con EP en comparación con los pacientes sanos control (43).

- *Bifidobacteriaceae*: esta familia es considerada probiótica y participa en varios procesos fisiológicos entre los que se incluyen la inhibición del crecimiento excesivo de bacterias intestinales, la mejora del entorno ecológico intestinal y la regulación del sistema inmunitario. En un estudio realizado con modelos de ratón con EP se describió que la administración a largo plazo de estas bacterias como probiótico tuvo efectos neuroprotectores sobre las neuronas de dopamina en la sustancia negra y atenuación de los síntomas motores de la enfermedad (53). Es posible que el aumento de esta familia de bacterias, al ser beneficiosa, provoque una regulación compensatoria para reconstruir la homeostasis intestinal de los pacientes con esta enfermedad.
- *Ruminococcaceae*: esta familia facilita la fermentación de carbohidratos tales como celulosa, pectina y almidón produciendo AGCC (36). Se ha visto que el número de estas bacterias aumenta a los 10 años de duración de la enfermedad (43), por lo que es posible que, de la misma manera que la anterior, su aumento sea compensatorio.
- *Verrucomicrobiaceae*: esta familia se vio aumentada como consecuencia de la enfermedad, sobre todo a partir del décimo año de enfermedad. Concretamente la especie *Akkermansia muciniphila* perteneciente a esta familia se ha visto aumentada en varios estudios (16, 17). Esta bacteria puede degradar la mucina colónica que se encarga de revertir los cambios intestinales patológicos que son inducidos por una dieta con alto contenido en grasas. La mucina restaura la capa de moco gastrointestinal y el epitelio subyacente, pudiendo así mejorar la función de barrera intestinal (56). Por lo tanto, el aumento de esta bacteria, al aumentar la degradación de la mucina, aumenta la susceptibilidad patógena aumentando la permeabilidad intestinal, lo que da lugar a una agregación anómala de la  $\alpha$ -sinucleína (37).

- *Christensenellaceae*: la abundancia de esta familia de bacterias está inversamente relacionada con el índice de masa corporal del hospedador y la masa de grasa visceral, por lo que parece influir en la absorción y metabolismo de los lípidos (57). Los pacientes con EP tienen más probabilidades de tener un índice de masa corporal bajo y sufren una pérdida de peso corporal progresiva.

Por otro lado, se encuentran niveles de abundancia significativamente más bajos de las familias *Prevotellaceae* (16, 17, 48, 51), *Faecalibacterium* (17, 47) y *Lachnospiraceae* (46, 47, 48) en pacientes con EP en comparación con los controles sanos.

- *Prevotellaceae*: se trata de una familia comensal del colon que participa en la síntesis de mucina de la capa de mucosa intestinal, contribuyendo a la función de barrera e inmunitaria a través de la producción de AGCC tras la fermentación de fibra (38). La permeabilidad de la mucosa puede conducir a la exposición local y sistémica de endotoxinas bacterianas, que se ha sugerido como un desencadenante ambiental de la EP y puede conducir a la expresión y mal plegamiento de  $\alpha$ -sinucleína (37).

Como se ha mencionado anteriormente, en la EP se da una falta de butirato (16,17), lo que se asocia con la interrupción de la barrera intestinal, permeabilizándola y potenciando la inflamación, impidiendo la correcta función de la misma (37, 38, 59).

Además, el hecho de que, en varias enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, se reducen los niveles de bacterias del género *Prevotella*, podría explicar una producción reducida de AGCC, y esta disminución, a su vez, favorecer el estado inflamatorio que se asocia a la EP (15). La disminución de estas bacterias se ha relacionado también con el autismo, apoyando la relevancia de las mismas en los trastornos del sistema nervioso central (60). Por ello, y aunque en la EP es poco probable que exista gran abundancia de bacterias de la familia *Prevotellaceae*, estos bajos niveles no son característicos de la misma ya que ocurre lo mismo en otras enfermedades.

- *Faecalibacterium*: los géneros de bacterias *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Rumicoccus* pertenecientes a esta familia fermentan el almidón y la celulosa en

el colon y en consecuencia producen AGCC (58). Los bajos niveles de bacterias de esta familia en pacientes con EP tienen como consecuencia una baja concentración de AGCC.

- *Lachnospiraceae*: las bacterias pertenecientes a esta familia se caracterizan por ser productoras de AGCC por lo que su menor abundancia en los pacientes produce mayor inflamación de la mucosa (39). Este hecho es importante en relación a los síntomas de la enfermedad como se verá a continuación.

Además de este aumento y disminución de las familias citadas, se ha visto que existe un aumento de la abundancia de bacterias del género *Actinobacteria* en pacientes con EP (1,42% vs. 0,22%,  $p < 0,001$ ), así como una reducción de bacterias del género *Bacteroidetes* (55,27 % vs. 63,26 %,  $p = 0,045$ ) (44).

La familia *Lactobacillaceae* también se vio disminuida en algunos estudios, pero no en otros. Estas bacterias modulan la actividad neuronal del sistema nervioso entérico y su secreción de  $\alpha$ -sinucleína, así como la química del cerebro a través de las aferencias vagales (62). La disminución de bacterias de la familia *Prevotellaceae* y el aumento de *Lactobacillaceae* han sido asociados con la disminución de la hormona intestinal grelina (63). Esta hormona regula la función de la dopamina nigroestriatal y puede restringir la neurodegeneración en la EP (64).

**Tabla 1. Diferencias entre la microbiota intestinal de pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con pacientes controles sanos.**

MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	
Familias que aumentan	Familias que disminuyen
<i>Bifidobacteriaceae</i> <i>Ruminococcaceae</i> <i>Verrucomicrobiaceae</i> <i>Christensenellaceae</i> <i>Actinobacteria</i>	<i>Prevotellaceae</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Lachnospiraceae</i> <i>Bacteroidetes</i>

Varios autores apoyan la hipótesis de que es probable que sea la disbiosis bacteriana la que esté ligada a la patogénesis de la enfermedad y no a cepas aberrantes individuales. Como resultado de esta disbiosis, la  $\alpha$ -sinucleína aumenta en el intestino, las bacterias antiinflamatorias se encuentran en número reducido y las bacterias proinflamatorias están en mayor cantidad (16, 46, 59).

Cabe mencionar que una especie bacteriana que suele producir daños a nivel gastrointestinal es *Helicobacter pylori*, por lo que su presencia cabría suponer que podría tener relación con el eje microbiota-intestino-cerebro y consecuentemente relacionarse con la patogenia de esta enfermedad. Para estudiar su importancia, el trabajo de Tan AH *et al.* (2020) analizó en pacientes con EP que daban positivo en la prueba de urea, es decir, que eran portadores de esta bacteria, los síntomas motores, no motores y de calidad de vida en las semanas 6,12, 24 y 52 del estudio. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, a uno se le suministró un tratamiento para eliminar la bacteria y al otro un placebo. En los resultados se mostró que la erradicación de *Helicobacter pylori* no mejoró la clínica de la enfermedad ya que no hubo una mejora significativa en ningún síntoma (65). Por lo tanto, no estaría justificada su eliminación en los pacientes con EP.

Debido a que la composición de la microbiota puede cambiar debido a varios agentes, varios estudios valoraron ciertos factores de confusión en los resultados para comprobar el efecto específico que tienen en la enfermedad y discernir los cambios característicos de la patogenia de la EP. Concretamente Hill-Burns EM *et al.* (2013) estudiaron 20 factores potenciales, entre los que la edad, el sexo, la región geográfica y la dieta basada en verduras y frutas tuvieron una influencia significativa en la microbiota de los pacientes con EP (43). Cabe destacar, que las variables con mayores efectos fueron el estreñimiento y el índice de masa corporal de los pacientes.

Por tanto, para controlar dichos factores de confusión, otros estudios, como el de Hopfner F *et al.* (2017) evaluaron las diferencias en los pacientes emparejándolos con controles que compartían el mismo entorno directo y dieta, y se encontró que aun así existían diferencias significativas independientes (45).

Para eliminar a su vez el factor de confusión que podría tener la medicación en la EP, Bedarf JR *et al.* (2017) evaluaron la microbiota en pacientes con EP que no habían



consumido ningún fármaco, objetivándose cambios independientes en el fenotipo de la microbiota y el metabolismo (51). Por lo tanto, como se puede observar, a pesar de la influencia de todos estos factores, la microbiota sigue siendo significativamente diferente.

Otro de los marcadores a evaluar en el estudio de la microbiota intestinal, son los marcadores funcionales que afectan a la actividad metabólica. Hill-Burns EM *et al.* (2017) valoraron la predicción funcional de la microbiota en pacientes con EP recién diagnosticada en comparación con los controles sanos y su estudio reveló que existen 26 rutas metabólicas alteradas de las 329 estudiadas. Estas rutas estaban involucradas en la biodegradación y en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, cofactores, vitaminas y metabolismo de xenobioticos (43). Asimismo, también se encontraron diferencias en el metabolismo que implica el  $\beta$ -glucoronato y el triptófano (51).

El estudio de Hertel J *et al.* (2019) analizó los biomarcadores de las rutas de neurodegeneración que eran producidos por las bacterias presentes en la microbiota de 30 pacientes con EP sin tratamiento previo y se compararon con los de 30 pacientes control. El estudio reveló patrones específicos de EP en el metabolismo del azufre. Concretamente se encontraron dos especies bacterianas involucradas, *Akkermansia muciniphila* y *Bilophila wadsworthia*. Además, se vio una alteración en la vía de transulfuración en la que se bloquea la producción de sulfuro de hidrógeno. Como parte de esta ruta, la capacidad de generar sulfuro de hidrogeno a partir de cisteína es una característica importante de la actividad de la cistationina- $\gamma$ -liasa, que en este estudio se vio disminuida (66). Si bien el sulfuro de hidrógeno es un compuesto potencialmente inflamatorio en el tracto gastrointestinal, se ha demostrado que tiene capacidad neuroprotectora en la patología de la EP (48). Por lo tanto, al verse reducida esta actividad, se promueve la progresión de la enfermedad.

En el estudio de la microbiota también se ha analizado la asociación de ciertos genes con la posible modificación de la microbiota y su posible asociación con la EP. En un estudio se analizaron los genes que codificaban para las proteínas de reconocimiento de peptidoglicano bacteriano (PGRPs, *Peptidoglycan recognition proteins*), las cuales mantienen una microbiota intestinal saludable al regular la respuesta inmunitaria frente a las bacterias comensales y dañinas. Los participantes fueron genotipados para 30

polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en los cuatro genes *PGLYRP* (*Peptidoglycan Recognition Protein 1*). En el análisis se vio que, de los polimorfismos nombrados, los polimorfismos 3/7 PGLYRP2 SNPs, 1/5 PGLYRP3 SNPs, y 6/9 PGLYRP4 SNPs se asociaron significativamente con riesgo de EP. El genotipo con una sintomatología de la enfermedad más fuerte fue el polimorfismo PGLYRP4 SNP rs10888557 (26).

Además, se ha visto que la expresión del gen *PGLYRP* alterada podría ser un factor causante de la EP. En un estudio realizado con modelos animales carentes del gen *PGLYRP* se observó que, en relación con los controles, los ratones con EP manifestaban un crecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado con un aumento de la permeabilidad intestinal, un daño oxidativo y una mayor expresión colónica de interferón gamma, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1B (37,42).

Apoyando aún más la plausibilidad del papel causal del peptidoglicano, el lipopolisacárido que se libera de las membranas de las células bacterianas gramnegativas cuando se lisan, al ser al igual que el primero un patrón molecular derivado de la microbiota con capacidad de influir en el cerebro a través de la modulación de la respuesta inmunitaria produce también un modelo animal de parkinsonismo (61). Además, se ha visto que la inyección peritoneal de lipopolisacárido en los modelos animales activa la microglia y provoca una pérdida progresiva específica de neuronas dopaminérgicas nigrales (55). De la misma forma que se ha visto con el lipopolisacárido, las proteínas PGRP también influyen en la respuesta inmunitaria del hospedador contra las bacterias intestinales y en la composición de la microbiota, por ello, estas proteínas también podrían desempeñar un papel en la causa y la patogenia de la EP.

En otro estudio se investigó la asociación entre la composición bacteriana de los pacientes con EP y las variantes genéticas del receptor TAS2R38 (68). Este receptor se asocia con el sabor amargo y está localizado en la cavidad oral y en los tejidos extra-orales como el tejido gastrointestinal. En este estudio y partiendo de la base de que uno de los síntomas no motores de la EP es la disfunción del gusto que aparece en las primeras etapas de la enfermedad, se detectaron tres SNP en el receptor TAS2R38 que dan lugar a dos haplotipos comunes, siendo un haplotipo la variante catadora

dominante (PAV) con alta afinidad por la molécula amarga detectada por el receptor, y el otro haplotipo el recesivo no catador (AVI) (68). Los resultados confirman que la mayoría de los pacientes con EP tienen una sensibilidad del gusto reducida y son portadores de, al menos, un haplotipo no funcional AVI, concretamente en el estudio se detectó que un 61,54% de los pacientes eran portadores heterocigotos y un 25,64% homocigotos de este haplotipo AVI. Además, se evaluó la diversidad bacteriana asociada a cada haplotipo y se averiguó que en la comparación de los pacientes homocigotos para el gen recesivo y los homocigotos para el gen dominante aparecían las diferencias más marcadas (valores de  $p$  desde  $<0,04$  a  $>0,0001$ ). Se detectaron concentraciones más bajas de las familias *Clostridiaceae* y *Heliobacteriaceae* (filo *Firmicutes*) en pacientes homocigotos recesivos en comparación con homocigotos dominantes (68).

## **4.2 RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA Y LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Se estudiaron los taxones microbianos que actúan como moduladores potenciales de la gravedad de la EP y se relacionaron con el fenotipo clínico de la enfermedad. A continuación, se describe la información recogida en función de los síntomas motores, de la capacidad cognitiva y de la duración de la enfermedad.

### **4.2.1 Síntomas motores**

En cuanto a los síntomas motores, Scheperjans F *et al.* (2015) encontraron que la mayor abundancia de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* se asoció con una mayor gravedad de la inestabilidad postural y la dificultad de la marcha, relacionando esta bacteria con el fenotipo motor (16). Unger MM *et al.* (2016), por su parte, también observaron un aumento de la abundancia de esta familia en pacientes con EP en comparación con los pacientes controles sanos ( $p<0,01$ ), e incluso se estudió si existía diferencia entre pacientes con fenotipos motores como temblor dominante, hipocinético-rígido o mixto. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre grupos ( $p=0,5067$ ) (45). Esto concuerda con otro estudio en el que tampoco encontraron diferencias significativas entre la composición bacteriana y pacientes con diferentes fenotipos motores de la EP (46). Sin embargo, sí que se consiguieron asociar

taxones bacterianos específicos con diferentes fenotipos motores. Por ejemplo; el género bacteriano *Leptotrichia* (filo *Fusobacteria*) estaba significativamente aumentado en pacientes con temblor ( $p=0,022$ ) y el género *Roseburia* (familia *Lachnospiraceae*) lo estaba en pacientes sin temblor ( $p=0,028$ ) (46).

Las concentraciones de bacterias pertenecientes a las familias *Lactobacillaceae* y *Chistensenellaceae* también se encontraron aumentadas en pacientes con EP que presentaban peores características intelectuales y motoras (47).

#### **4.2.2 Capacidad cognitiva**

En cuanto a la capacidad cognitiva de los pacientes con EP, y teniendo en cuenta los síntomas no motores, Jones JD *et al.* (2020) estudiaron la posible predictibilidad de los síntomas gastrointestinales en el deterioro cognitivo en pacientes con EP *de novo*. En este trabajo se estudiaron 423 pacientes recién diagnosticados de EP y se les realizó un seguimiento durante cinco años para clasificarles en pacientes cognitivamente intactos, con deterioro cognitivo medio y con demencia (69). Se vio que los síntomas gastrointestinales más severos fueron predictivos de una trayectoria de desempeño menos favorable en las pruebas de fluidez verbal, visoespaciales, de aprendizaje y de memoria. Se comprobó que, a mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales, mayor deterioro cognitivo medio y demencia. Además, el rendimiento cognitivo se asoció únicamente con síntomas gastrointestinales y no se relacionó con síntomas autonómicos no gastrointestinales (69).

Un estudio reciente de pacientes con EP recién diagnosticados mostró que los síntomas gastrointestinales están asociados con la disponibilidad de dopamina estriatal (70). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la interrupción del sistema gastrointestinal conduzca a la interrupción de sistemas frontal-estriados importantes para el funcionamiento cognitivo (59). De esta forma, los síntomas gastrointestinales podrían servir como mejor predicción del pronóstico de pacientes con EP.

Otros estudios apoyan la importancia de encontrar diferencias significativas en los índices de diversidad bacteriana, particularmente a nivel del género bacteriano, entre los grupos de pacientes con deterioro cognitivo medio, con demencia y los pacientes control (42). En este sentido, las principales diferencias que se encontraron entre estos

pacientes se asociaron con los géneros bacterianos *Alistipes*, *Barnesiella*, *Butyricimonas* y *Odoribacter* ( $p < 0,05$ ), apareciendo en mayor concentración en pacientes con deterioro cognitivo medio y con demencia. Además, la abundancia de los géneros *Blautia* y *Ruminococcus* fue mayor en el grupo de pacientes con demencia en comparación con el grupo de deterioro cognitivo medio ( $p < 0,05$ ) (42). Sin embargo, al ser estos dos géneros bacterianos productores de AGCC (58), estos géneros podrían estar ejerciendo el papel de revertir la enfermedad y actuar como mecanismo compensatorio en estos pacientes con demencia.

#### 4.2.3 Duración de la enfermedad

Se ha investigado si existen indicadores bacterianos en función de los síntomas y de la duración de la EP. Por una parte, la sintomatología se correlacionó positivamente, es decir, que la gravedad de los síntomas era peor con la mayor presencia de los géneros bacterianos *Enterococcus* ( $p = 0,039$ ), *Proteus* ( $p = 0,005$ ) *Escherichia* y *Shigella* ( $p = 0,018$ ) (44). Además, se asoció negativamente, es decir, que, a mayor gravedad, menor presencia de los géneros *Blautia* ( $p = 0,002$ ), *Faecalibacterium* ( $p = 0,028$ ), *Ruminococcus* ( $p = 0,001$ ), *Haemophilus* ( $p = 0,004$ ) y *Odoribacter* ( $p = 0,011$ ). Por otra parte, en cuanto a la duración de la EP, se observaron varios géneros que aumentaron, y otros que disminuyeron a medida que avanzaban los años de enfermedad. Por lo tanto, se observó una correlación positiva con los géneros *Proteus* ( $p = 0,003$ ), *Enterococcus* ( $p < 0,001$ ), *Escherichia-Shigella* ( $p = 0,001$ ), *Megasphaera* ( $p = 0,012$ ), y negativa con los géneros *Blautia* ( $p = 0,013$ ), *Esporobacter* ( $p = 0,013$ ), *Haemophilus* ( $p = 0,003$ ) y *Ruminococcus* ( $p < 0,001$ ). La diferencia significativa encontrada sobre este último género bacteriano no concuerda con el resultado descrito en otro estudio (46).

Se ha descrito una asociación positiva entre la puntuación de la sintomatología de la enfermedad y la abundancia de bacterias patógenas como *Enterococcus*, *Escherichia* y *Shigella*. Es decir, que, en pacientes con una sintomatología más grave se encuentra una mayor abundancia de estas bacterias ya que potencialmente reducen la producción de AGCC y producen endotoxinas y neurotoxinas. Además, se observó una correlación negativa con la presencia de bacterias degradadoras de celulosa y productoras de AGCC como son las bacterias de los géneros *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* (58).

Al aumentar la concentración de las bacterias patógenas y disminuir las bacterias beneficiosas, se produce, como se ha mencionado anteriormente, la disbiosis intestinal y consecuentemente se favorece la patogenia de la enfermedad, dando lugar a un empeoramiento de los síntomas (37).

Curiosamente, se encontró un aumento del género *Megasphaera* (filo *Firmicutes*), concretamente un aumento del 0,04% en el grupo control, un 2,52% en el grupo con EP leve y un 5,5% en el grupo con EP grave ( $p=0,003$ ) (44).

Además, se informó de un aumento significativo de la abundancia de bacterias de las familias *Rikenellaceae* y *Deferribacteraceae* en los pacientes que padecían EP durante más de cinco años (46) y también se observó un aumento de la familia *Lactobacillaceae* y una disminución de la familia *Lachnospiraceae* y el género *Akkermansia* en pacientes con menos de 10 y más de 5 años de enfermedad (47). Por el contrario, en otro estudio no se encontraron estas diferencias (48). Por ello, es posible que se requiera de un seguimiento mayor de los pacientes para obtener más evidencias y poder relacionar con mayor precisión los taxones bacterianos con la progresión de la EP.

### **4.3 RELACIÓN ENTRE LA MEDICACIÓN ANTI-PARKINSONIANA Y LA MICROBIOTA**

Existe una creciente evidencia de los profundos efectos colaterales que los fármacos pueden tener sobre la composición de la microbiota.

Se observó que los fármacos inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa y los anticolinérgicos presentaban efectos adversos significativos sobre la microbiota intestinal (43, 48), aunque hay autores que no detectan dicho efecto (17). Los fármacos carbidopa y levodopa no mostraron efectos adversos significativos, pero se quedaron en el límite (43).

El uso de fármacos inhibidores del enzima catecol-O-metiltransferasa parecen influir en varios taxones bacterianos: filo *Firmicutes*, familias *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Porphyromonadaceae* y *Ruminococcaceae*, géneros *Actinobacteria* (familia *Bifidobacteriaceae*), y *Proteobacteria* (familia *Enterobacteriae*) (71, 46). Es

posible que este medicamento, al tener efectos secundarios gastrointestinales, pueda producir la disbiosis de la microbiota (70).

Bedarf JR *et al.* (2017), por su parte, observaron que la ingesta de fármacos como los inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAOs), la amantadina y los agonistas de la dopamina en pacientes con EP que no habían consumido levodopa no influyeron en la abundancia de bacterias o en las funciones microbianas. Además, en el estudio de Li W *et al.* (2017) se valoraron los indicadores bacterianos en función de la etapa de la enfermedad y se seleccionaron, al igual que Bedarf JR *et al.* (2017), pacientes con EP sin tratar. Se demostró que se mantuvieron diferencias para los géneros *Faecalibacterium* ( $p=0,038$ ) y *Megasphaera* ( $p=0,004$ ), lo que sugiere que, aunque la medicación probablemente estaba teniendo un efecto, el estadio de la enfermedad seguía teniendo un impacto significativo en la microbiota intestinal de los pacientes con EP.

Por último, uno de los estudios en el que se valoró la influencia de la dieta ovolactovegetariana y la limpieza intestinal en los pacientes con EP, encontró que la dosis requerida del fármaco levodopa disminuyó 36 mg/día de media (72). Por lo tanto, aunque los datos no siempre prueban la causalidad entre medicación y microbiota, las correlaciones identificadas son plausibles y avalan la necesidad de futuros estudios que se centren en la interacción de ambos factores de cara a entender y potenciar la capacidad de actuación sobre el tratamiento de la EP.

#### **4.4 INFLUENCIA DE LA DIETA Y LA NUTRICIÓN EN LA MICROBIOTA Y CONSECUENTEMENTE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Como se ha mencionado anteriormente, algunos estudios demuestran que la dieta puede resultar un factor de confusión a la hora de valorar la microbiota intestinal en los pacientes con EP (47) y otros han evidenciado que aun así, las diferencias son significativas entre pacientes con EP y pacientes control (45, 48). Sin embargo, sería interesante averiguar el poder que confiere a los pacientes alimentarse de una forma determinada de cara a favorecer el desarrollo de una microbiota beneficiosa para una mejor evolución de la enfermedad.

Una dieta vegetariana, al contener carbohidratos no digeribles que actúan como prebióticos, parece ser beneficiosa para la salud humana al promover el desarrollo de una microbiota más diversa y beneficiosa, además de reducir la inflamación a nivel intestinal (73).

En la revisión bibliográfica realizada en este Trabajo Fin de Grado se ha encontrado que la ingesta de fibra tiene efecto sobre las familias de bacterias *Lactobacilaceae* y *Prevotellaceae* y la fórmula láctea sobre el filo *Firmicutes* y las familias *Christensenellaceae* y *Lachnospiraceae* (47). En cambio, también hay estudios en los que no se hallaron diferencias significativas del efecto de la fibra dietética en la diversidad bacteriana (48).

En un estudio reciente se evaluó la influencia de la intervención dietética en 54 pacientes con EP idiopática y 32 pacientes control (72). Todos los pacientes se sometieron a un régimen ovolactovegetariano con o sin limpieza intestinal adicional. Se recogieron muestras de heces antes y después de 14 días y se comprobó que no existía una diferencia significativa en cuanto a la composición de la microbiota. Sin embargo, sí que se observó que la sintomatología de la EP disminuyó significativamente después de la terapia conjunta, régimen ovolactovegetariano y limpieza intestinal ( $p=0,0004$ ). Además, un análisis de subgrupos por separado también mostró una disminución significativa en el grupo de la dieta vegetariana ( $p=0,033$ ) y el grupo con limpieza intestinal ( $p=0,005$ ). Por último, observaron una asociación significativa entre el índice de Shannon, empleado para medir la diversidad bacteriana específica de un ambiente, y la sintomatología de la EP en todos los grupos con terapia ( $p=0,006$ ) (72).

#### **4.5 POSIBLES TERAPIAS PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON RELACIONADAS CON EL CONTROL DE LA MICROBIOTA**

En muchos de los pacientes con EP uno de los síntomas no motores predominantes es el estreñimiento, sin embargo, la fisiopatología subyacente es compleja e incluye la interacción de varios factores contribuyentes, como la disfunción gastrointestinal debido a la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína dentro del sistema nervioso entérico (41), los efectos secundarios de los medicamentos antiparkinsonianos (70), los factores de



riesgo del estilo de vida y la debilidad física que de forma acumulativa dan como resultado una motilidad intestinal más lenta.

Para evaluar la capacidad de mejora de este síntoma incidiendo sobre la microbiota intestinal, Ibrahim A *et al.* (2020) compararon dos grupos de pacientes, uno de ellos recibió un probiótico y el otro un placebo. A las ocho semanas se les realizó un cuestionario (*Garrigues Questionnaire ítem*) para evaluar el estreñimiento. Se vio que semanalmente el grupo que recibió probióticos tuvo un promedio significativamente más alto de ganas de ir al baño en comparación con los que recibieron el placebo ( $p < 0,001$ ). Los pacientes del grupo de probióticos reportaron cinco veces más probabilidades de tener ganas de ir al baño ( $<3$  a  $3-5$  a  $>5$  veces/semana;  $p = 0,008$ ) en comparación con el grupo de placebo. Además, el tiempo de tránsito gastrointestinal en el grupo de probióticos se redujo significativamente en comparación con el de placebo ( $p = 0,03$ ). Por último, entre grupos se observaron diferencias, aunque no significativas en las puntuaciones de las escalas de enfermedad. El índice de masa corporal sí que mejoró significativamente de  $22,0 \text{ kg/m}^2$  a  $22,9 \text{ kg/m}^2$ , una mejora importante considerando que los pacientes con EP son propensos a la pérdida de peso y a la sarcopenia (74). Además, un dato a valorar de este estudio es que hasta la fecha ninguno había evaluado directamente los efectos de los probióticos sobre el tiempo de tránsito gastrointestinal en pacientes con EP. Se comprobó que este tiempo se redujo significativamente de 135 horas al inicio, a 77 horas, con una reducción global de 58,05 horas, mientras que en el grupo de pacientes con placebo hubo una ligera reducción no significativa del tiempo de 134 horas a 114 horas (74).

Lu C-S *et al.* (2021) emplearon el probiótico *Lactobacillus plantarum* PS128, un psicobiótico que ha demostrado que alivia los déficits motores e inhibe procesos neurodegenerativos en modelos de ratones con EP. Para la evaluación de los resultados se emplearon diferentes herramientas de calificación para medir el curso de la EP en los pacientes, entre ellas, la Escala Unificada de Calificación de la EP “*Unified Parkinson's Rating Scale part III*” (UPDRS -III) para los resultados motores, la Escala Modificada de Hoehn y Yahr “*modified Hoehn and Yahr Stage*” (mHYS) y la evaluación de cambios "ON-OFF" de la actividad motora en el paciente. A su vez, también se evaluaron los síntomas no motores, los síntomas depresivos, los síntomas de estreñimiento, los perfiles metabólicos y la calidad de vida. Los resultados

mostraron que después de 12 semanas de suplementación con *Lactobacillus plantarum* PS128, las puntuaciones motoras UPDRS-III mejoraron significativamente tanto en estados OFF como ON ( $p=0,04$  y  $p=0,031$ , respectivamente), así como los efectos en la calidad de vida ( $p=0,031$ ). Sin embargo, no se evidenciaron cambios significativos en los síntomas no motores. Por lo tanto, dados los buenos resultados obtenidos con *Lactobacillus plantarum* PS128, esta especie bacteriana podría servir como coadyuvante para el tratamiento de la EP (75). Se ha visto que además de los beneficios terapéuticos, el empleo de este probiótico también puede restaurar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y cuerpo estriado de ratones modelo de EP (76).

De la misma forma, Tan AH *et al.* (2021) evaluaron a 280 pacientes con EP, de los cuales a 72 pacientes se les repartió aleatoriamente para recibir cápsulas de probióticos multicepa ( $n=34$ ) o un placebo ( $n=38$ ) durante cuatro semanas para evaluar como influían en el estreñimiento. Se evaluó el número de evacuaciones intestinales espontáneas, que aumentaron  $1 \pm 1,2$  por semana después el tratamiento con probióticos y disminuyó  $0,2 \pm 1$  por semana en el grupo placebo ( $p<0,001$ ). También se observaron mejoras en la consistencia de las heces ( $p=0,009$ ) y la calidad de vida relacionada con el estreñimiento ( $p=0,001$ ). Además, las muestras fecales de estos pacientes se comprobaron y se demostró que existía un número mayor de AGCC (77).

Por otro lado, una terapia que se está empleando en enfermedades en las que pueda estar involucrada la microbiota es el trasplante de microbiota fecal. En este sentido, en uno de los estudios se evaluó la influencia de esta terapia en un varón de 71 años con EP y que presentaba temblor en reposo y bradicinesia desde hacía siete años, además de un estreñimiento intratable desde hacía más de tres años. Los resultados evidenciaron que el paciente defecó con éxito en cinco minutos cuando antes tardaba más de 30 minutos y que mantuvo la defecación diaria sin obstrucciones hasta el fin del tratamiento. No solo eso, también desapareció su temblor en las piernas una semana después del tratamiento, aunque este reapareció en la extremidad inferior derecha dos meses después, aunque con una gravedad disminuida (78). En este estudio se encontró que la abundancia de bacterias pertenecientes al filo *Firmicutes* aumentó mientras que la abundancia de los grupos bacterianos *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* disminuyó después del tratamiento demostrando una similitud entre el donante y el

paciente después del tratamiento. Como se ha mencionado anteriormente, este grupo de bacterias son las que aumentan con la EP. En línea con el anterior, un segundo estudio también seleccionó un pequeño grupo de pacientes a los que se les evaluó, además del estreñimiento, las puntuaciones motoras y no motoras. Las tres mejoraron a las 24 semanas después del trasplante de microbiota fecal (79).

Kuai X-Y *et al.* (2021) también evaluaron, en una muestra de 11 pacientes con EP relacionada con la disfunción gastrointestinal, la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal. Se recogieron muestras fecales antes y después del tratamiento y estas muestras se sometieron a la secuenciación del DNA 16S ribosomal para conocer la microbiota presente. Además, se emplearon diferentes escalas de la enfermedad para evaluar las mejoras en los aspectos motores y no motores, y también se evaluaron los síntomas de estreñimiento. Por último, todos los pacientes fueron sometidos, antes y después del trasplante, a la prueba de hidrógeno con lactulosa H<sub>2</sub> que se realiza con el aliento del paciente. Esta prueba permite evaluar el sobrecrecimiento bacteriano que se produce por bacterias que habitualmente no colonizan el intestino y puede traer consecuencias perjudiciales para el tránsito, dando lugar al estreñimiento. En los pacientes todas las puntuaciones de las escalas disminuyeron significativamente a las 12 semanas y la prueba del aliento evidenció una disminución del sobrecrecimiento bacteriano intestinal. En cuanto al análisis de la microbiota se evidenció una mayor abundancia de bacterias de la familia *Lachnospiraceae* y de los géneros *Blautia* y *Prevotella* después del trasplante, mientras que la abundancia del grupo bacteriano *Bacteroidetes* disminuyó drásticamente (80).

A medida que avanza el curso de la EP, la disfunción del sistema nervioso entérico aumenta, lo que conduce a la desaceleración de la motilidad gastrointestinal, que a su vez predispone a los pacientes a desarrollar un sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. En este estudio hubo una mejora en los síntomas gastrointestinales junto con la mejora de las funciones motoras lo que sugiere que el trasplante de microbiota fecal puede ser capaz de revertir la disbiosis intestinal y promover la población bacteriana productora de AGCC disminuyendo la inflamación (80).

## 5. CONCLUSIONES

- 1) La disbiosis de la microbiota del paciente con EP influye en su microambiente intestinal y contribuye al mal plegamiento de la proteína intestinal  $\alpha$ -sinucleína y consecuentemente a la neuroinflamación a través de la activación de la microglia.
- 2) La reducción del número de bacterias productoras de AGCC contribuye a la dismotilidad gastrointestinal en la EP al comprometer la barrera de la mucosa epitelial y al hacer que el sistema nervioso entérico sea más susceptible a patógenos intraluminales por un aumento de la permeabilidad de dicha barrera y dando lugar al estreñimiento característico de esta enfermedad.
- 3) Existen alteraciones en rutas metabólicas intestinales del paciente con EP, en concreto destaca la alteración de la vía de transulfuración en la que se bloquea la producción de sulfuro de hidrógeno el cual tiene capacidad neuroprotectora en la patología de la EP.
- 4) La EP se ha relacionado con polimorfismos de genes que codifican para las proteínas de reconocimiento del peptidoglicano bacteriano, PGRP. Además, se ha visto que los pacientes con EP tienen una sensibilidad del gusto reducida siendo portadores de al menos un haplotipo no funcional del gen que codifica para el receptor TAS2R38 asociado con el sabor amargo.
- 5) En los pacientes con EP se encuentran niveles de abundancia significativamente mayores de las familias *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Verrucomicrobiaceae* y *Christensenellaceae* y del género *Actinobacteria* en comparación con los pacientes sanos. Además, se encuentran niveles significativamente más bajos de las familias *Prevotellaceae*, *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae* y del género *Bacteroidetes*. La familia *Lactobacillaceae* se vio disminuida en algunos estudios, pero no en otros.
- 6) El aumento o disminución de determinadas especies bacterianas se asocian a síntomas concretos de la EP como la motilidad, la capacidad cognitiva o la duración de la misma.
- 7) La medicación antiparkinsoniana tiene efecto en la microbiota del paciente con EP.

- 8) Una dieta saludable favorece la disminución de la sintomatología de la EP al promover una microbiota intestinal saludable.
- 9) Los probióticos como *Lactobacillus plantarum* PS128 podrían servir como coadyuvante para el tratamiento de la EP. Esta bacteria interfiere positivamente en la microbiota intestinal favoreciendo la frecuencia de las deposiciones, el tiempo de tránsito gastrointestinal completo y la consistencia de las heces, además de la calidad de vida del paciente.
- 10) El trasplante de microbiota fecal ha demostrado mejorar la sintomatología motora y el estreñimiento en pacientes con EP, por lo que podría servir como terapia complementaria.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* [Internet]. 2010 [citado el 18 de abril de 2022];464(7285):59–65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature08821>
2. Li H, Ni J, Qing H. Gut Microbiota: Critical controller and intervention target in brain aging and cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021; 13:671142. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2021.671142>
3. Perez-Burgos A, Wang B, Mao Y-K, Mistry B, McVey Neufeld K-A, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];304(2):G211-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139216/>
4. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [citado el 18 de abril de 2022];6(2):133–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
5. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci* [Internet]. 2017 [citado el 18 de abril de 2022];20(2):145–55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092661/>
6. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* [Internet]. 2019 [citado el 18 de abril de 2022];99(4):1877–2013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>
7. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell* [Internet]. 2016 [citado el 18 de abril de 2022];167(4):915–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
8. Kaur H, Bose C, Mande SS. Tryptophan metabolism by gut microbiome and gut-brain-axis: An in silico analysis. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 [citado el 18 de

- abril de 2022];13:1365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.01365>
9. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol* [Internet]. 2016 [citado el 18 de abril de 2022];6(3):1239–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27347892/>
  10. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* [Internet]. 2000 [citado el 18 de abril de 2022];85(1–3):1–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11189015/>
  11. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 [citado el 18 de abril de 2022];9(5):286–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22392290/>
  12. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 [citado el 18 de abril de 2022];2(9):416–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16265432/>
  13. Wu W, Kong Q, Tian P, Zhai Q, Wang G, Liu X, et al. Targeting gut Microbiota dysbiosis: Potential intervention strategies for neurological disorders. *Engineering (Beijing)* [Internet]. 2020;6(4):415–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2019.07.026>
  14. Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009 [citado el 18 de abril de 2022];60(1):355–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
  15. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity* [Internet]. 2015 [citado el 11 de abril de 2022];43(4):817–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26488817/>
  16. Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, et al. Gut microbiota are related to Parkinson’s disease and clinical phenotype: Gut Microbiota in Parkinson’s Disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 [citado el 16 de

- marzo de 2022];30(3):350–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25476529/>
17. Unger MM, Spiegel J, Dillmann K-U, Grundmann D, Philippeit H, Bürmann J, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2016 [citado el 16 de marzo de 2022];32:66–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27591074/>
  18. Sanchez-Guajardo V, Tentillier N, Romero-Ramos M. The relation between  $\alpha$ -synuclein and microglia in Parkinson's disease: Recent developments. *Neuroscience* [Internet]. 2015 [citado el 11 de abril de 2022];302:47–58.
  19. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2016 [citado el 25 de abril de 2022];27(3):363–79. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-actualizacion-en-la-enfermedad-de-S0716864016300372>
  20. Feany MB. New genetic insights into Parkinson's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 [citado el 18 de abril de 2022];351(19):1937–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15525720/>
  21. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 [citado el 18 de abril de 2022];72(6):893–901. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23687>
  22. Gustafsson H, Nordström A, Nordström P. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *Neurology* [Internet]. 2015 [citado el 18 de abril de 2022];84(24):2422–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995056/>
  23. Bamford NS, Robinson S, Palmiter RD, Joyce JA, Moore C, Meshul CK. Dopamine modulates release from corticostriatal terminals. *J Neurosci* [Internet]. 2004 [citado el 18 de abril de 2022];24(43):9541–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509741/>



24. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of  $\alpha$ -synuclein aggregates: Molecular components of Lewy body. *Neuropathology* [Internet]. 2007 [citado el 18 de abril de 2022];27(5):494–506. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018486/>
25. Goedert M, Masuda-Suzukake M, Falcon B. Like prions: the propagation of aggregated tau and  $\alpha$ -synuclein in neurodegeneration. *Brain* [Internet]. 2017 [citado el 18 de abril de 2022];140(2):266–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658420/>
26. Goldman SM, Kamel F, Ross GW, Jewell SA, Marras C, Hoppin JA, et al. Peptidoglycan recognition protein genes and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2014 [citado el 16 de marzo de 2022];29(9):1171–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838182/>
27. Dehay B, Vila M, Bezard E, Brundin P, Kordower JH. Alpha-synuclein propagation: New insights from animal models: Alpha-Synuclein Propagation. *Mov Disord* [Internet]. 2016 [citado el 18 de abril de 2022];31(2):161–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347034/>
28. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis* [Internet]. 2017 [citado el 18 de abril de 2022];3(1):3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649603/>
29. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2017 [citado el 18 de abril de 2022];7(s1):S71–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282810/>
30. D Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* [Internet]. 2015 [citado el 11 de abril de 2022];18(7):965–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030851/> isponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25684748/>

31. Vizcarra JA, Wilson-Perez HE, Espay AJ. The power in numbers: gut microbiota in Parkinson's disease: Gut Microbiota in PD. *Mov Disord* [Internet]. 2015 [citado el 18 de abril de 2022];30(3):296–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545262/>
32. Hussl A, Seppi K, Poewe W. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2013 [citado el 18 de abril de 2022];13(6):581–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23738995/>
33. Ahlskog JE. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2000 [citado el 18 de abril de 2022];7(1):63–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11008198/>
34. Tolosa E, Borghet TV, Moreno E, DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord* [Internet]. 2007 [citado el 18 de abril de 2022];22(16):2346–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17914722/>
35. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2018 [citado el 18 de abril de 2022];33(8):1248–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29570866/>
36. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME J* [Internet]. 2012 [citado el 11 de abril de 2022];6(8):1535–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ismej.2012.4>
37. Forsyth CB, Shannon KM, Kordower JH, Voigt RM, Shaikh M, Jaglin JA, et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One* [Internet]. 2011 [citado el 11 de abril de 2022];6(12):e28032. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145021/>

38. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion* [Internet]. 2016 [citado el 11 de abril de 2022];93(1):59–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789999/>
39. Duncan SH, Barcenilla A, Stewart CS, Pryde SE, Flint HJ. Acetate utilization and butyryl coenzyme A (CoA):acetate-CoA transferase in butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2002 [citado el 11 de abril de 2022];68(10):5186–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.68.10.5186-5190.2002>
40. Canani RB. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [citado el 11 de abril de 2022];17(12):1519. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21472114/>
41. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 [citado el 11 de abril de 2022];138(5):1772–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20152836/>
42. Ren T, Gao Y, Qiu Y, Jiang S, Zhang Q, Zhang J, et al. Gut Microbiota altered in mild cognitive impairment compared with normal cognition in sporadic Parkinson's disease. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado el 16 de marzo de 2022];11:137. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161568/>
43. Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, Wissemann WT, Lewis MR, Wallen ZD, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome: PD, Medications, and Gut Microbiome. *Mov Disord* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2022];32(5):739–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28195358/>
44. Li W, Wu X, Hu X, Wang T, Liang S, Duan Y, et al. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2022];60(11):1223–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536926/>

45. Hopfner F, Künstner A, Müller SH, Künzel S, Zeuner KE, Margraf NG, et al. Gut microbiota in Parkinson disease in a northern German cohort. *Brain Res* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2022];1667:41–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506555/>
46. Lin A, Zheng W, He Y, Tang W, Wei X, He R, et al. Gut microbiota in patients with Parkinson’s disease in southern China. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018 [citado el 16 de marzo de 2022];53:82–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29776865/>
47. Barichella M, Severgnini M, Cilia R, Cassani E, Bolliri C, Caronni S, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson’s disease and atypical parkinsonism: Gut Microbiota in PD. *Mov Disord* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2022];34(3):396–405. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576008/>
48. Aho VTE, Pereira PAB, Voutilainen S, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, et al. Gut microbiota in Parkinson’s disease: Temporal stability and relations to disease progression. *EBioMedicine* [Internet]. 2019; 44:691–707. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.064>
49. Li F, Wang P, Chen Z, Sui X, Xie X, Zhang J. Alteration of the fecal microbiota in North-Eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson’s disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019 [citado el 16 de marzo de 2022];707(134297):134297. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31200089/>
50. Petrov VA, Saltykova IV, Zhukova IA, Alifirova VM, Zhukova NG, Dorofeeva YB, et al. Analysis of gut Microbiota in patients with Parkinson’s disease. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2022];162(6):734–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429209/>
51. Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goeser F, et al. Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson’s disease patients. *Genome Med* [Internet]. 2017;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-017-0428-y>

52. Li C, Cui L, Yang Y, Miao J, Zhao X, Zhang J, et al. Gut Microbiota differs between Parkinson's disease patients and healthy controls in Northeast China. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2019;12:171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnmol.2019.00171>
53. Hsieh T-H, Kuo C-W, Hsieh K-H, Shieh M-J, Peng C-W, Chen Y-C, et al. Probiotics alleviate the progressive deterioration of motor functions in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Sci* [Internet]. 2020 [citado el 11 de abril de 2022];10(4):206. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244769/>
54. Hu L-F, Lu M, Tiong CX, Dawe GS, Hu G, Bian J-S. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell* [Internet]. 2010 [citado el 11 de abril de 2022];9(2):135–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20041858/61>
55. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong J-S, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* [Internet]. 2007 [citado el 11 de abril de 2022];55(5):453–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17203472/>
56. van Passel MWJ, Kant R, Zoetendal EG, Plugge CM, Derrien M, Malfatti SA, et al. The genome of *Akkermansia muciniphila*, a dedicated intestinal mucin degrader, and its use in exploring intestinal metagenomes. *PLoS One* [Internet]. 2011 [citado el 11 de abril de 2022];6(3):e16876. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21390229/>
57. Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biol* [Internet]. 2019;17(1):83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12915-019-0699-4>
58. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2011 [citado el 11 de abril de 2022];473(7346):174–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508958/>
59. Chapelet G, Leclair-Visonneau L, Clairembault T, Neunlist M, Derkinderen P. Can the gut be the missing piece in uncovering PD pathogenesis? *Parkinsonism Relat*

- Disord [Internet]. 2019 [citado el 11 de abril de 2022];59:26–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448099/>
60. Kang D-W, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, Labaer J, Adams JB, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];8(7):e68322. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23844187/>
61. Cai Z, Fan L-W, Kaizaki A, Tien L-T, Ma T, Pang Y, et al. Neonatal systemic exposure to lipopolysaccharide enhances susceptibility of nigrostriatal dopaminergic neurons to rotenone neurotoxicity in later life. *Dev Neurosci* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];35(2–3):155–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23446007/>
62. Perez-Burgos A, Wang B, Mao Y-K, Mistry B, McVey Neufeld K-A, Bienenstock J, et al. Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];304(2):G211-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23139216/>
63. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];8(5):e65465. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23724144/>
64. Unger MM, Möller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behaviour disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? *J Neurol* [Internet]. 2011 [citado el 11 de abril de 2022];258(6):982–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181542/>
65. Tan AH, Lim S-Y, Mahadeva S, Loke MF, Tan JY, Ang BH, et al. *Helicobacter pylori* eradication in Parkinson's disease: A randomized placebo-controlled trial. *Mov Disord* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2022];35(12):2250–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894625/>

66. Hertel J, Harms AC, Heinken A, Baldini F, Thinnes CC, Glaab E, et al. Integrated analyses of microbiome and longitudinal metabolome data reveal microbial-host interactions on sulfur metabolism in Parkinson's disease. *Cell Rep* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2022];29(7):1767-1777.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31722195/>
67. Fasano A, Bove F, Gabrielli M, Petracca M, Zocco MA, Ragazzoni E, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in Parkinson's disease: Sibo in Parkinson's Disease. *Mov Disord* [Internet]. 2013 [citado el 11 de abril de 2022];28(9):1241–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712625/>
68. Vascellari S, Melis M, Cossu G, Melis M, Serra A, Palmas V, et al. Genetic variants of TAS2R38 bitter taste receptor associate with distinct gut microbiota traits in Parkinson's disease: A pilot study. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2020 [citado el 16 de marzo de 2022];165(Pt A):665–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946938/>
69. Jones JD, Rahmani E, Garcia E, Jacobs JP. Gastrointestinal symptoms are predictive of trajectories of cognitive functioning in de novo Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2020 [citado el 21 de abril de 2022];72:7–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058266/>
70. Hinkle JT, Perepezko K, Mills KA, Mari Z, Butala A, Dawson TM, et al. Dopamine transporter availability reflects gastrointestinal dysautonomia in early Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril de 2022]; 55:8–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146185/>
71. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* [Internet]. 2000 [citado el 11 de abril de 2022];59(6):1233–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10882160/>
72. Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, Tomaske L, Tönges L, Holm JB, et al. Interventional influence of the intestinal microbiome through dietary intervention and bowel cleansing might improve motor symptoms in Parkinson's disease. *Cells* [Internet]. 2020;9(2):376. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9020376>

73. Gerhardt S, Mohajeri M. Changes of colonic bacterial composition in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado el 11 de abril de 2022];10(6):708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857583/>
74. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(12):e0244680. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244680>
75. Lu C-S, Chang H-C, Weng Y-H, Chen C-C, Kuo Y-S, Tsai Y-C. The add-on effect of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with Parkinson's disease: A pilot study. *Front Nutr* [Internet]. 2021;8:650053. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.650053>
76. Liao J-F, Cheng Y-F, You S-T, Kuo W-C, Huang C-W, Chiou J-J, et al. *Lactobacillus plantarum* PS128 alleviates neurodegenerative progression in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse models of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 [citado el 11 de abril de 2022]; 90:26–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739365/>
77. Tan AH, Lim S-Y, Chong KK, A Manap MAA, Hor JW, Lim JL, et al. Probiotics for constipation in Parkinson disease: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* [Internet]. 2021 [citado el 27 de marzo de 2022];96(5):e772–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046607/>
78. Huang H, Xu H, Luo Q, He J, Li M, Chen H, et al. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: A case report: A case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019;98(26):e16163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016163>
79. Segal A, Zlotnik Y, Moyal-Atias K, Abuhasira R, Ifergane G. Fecal microbiota transplant as a potential treatment for Parkinson's disease - A case series. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2022];207(106791):106791. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237681/>



80. Kuai X-Y, Yao X-H, Xu L-J, Zhou Y-Q, Zhang L-P, Liu Y, et al. Evaluation of fecal microbiota transplantation in Parkinson's disease patients with constipation. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2022];20(1):98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33985520/>
81. Boertien JM, van der Zee S, Chrysou A, Gerritsen MJJ, Jansonius NM, Spikman JM, et al. Study protocol of the DUtch PARkinson Cohort (DUPARC): a prospective, observational study of de novo Parkinson's disease patients for the identification and validation of biomarkers for Parkinson's disease subtypes, progression and pathophysiology. *BMC Neurol* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2022];20(1):245. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534583/>
82. Heintz-Buschart A, Pandey U, Wicke T, Sixel-Döring F, Janzen A, Sittig-Wiegand E, et al. The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: Nose and Gut Microbiome in PD and iRBD. *Mov Disord* [Internet]. 2018;33(1):88–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27105>