

Enfermedad de Parkinson y la pimienta: explorando su potencial terapéutico

Parkinson's disease and pepper: exploring their therapeutic potential

Emmanuel Urioso Ruíz, Magdalena Guerra Crespo,
Oscar Arias Carrión y Luis Oskar Soto Rojas

Resumen

El Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común en el mundo, y provoca movimientos lentos, rigidez, inestabilidad postural, depresión, ansiedad y trastornos del sueño. En el cerebro de quienes lo padecen se acumulan agregados de la proteína alfa-sinucleína, junto con estrés oxidativo, inflamación crónica y muerte neuronal. Hoy no existe cura: los tratamientos disponibles sólo controlan los síntomas. Aquí entra la piperina, un compuesto de la pimienta con propiedades neuroprotectoras que ha mostrado resultados prometedores en modelos animales de Parkinson. Aún no hay ensayos clínicos en pacientes con esta enfermedad, aunque sí los hay para otros trastornos neurodegenerativos. Este artículo explora los mecanismos detrás de ese potencial protector y por qué la piperina podría convertirse en un suplemento accesible y económico, capaz de reducir complicaciones como la polifarmacia y mejorar la vida de millones de personas.

Palabras clave: piperina, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, pimienta negra, estrés oxidativo.

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO

Urioso Ruíz, E., Guerra Crespo, M., Arias Carrión, O. y Soto Rojas, L. O. (2026, agosto-octubre). Enfermedad de Parkinson y la pimienta: explorando su potencial terapéutico. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 27(3). <http://doi.org/10.22201/ceide.16076079e.2026.27.3.11>

Abstract

Parkinson's disease is the world's second most common neurodegenerative disorder, causing slow movements, rigidity, postural instability, depression, anxiety, and sleep disturbances. In affected brains, alpha-synuclein protein aggregates build up alongside oxidative stress, chronic inflammation, and neuronal death. There is still no cure: current treatments only manage symptoms. Enter piperine, a compound found in pepper with neuroprotective properties that has shown promising results in animal models of Parkinson's disease. Clinical trials in Parkinson's patients don't exist yet, though they do for other neurodegenerative disorders. This article explores the mechanisms behind that protective potential and why piperine could become an accessible, cost-effective supplement capable of reducing complications like polypharmacy and improving the lives of millions of people.

Keywords: piperine, Parkinson's disease, neuroprotection, black pepper, oxidative stress.

Emmanuel Urioso Ruíz

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

Es integrante del Laboratorio de Investigación en Neurociencias y Enfermedades Neurodegenerativas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), donde desarrolla actividades académicas y de investigación orientadas al estudio de enfermedades neurodegenerativas. Su formación se ha fortalecido mediante la participación en proyectos científicos, la elaboración de trabajos académicos y la colaboración en procesos de revisión científica en el área de las neurociencias. Actualmente desarrolla una tesis enfocada en la evaluación de la piperina como posible alternativa terapéutica para la enfermedad de Parkinson. Ha participado como autor de diversos carteles científicos y artículos en proceso de envío; además, colabora en la revisión de manuscritos y propuestas de investigación de alcance internacional. Es fundador y director general de Clinical Club, grupo de interés estudiantil de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM dedicado a promover la formación académica, científica y colaborativa entre estudiantes de medicina.

 uriosoemmanuel62@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0006-0812-3357>

Magdalena Guerra Crespo

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Ciudad de México, México

Es investigadora titular B del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y especialista en neurociencias. Es doctora en Ciencias Bioquímicas por el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Realizó estancias posdoctorales en la *University of California, Irvine* y en el Instituto de Fisiología Celular, así como estancias de investigación en *Loma Linda University* y *Stanford University*. Su trabajo se enfoca en la neurogénesis del cerebro adulto lesionado y en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas, particularmente en los procesos de mal plegamiento y agregación de proteínas, mediante modelos *in silico*, celulares e *in vivo*. Es integrante del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores y obtuvo el primer lugar del Premio CANIFARMA 2014 en Ciencia Básica. Participa como tutora y docente en diversos programas de posgrado de la UNAM.

 mg Guerra@facmed.unam.mx

 <https://orcid.org/0000-0003-1210-482X>

Oscar Arias Carrión

Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, División de Neurociencias Clínica, Ciudad de México, México

Es médico y neurocientífico especializado en neurociencias clínicas, neurofisiología y trastornos del movimiento. Es investigador de la División de Neurociencias Clínicas del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, donde desarrolla investigación traslacional enfocada en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos neurodegenerativos. Su trabajo científico se centra en genética poblacional, neuroinflamación, biomarcadores y síntomas no motores asociados con el Parkinson, con énfasis en la población mexicana y en enfoques de medicina de precisión. Ha participado en estudios sobre variantes genéticas vinculadas con la susceptibilidad y progresión de la enfermedad, así como en revisiones sistemáticas sobre mecanismos moleculares y fisiopatológicos de la neurodegeneración. Su producción académica también incluye investigación en neurotecnología, interfaces cerebro-computadora, trastornos del sueño y rehabilitación neurológica, integrando herramientas de neurofisiología clínica y análisis computacional aplicados a la neurorehabilitación y las neurociencias clínicas.

 ariasemc2@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-9982-7571>

Luis Oskar Soto Rojas

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

Es médico cirujano egresado de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Obtuvo la maestría y el doctorado en ciencias químico-biológicas en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (IPN), ambos con mención honorífica. Actualmente es profesor de carrera titular A de tiempo completo en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala; es integrante del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores con nivel I y cuenta con PRIDE C. Su trayectoria integra docencia médica, investigación traslacional e innovación educativa en neurociencias, con énfasis en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson. Ha publicado 41 artículos arbitrados e indexados internacionalmente y tres capítulos de libro. Es investigador principal de proyectos financiados por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), la *International Brain Research Organization* (IBRO) y la *Alzheimer's Association*. Participa activamente en formación de recursos humanos, divulgación científica y redes académicas nacionales e internacionales.

 oskarsoto123@unam.mx

 <https://orcid.org/0000-0002-5013-3608>

Una enfermedad que crece a nivel mundial

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común a nivel mundial, sólo superado por la enfermedad de Alzheimer (Ascherio y Schwarzschild, 2016). Según la Organización Mundial de la Salud, en 2019 la EP afectó la calidad y la duración de la vida de millones de personas en el mundo, con una carga que ha aumentado más del 80 % desde el año 2000 (Organización Mundial de la Salud, 2023). Además, se registraron alrededor de 329,000 fallecimientos relacionados con esta enfermedad. Aunque la EP no suele ser la causa directa de muerte, muchos pacientes fallecen por complicaciones asociadas, como neumonía, caídas, úlceras por presión e infecciones (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez [INNN], s. f.; Gilbert, 2023).

En México se estima que entre 300,000 y 500,000 personas padecen EP, con alrededor de 50 nuevos casos por cada 100,000 habitantes (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, s. f.). Los costos asociados a la enfermedad — medicamentos, pérdida de productividad, adaptaciones en el hogar y cuidados adicionales como terapia física— oscilan entre 300,000 y 1,400,000 pesos por paciente al año, según la etapa de la enfermedad (Wijers et al., 2024).

Existen diversos factores predisponentes y de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar EP (figura 1). Los estudios *post mortem* —una vez que fallece el paciente y se extrae el cerebro— demuestran una muerte lenta, progresiva e irreversible de neuronas dopaminérgicas (que liberan el neurotransmisor dopamina) en regiones específicas del cerebro, lo cual se asocia con los síntomas clínicos (Braak et al., 2003). La EP se caracteriza por síntomas motores como la bradicinesia (ejecución lenta de los movimientos), la rigidez o el endurecimiento muscular, la pérdida de la estabilidad postural y el temblor de reposo (Kim et al., 2019). Además, décadas antes de los síntomas motores aparecen síntomas no motores como la hiposmia (disminución de la olfacción), la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño (Poewe et al., 2017), que afectan de forma considerable la calidad de vida de los pacientes y sus familias (Ahn et al., 2022).

El tratamiento actual de la enfermedad es limitado en su eficacia y conlleva costos elevados, lo que subraya la necesidad de nuevas opciones terapéuticas accesibles que no sólo controlen los síntomas, sino que también frenen su progresión (Elsworth, 2020). En este trabajo se propone una alternativa económica, respaldada por evidencia científica que ha mostrado efectos benéficos y neuroprotectores para el cerebro (figura 1), tanto en el manejo de los síntomas motores como en la desaceleración de la progresión de la EP.

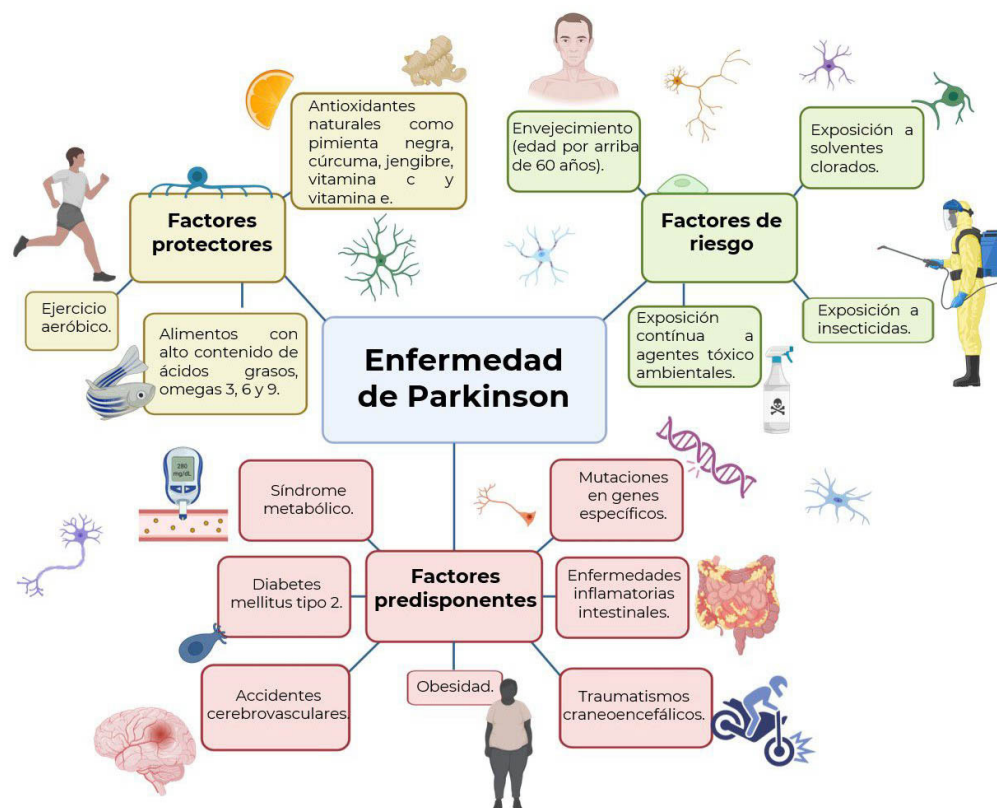


Figura 1. Factores de riesgo, predisponentes y protectores asociados a la enfermedad de Parkinson. El esquema muestra los principales elementos que influyen en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Créditos: elaboración propia con BioRender.com.

Cuando el cuerpo empieza a fallar: manifestaciones clínicas

La EP se caracteriza por la coexistencia de síntomas motores y no motores; estos últimos suelen identificarse incluso varias décadas antes del inicio de los síntomas motores. Entre los síntomas no motores tempranos destacan los trastornos digestivos, como la constipación, que podrían estar relacionados con las fases iniciales y silenciosas de la enfermedad. Por ello, se ha sugerido que la EP podría originarse en el sistema digestivo y transmitirse de manera retrógrada —es decir, del intestino al cerebro— a través del nervio vago, que conecta a ambos órganos (Kim et al., 2019).

Otros síntomas no motores incluyen la pérdida total o parcial del olfato (anosmia o hiposmia), la apatía, la ansiedad, los trastornos del sueño y la depresión (Poewe et al., 2017; Ahn et al., 2022). Estos síntomas no sólo afectan la calidad de vida: también podrían servir como pistas importantes para la detección temprana de la EP (figura 1).

A medida que el daño en las neuronas del cerebro progresa y se vuelve irreversible, emergen los síntomas motores clásicos de la enfermedad: el temblor de reposo, la rigidez de músculos y articulaciones, y la bradicinesia (lentitud de los movimientos). Sin embargo, estos signos no siempre se manifiestan de forma evidente, lo que supone un desafío considerable para el diagnóstico temprano (figura 1; Ascherio y Schwarzschild, 2016). Además, las herramientas diagnósticas disponibles en la actualidad —incluidos los estudios de sangre y de resonancia magnética— no siempre logran detectar la enfermedad cuando apenas empieza. Como resultado, el diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas (Ascherio y Schwarzschild, 2016).

Lo que ocurre dentro del cerebro: fisiopatología

Al analizar al microscopio los cerebros de pacientes con EP, se observan depósitos anómalos de la proteína alfa-sinucleína (α -Syn). En condiciones normales, esta proteína desempeña funciones importantes en la regulación de la liberación de neurotransmisores (mensajeros químicos del sistema nervioso), la estabilidad de las vesículas sinápticas (estructuras que contienen neurotransmisores) y la homeostasis, es decir, el correcto funcionamiento celular (Burré, 2015).

Las mutaciones —cambios en la información genética de nuestras células— en el gen SNCA, que contiene las instrucciones para producir la proteína α -Syn, pueden acelerar su producción y favorecer su acumulación, formando estructuras anormales dentro de las células llamadas cuerpos de Lewy (Morris et al., 2024). Estos cuerpos de Lewy se acumulan de manera anormal en el cerebro, afectan diversas regiones y contribuyen a la aparición de síntomas motores y no motores. Una de las regiones cerebrales más afectadas es la sustancia negra, donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas encargadas de la síntesis de dopamina. Estos cuerpos de Lewy pueden propagarse a través de las vías anatómicas conectadas del cerebro, de forma similar a un efecto dominó (Braak et al., 2003).

La microglía, célula de defensa del sistema nervioso central, reconoce los cuerpos de Lewy como elementos extraños y desencadena una respuesta inflamatoria. Sin embargo, esta respuesta se prolonga, libera moléculas inflamatorias que agravan la lesión y provoca la muerte de las neuronas (Morris et al., 2024). En paralelo, los agregados de α -Syn interfieren con diversos procesos esenciales en las mitocondrias, estructuras encargadas de producir energía en la célula. Como resultado, las células producen menos energía y acumulan moléculas dañinas que las oxidan, un proceso conocido como estrés oxidativo (Radhakrishnan y Goyal, 2018).

Este ambiente tóxico para el cerebro —caracterizado por la acumulación de agregados de α -Syn, la inflamación crónica y el estrés oxidativo— conduce a la muerte neuronal mediante un mecanismo conocido como apoptosis (Dong-Chen et al., 2023). La pérdida de neuronas en regiones cerebrales específicas se asocia de forma directa con los síntomas motores y no motores distintivos de la EP (Blesa et al., 2022).

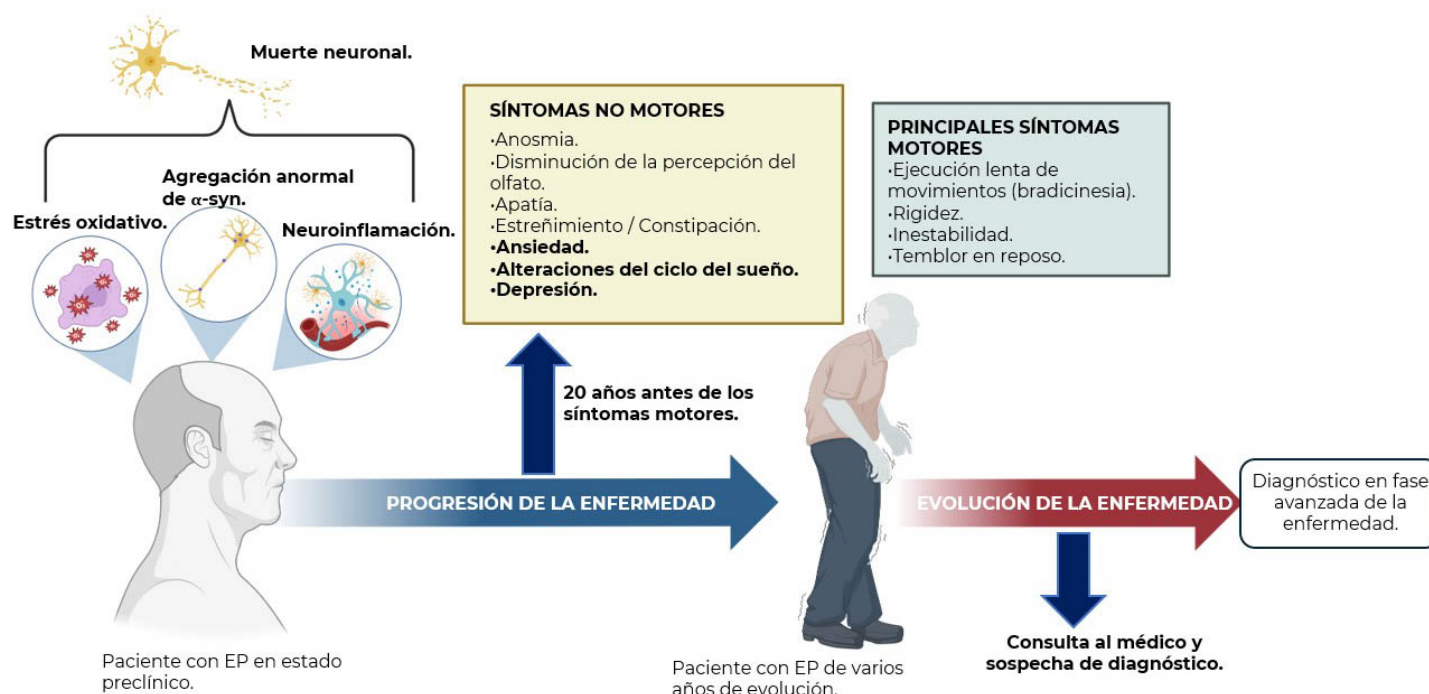


Figura 2. Fisiopatología y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.

El esquema ilustra la acumulación patológica de la proteína alfa-sinucleína (α -Syn), la formación de cuerpos de Lewy, y los procesos neuroinflamatorios, de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial que conducen a la muerte neuronal. Se destacan las correlaciones entre estos mecanismos y los síntomas motores y no motores de la EP.

Créditos: elaboración propia con BioRender.com.

El tratamiento actual y sus límites

A más de dos siglos de que James Parkinson describiera por primera vez esta enfermedad, aún no existe un tratamiento capaz de detener su progresión ni de curarla. Actualmente, el tratamiento estándar en México y a nivel mundial es la levodopa (L-DOPA), un precursor de la dopamina que se administra junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (enzimas que impiden la eliminación de la dopamina) y fármacos que imitan la acción de la dopamina. Si bien estas combinaciones potencian el efecto terapéutico de la L-DOPA, no abordan los múltiples procesos anómalos antes mencionados, lo que limita su eficacia a un manejo sintomático. Este enfoque fragmentado con frecuencia conduce al consumo de múltiples medicamentos (polifarmacia) y a las complicaciones asociadas (Elsworth, 2020).

Opciones terapéuticas como la estimulación cerebral profunda —que utiliza impulsos eléctricos para activar regiones cerebrales afectadas— y la resección subtalámica —que elimina quirúrgicamente áreas cerebrales dañadas— ofrecen

alternativas adicionales. Sin embargo, estos procedimientos están restringidos a pacientes con características específicas, son muy costosos y no siempre garantizan el éxito terapéutico (Wichmann y DeLong, 2016; Jourdain et al., 2014).

Ante estas limitaciones, es necesario desarrollar estrategias que aborden múltiples procesos fisiopatológicos: el estrés oxidativo, la apoptosis o muerte neuronal, la inflamación y la acumulación anormal de la proteína α -Syn. La piperina (PIP) es un compuesto presente en la pimienta que ha llamado la atención por su posible capacidad para proteger las neuronas. Por ello, podría considerarse una opción complementaria a los tratamientos actuales para la EP.

La piperina como agente terapéutico

La pimienta, conocida mundialmente como un condimento esencial en la gastronomía, ha despertado un interés creciente en la investigación científica debido a su potencial terapéutico. Más allá de su uso culinario, este ingrediente contiene compuestos bioactivos de gran relevancia, entre los cuales la PIP es uno de los principales responsables de sus propiedades biológicas. Este compuesto natural, presente en la pimienta negra (*Piper nigrum*), la pimienta larga (*Piper longum*) y otras especies del género *Piper* (familia Piperaceae), ha sido objeto de numerosos estudios por sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antiapoptóticos y antitumorales, entre otros (Tripathi et al., 2022).

La PIP se comercializa en Asia y Medio Oriente como suplemento alimenticio, y sus propiedades la posicionan como un candidato terapéutico prometedor para la EP (Balakrishnan et al., 2023). Aunque no existe una dosis máxima establecida oficialmente en humanos, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) considera a la PIP una sustancia “generalmente segura”, debido a su consumo habitual a través de la pimienta negra en la dieta (U.S. Food and Drug Administration [FDA], s. f.).

En estudios científicos se ha observado que dosis cercanas a los 20 mg al día en humanos han sido bien toleradas y se han asociado con efectos benéficos, especialmente cuando se combinan con otros compuestos, como la curcumina. Algunos estudios han mostrado, por ejemplo, que esta dosis puede mejorar la absorción de otros nutrientes y potenciar sus efectos. En modelos animales, por otro lado, se han utilizado dosis más altas —como 5 mg/kg—, en las que la piperina ha mostrado efectos neuroprotectores sin evidenciar toxicidad significativa. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la PIP es un compuesto seguro en los rangos habituales de consumo, aunque aún se requieren más estudios para definir con precisión su dosis óptima en pacientes con EP (Thiel et al., 2014; Azam et al., 2022; Tripathi et al., 2022).



El primer estudio sobre el efecto de la PIP en modelos de EP lo realizaron Shrivastava y colaboradores en 2013. Administraron piperina a ratas antes de provocarles síntomas similares a los del Parkinson, y observaron mejoras importantes en su coordinación de movimientos, además de una mayor protección de las neuronas. Estos efectos podrían deberse a que la PIP ayuda a reducir la inflamación y a evitar la muerte de las células nerviosas (Shrivastava et al., 2013). Estudios posteriores, como el de Correia et al. (2015), confirmaron esos resultados y mostraron que la PIP tiene efectos antioxidantes, es decir, que ayuda a reducir las moléculas dañinas que oxidan y afectan a las células en zonas importantes del cerebro.

Investigaciones recientes han ampliado esta comprensión. En 2024, Yu et al. demostraron que la PIP puede activar en el intestino un proceso de limpieza llamado autofagia, que ayuda a eliminar desechos celulares, incluida la alfa-sinucleína; esto podría ser relevante porque la acumulación de esta proteína se asocia con el avance del Parkinson, especialmente en etapas tempranas. Además, Hu et al. (2024) reportaron que la PIP ayuda a que la L-DOPA se absorba y se aproveche mejor en el organismo, lo que la convierte en una alternativa más económica y segura.

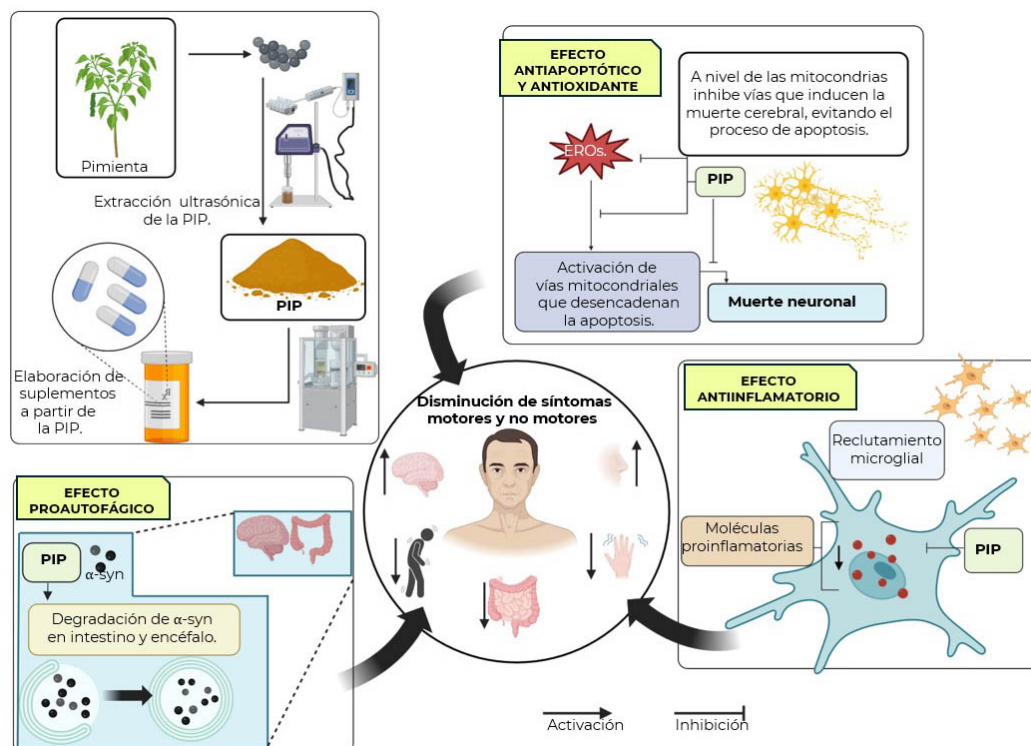
Algunos estudios sugieren, además, que la PIP podría tener efectos protectores en personas con factores de riesgo de enfermedades neurodegenerativas, como antecedentes familiares, mutaciones genéticas o trastornos metabólicos. Estos efectos se han relacionado con su capacidad para proteger a las células nerviosas y disminuir procesos como el estrés oxidativo y la inflamación (Balakrishnan et al., 2023). Sin embargo, hasta el momento no existe evidencia suficiente en humanos que permita afirmar que la PIP previene el desarrollo de la EP.

Los posibles beneficios de la piperina pueden resumirse en cuatro acciones principales: 1) ayuda a reducir el daño por oxidación; 2) disminuye la inflamación; 3) protege a las neuronas de la muerte celular, y 4) favorece los procesos de “limpieza” dentro de las células. En conjunto, estos efectos podrían contribuir a proteger las neuronas y, potencialmente, a reducir algunos síntomas motores y no motores en la EP (Balakrishnan et al., 2023).

Actualmente, la PIP se comercializa ampliamente como suplemento en diversas presentaciones. Es importante verificar el contenido exacto de PIP de cada producto para garantizar una dosis efectiva y segura, y minimizar el riesgo de efectos adversos.

Figura 3. Posibles efectos neuroprotectores de la piperina (PIP) en la enfermedad de Parkinson (EP). El esquema destaca los cuatro pilares principales de la acción terapéutica de la PIP: propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiapoptóticas y proautofágicas. Estos mecanismos actúan de manera sinérgica para reducir la acumulación de alfa-sinucleína (α -Syn), las especies reactivas de oxígeno (EROS) y el daño neuronal, ofreciendo un enfoque integral para proteger las células nerviosas en la EP.

Créditos: elaboración propia con BioRender.com.



Finalmente, un aspecto relevante a considerar es que la PIP puede interactuar con diversos medicamentos, ya que puede afectar el funcionamiento de ciertas proteínas del organismo encargadas de procesar los fármacos. Como resultado, algunos medicamentos pueden permanecer más tiempo en el cuerpo y aumentar su efecto. Esto incluye fármacos de uso común, como anticonvulsivos, analgésicos, medicamentos para la presión arterial, alergias o anestesia. Aunque en algunos casos esto podría potenciar su efecto, también puede representar un riesgo, especialmente en personas que toman varios medicamentos de manera simultánea. Por ello, conviene considerar estas posibles interacciones antes de su uso (Horn y Hansten, 2017).

Lo que sigue: conclusiones y perspectivas

Desde una perspectiva clínica, la PIP ha demostrado influir en diversos procesos del organismo, lo que puede mejorar la absorción y el aprovechamiento de ciertos medicamentos y nutrientes. A medida que avanza la comprensión de sus mecanismos de acción, la PIP emerge como un candidato prometedor para el desarrollo de intervenciones terapéuticas basadas en compuestos naturales.

La PIP ha mostrado un potencial importante para proteger a las neuronas, ya que puede ayudar a reducir el daño oxidativo, disminuir la inflamación, evitar

la muerte de células nerviosas y activar procesos de limpieza celular. Aunque ha sido estudiada como complemento terapéutico en diversas condiciones, como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad renal crónica (Tripathi et al., 2022), aún no se ha realizado ningún ensayo clínico específico en pacientes con EP. Las evidencias actuales sugieren que la PIP podría convertirse en un tratamiento complementario eficaz para la EP. El próximo paso será realizar ensayos clínicos en este grupo de pacientes, para evaluar posibles efectos adversos y optimizar la dosis.

Una de las principales limitaciones en el estudio de la EP es la capacidad limitada de los modelos animales actuales para reproducir por completo los procesos patológicos clave, como la acumulación de α -Syn, la muerte neuronal, la neuroinflamación y el estrés oxidativo. Nuestro grupo ha desarrollado recientemente un modelo parkinsoniano mediante la administración de β -sitosterol- β -D-glucósido (BSSG) directamente en el cerebro. Este modelo reproduce muchas de las alteraciones observadas en la EP (Soto-Rojas et al., 2020) y podría ser una herramienta valiosa para investigar los efectos neuroprotectores de la PIP.

Otra limitación importante es que la PIP no siempre se absorbe con facilidad ni alcanza niveles suficientes en el cerebro para ejercer sus efectos. Por ello, aunque en distintos estudios se han utilizado dosis específicas con resultados prometedores, aún se busca la mejor forma de asegurar que el compuesto llegue de manera eficaz al sistema nervioso (Ren et al., 2019). En este sentido, nuevas estrategias, como el uso de formulaciones que mejoren su absorción o distintas formas de administración, podrían ayudar a potenciar sus efectos en el futuro.

Los estudios de Weyers et al. (2022) y Agrawal et al. (2018) han mostrado resultados alentadores al combinar estas estrategias. Aunque aún faltan años para su implementación clínica, la PIP podría consolidarse como un tratamiento innovador para la EP, y contribuir a reducir los síntomas motores y no motores, así como el consumo de múltiples medicamentos y los altos costos asociados al tratamiento, mejorando en el futuro la calidad de vida de millones de pacientes.

Referencias

- ❖ Agrawal, M., Saraf, S., Saraf, S., Antimisiaris, S. G., Chougule, M. B., Shoyele, S. A., y Alexander, A. (2018). Nose-to-brain drug delivery: An update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. *Journal of Controlled Release*, 281, 139–177. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.05.011>
- ❖ Ahn, S., Springer, K., y Gibson, J. S. (2022). Social withdrawal in Parkinson's disease: A scoping review. *Geriatric Nursing*, 48, 258–268. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.10.010>



- ❖ Ascherio, A., y Schwarzschild, M. A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30230-7)
- ❖ Azam, S., Park, J.-Y., Kim, I.-S., y Choi, D.-K. (2022). Piperine and its metabolite's pharmacology in neurodegenerative and neurological diseases. *Biomedicines*, 10(1), Article 154. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010154>
- ❖ Balakrishnan, R., Azam, S., Kim, I.-S., y Choi, D.-K. (2023). Neuroprotective effects of black pepper and its bioactive compounds in age-related neurological disorders. *Aging and Disease*, 14(3), 750–777. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.1022>
- ❖ Blesa, J., Foffani, G., Dehay, B., Bezard, E., y Obeso, J. A. (2022). Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: Which happens first? *Nature Reviews Neuroscience*, 23(2), 115–128. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00542-9>
- ❖ Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., y Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- ❖ Burré, J. (2015). The synaptic function of α -synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(4), 699–713. <https://doi.org/10.3233/jpd-150642>
- ❖ Correia, A. O., Cruz, A. A. P., de Aquino, A. T. R., Diniz, J. R. G., Santana, K. B. F., Cidade, P. I. M., Peixoto, J. D., Lucetti, D. L., Nobre, M. E. P., da Cruz, G. M. P., Neves, K. R. T., y Viana, G. S. B. (2015). Neuroprotective effects of piperine, an alkaloid from the Piper genus, on the Parkinson's disease model in rats. *Journal of Neurology & Therapeutics*, 1(1), 1–8. <https://doi.org/10.14312/2397-1304.2015-1>
- ❖ Dong-Chen, X., Yong, C., Yang, X., Chen-Yu, S., y Li-Hua, P. (2023). Signaling pathways in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), Article 73. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01353-3>
- ❖ Elsworth, J. D. (2020). Parkinson's disease treatment: Past, present, and future. *Journal of Neural Transmission*, 127(5), 785–791. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02167-1>
- ❖ Gilbert, R. (2023, 20 de diciembre). *Parkinson's disease & end of life*. American Parkinson Disease Association. <https://www.apdaparkinson.org/article/death-parkinsons-disease-3/>
- ❖ Horn, J. R., y Hansten, P. D. (2017, 28 de julio). *Piperine drug interactions*. Pharmacy Times. <https://www.pharmacytimes.com/view/piperine-drug-interactions>
- ❖ Hu, X., Yu, L., Li, Y., Li, X., Zhao, Y., Xiong, L., Ai, J., Chen, Q., Wang, X., Chen, X., Ba, Y., Wang, Y., y Wu, X. (2024). Piperine improves levodopa availability in the 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease by suppressing gut bacterial tyrosine decarboxylase. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 30(2), e14383. <https://doi.org/10.1111/cns.14383>

- ❖ Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. (s. f.). *Tríptico de enfermedad de Parkinson*. <https://www.innn.salud.gob.mx/interna/transparencia/focalizada.html>
- ❖ Jourdain, V. A., Schechtman, G., y Di Paolo, T. (2014). Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: Clinical aspects and mechanisms of action. *Journal of Neurosurgery*, 120(1), 140–151. <https://doi.org/10.3171/2013.10.jns13332>
- ❖ Kim, S., Kwon, S.-H., Kam, T.-I., Panicker, N., Karuppagounder, S. S., Lee, S., Lee, J. H., Kim, W. R., Kook, M., Foss, C. A., Shen, C., Lee, H., Kulkarni, S., Pasricha, P. J., Lee, G., Pomper, M. G., Dawson, V. L., Dawson, T. M., y Ko, H. S. (2019). Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease. *Neuron*, 103(4), 627–641.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.035>
- ❖ Morris, H. R., Spillantini, M. G., Sue, C. M., y Williams-Gray, C. H. (2024). The pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 293–304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01478-2)
- ❖ Organización Mundial de la Salud. (2023, 9 de agosto). *Enfermedad de Parkinson*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- ❖ Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., Schrag, A.-E., y Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), Article 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- ❖ Radhakrishnan, D. M., y Goyal, V. (2018). Parkinson's disease: A review. *Neurology India*, 66(Suppl. 1), S26–S35. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451>
- ❖ Ren, T., Hu, M., Cheng, Y., Shek, T. L., Xiao, M., Ho, N. J., Zhang, C., Leung, S. S. Y., y Zuo, Z. (2019). Piperine-loaded nanoparticles with enhanced dissolution and oral bioavailability for epilepsy control. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104988. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104988>
- ❖ Shrivastava, P., Vaibhav, K., Tabassum, R., Khan, A., Ishrat, T., Khan, M. M., Ahmad, A., Islam, F., Safhi, M. M., y Islam, F. (2013). Anti-apoptotic and anti-inflammatory effect of piperine on 6-OHDA-induced Parkinson's rat model. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(4), 680–687. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.018>
- ❖ Soto-Rojas, L. O., Martínez-Dávila, I. A., Luna-Herrera, C., Gutierrez-Castillo, M. E., Lopez-Salas, F. E., Gatica-Garcia, B., Soto-Rodriguez, G., Bringas Tobon, M. E., Flores, G., Padilla-Viveros, A., Bañuelos, C., Blanco-Alvarez, V. M., Dávila-Ayala, J., Reyes-Corona, D., Garcés-Ramírez, L., Hidalgo-Alegria, O., De La Cruz-López, F., y Martinez-Fong, D. (2020). Unilateral intranigral administration of β -sitosterol β -D-glucoside triggers pathological α -synuclein spreading and bilateral nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the rat. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), Article 56. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00933-6>

- ❖ Thiel, A., Buskens, C., Woehrle, T., Etheve, S., Schoenmakers, A., Fehr, M., y Beilstein, P. (2014). Black pepper constituent piperine: Genotoxicity studies in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 66, 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.01.056>
- ❖ Tripathi, A. K., Ray, A. K., y Mishra, S. K. (2022). Molecular and pharmacological aspects of piperine as a potential molecule for disease prevention and management: Evidence from clinical trials. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 11(1), Article 16. <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00196-1>
- ❖ U.S. Food and Drug Administration. (s. f.). GRAS Notice No. 474: Piperine derived from the fruits of *Piper nigrum* L. (black pepper) or *P. longum* (long pepper). <https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?id=474&set=GRASNotices>
- ❖ Weyers, M., Peterson, B., Hamman, J. H., y Steenekamp, J. H. (2022). Formulation of chitosan microparticles for enhanced intranasal macromolecular compound delivery: Factors that influence particle size during ionic gelation. *Gels*, 8(11), Article 686. <https://doi.org/10.3390/gels8110686>
- ❖ Wichmann, T., y DeLong, M. R. (2016). Deep brain stimulation for movement disorders of basal ganglia origin: Restoring function or functionality? *Neurotherapeutics*, 13(2), 264–283. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0426-6>
- ❖ Wijers, A., Ravi, A., Evers, S. M. A. A., Tissingh, G., y van Mastrigt, G. A. P. G. (2024). Systematic review of the cost of illness of Parkinson's disease from a societal perspective. *Movement Disorders*, 39(11), 1938–1951. <https://doi.org/10.1002/mds.29995>
- ❖ Yu, L., Hu, X., Xu, R., Zhao, Y., Xiong, L., Ai, J., Wang, X., Chen, X., Ba, Y., Xing, Z., Guo, C., Mi, S., y Wu, X. (2024). Piperine promotes PI3K/AKT/mTOR-mediated gut-brain autophagy to degrade α -synuclein in Parkinson's disease rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 322, 117628. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117628>