

El eje microbiota-intestino-cerebro y las enfermedades neuropsicológicas: Una revisión sistemática

Trabajo Final de Máster de Neuropsicología

Autora: Gemma Sala Oró

Director: Rafael A. Caparrós González

22 de junio de 2021

Agradecimientos

A mi familia; especialmente a mi hija, por ser la esencia de este Trabajo Fin de Máster, y a mi marido, por formar equipo. A mi tutor, por su constante guía y acompañamiento.

Resumen

El cerebro y el intestino están estrechamente conectados mediante un sistema de comunicación bidireccional denominado “eje microbiota-intestino-cerebro”. Este eje se comunica con el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico con el fin de mantener la homeostasis del individuo. En esta revisión sistemática se pretende describir el conocimiento actual sobre la relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neuropsicológicas. Se encontraron 488 estudios en las bases de datos Pubmed, PsycINFO, Scopus, Web of Science, Biblioteca de la UOC, además de búsqueda descendente. Fueron analizados 38 registros de los cuales finalmente se seleccionaron 6 estudios que cumplían criterios de inclusión: lengua inglesa o española, que trataran sobre una enfermedad neuropsicológica diagnosticada, evaluación neuropsicológica realizada y con análisis de muestras de la microbiota intestinal. De cada uno de los artículos seleccionados se extrajo información relevante como el tipo de estudio y diseño, población y diagnóstico, objetivo del estudio, tests neuropsicológicos y/o pruebas de neuroimagen realizados, dominios y áreas cerebrales evaluados, microbiota intestinal, resultados y conclusiones así como principales limitaciones y riesgos de sesgo. Se obtuvieron resultados que relacionaban alteraciones de la microbiota intestinal con enfermedades neurodegenerativas, concretamente con la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson. La limitación principal de esta revisión es el número limitado de artículos sobre esta temática. Con el análisis de la microbiota se brinda la oportunidad de añadir un nuevo marcador biológico para facilitar el diagnóstico, la intervención y la investigación de las enfermedades neuropsicológicas.

Palabras clave

Eje microbiota-intestino-cerebro, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neuropsicológicas, evaluación neuropsicológica, microbiota intestinal.

Abstract

The brain and gut are closely connected by a two-way communication system called the "microbiota-gut-brain axis." This axis communicates with the central nervous system the autonomic nervous system and the enteric nervous system in order to maintain the homeostasis of the individual. This systematic review aims to describe the current knowledge on the relationship between the intestinal microbiota and neuropsychological diseases. 488 studies were found in the databases Pubmed, PsycINFO, Scopus, Web of Science, UOC Library, in addition to a descending search. 38 records were analyzed from which 6 studies were finally selected that met the inclusion criteria: English or Spanish language, dealing with a diagnosed neuropsychological disease, neuropsychological evaluation carried out and with analysis of samples of the intestinal microbiota. Relevant information was extracted from each of the selected articles, such as the type of study and design, population and diagnosis, study objective, neuropsychological tests and/or neuroimaging tests performed, brain domains and areas evaluated, intestinal microbiota, results and conclusions as well as main limitations and risks of bias. Results were obtained that related alterations of the intestinal microbiota with neurodegenerative diseases, specifically with Alzheimer's and Parkinson's disease. The main limitation of this review is the limited number of articles on this topic. Microbiota analysis provides the opportunity to add a new biological marker to facilitate the diagnosis, intervention and investigation of neuropsychological diseases.

Keywords

Intestinal microbiota, microbiota-gut-brain axis, neurodegenerative diseases, neuropsychological diseases, neuropsychological evaluation.

Índice

Resumen.....	4
<i>Abstract</i>	5
1. Introducción.....	7
2. Métodos.....	9
3. Resultados.....	11
4. Discusión.....	17
5. Referencias bibliográficas.....	21
6. Anexo.....	27

1. Introducción

La microbiota es el conjunto de bacterias, arqueas, virus, hongos y protozoos que colonizan de forma estable tanto la superficie epidérmica como los conductos y cavidades corporales que se comunican con el exterior, siendo el tracto gastrointestinal el que alberga la mayor comunidad bacteriana (The Human Microbiome Project, 2016). En individuos sanos, aproximadamente el 90% de la microbiota intestinal está formada por los filotipos Firmicutes y Bacteroidetes; pudiéndose clasificar en tres enterotipos (Arumugam et al., 2011): *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo 3); a pesar de que existe una gran variabilidad interpersonal. La totalidad de los genes de los microorganismos se denomina microbioma y supera en unas ciento cincuenta veces a los genes de las células humanas (Qin et al., 2010).

El cerebro y el intestino están estrechamente conectados mediante un sistema de comunicación bidireccional. Se ha comprobado que la microbiota tiene un papel determinante en este sistema de comunicación, formando el denominado “eje microbiota-intestino-cerebro” (Cryan & Dinan, 2012; Collins et al., 2012; Foster et al., 2016; Bauer et al., 2016; Fung et al., 2017; Clapp et al., 2017). Con el fin de mantener la homeostasis del individuo, se establecen comunicaciones entre el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico. El nervio vago contiene aproximadamente un 80% de fibras aferentes, las cuales transmiten información ascendente desde el tracto digestivo hasta el tronco del encéfalo (Bonaz et al., 2018). La microbiota es productora de metabolitos, neurotransmisores, hormonas y generadora de microvesículas, los cuales se comunican de forma bidireccional con el sistema nervioso central (De la Fuente & Martín, 2021). La microbiota intestinal regula la producción de la mayoría de neurotransmisores, como el GABA, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la acetilcolina (Dinan & Cryan, 2016; Bauer et al., 2016). Destaca también su producción de ácidos grasos de cadena corta (propionato, butirato y acetato) que son metabolitos que interactúan con las neuronas del sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico (Bauer et al., 2016). Además, tienen un papel clave en el correcto funcionamiento de la barrera hematoencefálica (BHE), la cual actúa como filtro de las sustancias perniciosas evitando su acceso al cerebro (Montagne et al., 2015). La alteración de la BHE junto con el estrés y la consecuente alteración del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, aumentan la producción de citoquinas proinflamatorias, por parte del sistema inmune, contribuyendo al aumento de la permeabilidad intestinal (Bauer et al., 2016; Clapp et al., 2017). Durante el envejecimiento, la microbiota muestra un patrón más inestable, como en las primeras etapas de vida, disminuyendo la diversidad y la cantidad bacteriana, siendo ésta más susceptible a los factores externos. Estudios previos han comprobado que la alteración de la microbiota intestinal está relacionada directa o indirectamente con el desarrollo y transcurso de varias de las enfermedades conocidas actualmente, entre ellas las neuropsicológicas (Dinan & Cryan 2016; Guarner, F. et al., 2021). Las enfermedades neuropsicológicas son aquellas en las que existe una afectación cerebral que cursa con alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales. Su diagnóstico es efectuado de acuerdo con los criterios internacionales

de los manuales de diagnóstico de la American Psychological Association (APA, DSM-5, 2013) y la World Health Organization (OMS, ICD-11, 2018).

En la infancia, las alteraciones en el desarrollo de la microbiota se han relacionado con afectaciones en el neurodesarrollo cognitivo y del comportamiento tanto en estudios con animales, concretamente con ratones germ-free (Diaz et al. 2011; Cryan & Dinan, 2012), como en humanos (Cryan & Dinan, 2015; Carlson et al. 2017; Kelly et al., 2017). Existe correlación entre las alteraciones en la microbiota intestinal con los Trastornos del Espectro del Autismo (Collins et al., 2012; Dinan & Cryan, 2016; Sharon et al., 2016; Li et al., 2017; Strati et al., 2017) y con el Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (Aarts et al., 2017; Szopinska-Tokov et al., 2020).

En la edad adulta, alcanzamos una cierta estabilidad microbiana, aunque ésta se va a ver condicionada por factores como el tipo de alimentación, el ejercicio físico, el sueño, el entorno en el que vivimos, el estilo de vida y la gestión del estrés, así como con el uso de antibióticos y otros medicamentos (Conlon & Bird 2014; Leis, R. et al., 2021). La alteración en la microbiota intestinal se relaciona con varias enfermedades neuropsicológicas en el adulto como: la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer (Dinan & Cryan, 2016; Sharon et al., 2016), la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la epilepsia, las enfermedades cerebrovasculares, la encefalopatía hepática (Collins et al., 2012) y algunos trastornos neuropsiquiátricos, principalmente la ansiedad y la depresión (Sharon et al., 2016; Clapp et al., 2017) y la esquizofrenia (Dinan & Cryan, 2016; Sharon et al., 2016).

En los últimos años se han publicado revisiones sistemáticas que relacionan algunas de las enfermedades citadas previamente con las alteraciones en la microbiota (Cryan et al., 2020; Shen et al., 2021), pero no existe hasta la fecha ninguna revisión que lo haga desde el punto de vista de la neuropsicología. El principal objetivo de la presente revisión es el de describir el conocimiento actual sobre la relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neuropsicológicas. Se pretende probar dos hipótesis: por un lado, que ciertos filotipos de bacterias puedan estar más presentes en unas enfermedades neuropsicológicas que en otras y, por otro, que puedan existir unas características comunes en el perfil neuropsicológico de las distintas enfermedades que se hayan relacionado con la microbiota intestinal y el eje intestino-cerebro.

2. Métodos

El apartado de metodología se llevó a cabo de acuerdo a los ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, PRISMA (Moher et al., 2009) y el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (www.handbook-cochrane.org).

Puesto que el principal objetivo fue el de describir si existe asociación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neuropsicológicas, la elección de los estudios se determinó de acuerdo a la metodología PEO: Participants, Exposure, Outcomes (Moola et al., 2015).

Los criterios de inclusión fueron los artículos de acceso libre experimentales, longitudinales, observacionales y de cohortes. Escritos en inglés o español, hasta el 21 de mayo de 2021. La población objeto de estudio fue tanto la infanto-juvenil como la de adultos, con una enfermedad neuropsicológica diagnosticada. Los criterios diagnósticos fueron efectuados de acuerdo con los criterios internacionales de los manuales de diagnóstico de la American Psychological Association (APA, DSM-5, 2013) y la World Health Organization (OMS, ICD-11, 2018). En cuanto a los criterios de exclusión, fueron los artículos con muestras animales, tesis doctorales, las ponencias, presentaciones en congresos y revisiones.

Las bases de datos consultadas fueron Pubmed, PsycINFO, Web of Science, Scopus y la base de datos de la Biblioteca Universitaria de la UOC (Atkinson & Cipriani, 2018). Véase **Anexo 1**.

La estrategia de búsqueda se realizó combinando dos conjuntos de palabras: el primero, referido a la microbiota intestinal (“microbioma” o “microbiome” o “microbiota intestinal” o “intestinal microbiota” o “eje microbiota-intestino-cerebro” o “microbiota-gut-brain axis”) y el segundo, a las enfermedades neuropsicológicas (“enfermedades neuropsicológicas” o “neuropsychological diseases/disorder” o “neuropsicología” o “neuropsychology”). Para una recuperación más completa de los artículos, los operadores booleanos fueron “Y” y “AND”.

Siguiendo el diagrama de flujo PRISMA, la selección de los estudios se basó en cuatro fases (Gates & March, 2016): Una primera fase de identificación (Fase 1), en la que se realizó la búsqueda de los artículos en las bases de datos en base a los criterios de búsqueda. Se eliminaron los duplicados. Una segunda fase de cribado (Fase 2), en la que se examinaron los títulos, los resúmenes y las palabras clave. Una tercera fase de elegibilidad (Fase 3), en la que se excluyeron los artículos claramente irrelevantes por no cumplir con los criterios de inclusión y de acorde a la metodología PEO. Se eligieron los potencialmente relevantes y se analizó las referencias bibliográficas de los mismos en búsqueda de artículos potencialmente incluibles. Un artículo fue incluido mediante esta búsqueda descendente. Finalmente, una cuarta fase de inclusión de los artículos (Fase 4) que sí se consideraron potencialmente relevantes, de los cuales se recuperó y examinó el texto completo para verificar el grado de cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Nuevamente, se excluyeron los que no los cumplían.

La evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos se realizó siguiendo el Capítulo 8 del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (Higgins & Green, 2011). Los principales riesgos de sesgo fueron la heterogeneidad tanto metodológica como en las muestras de los diversos estudios hallados.

3. Resultados

A continuación se presenta un gráfico (**Figura 1**) con el procedimiento realizado para la búsqueda de artículos. El primer método de búsqueda fue el ascendente y consistió en la búsqueda de los artículos en las bases de datos examinadas. El segundo método de búsqueda, el descendente, consistió en revisar las listas de las referencias de los artículos seleccionados para localizar otros artículos potencialmente incluíbles en la presente revisión. Se identificaron un total de 488 artículos, resultando en 306 después de eliminar los duplicados. A posteriori del cribado inicial, se analizaron el título y el resumen, y se excluyeron los artículos que no cumplían la metodología PEO (Moher et al., 2009; Moola et al., 2015) ni los criterios de inclusión, obteniendo un total de 38 artículos potenciales. Finalmente, se procedió a la lectura exhaustiva de cada uno de ellos, excluyendo nuevamente los que no cumplían criterios, resultando una muestra total final de 6 artículos, publicados entre 2018 y 2021. La totalidad de los estudios que cumplen los criterios de inclusión fueron llevados a cabo en Asia, concretamente en China (Qian et al., 2018; Liu et al., 2019; Liu et al., 2020; Duan et al., 2021) y Japón (Saji et al., 2019), a excepción de uno, que fue llevado a cabo en Luxemburgo (Baldini et al., 2020). Se localizó también otro artículo que parecía cumplir criterios pero finalmente no pudo ser incluido ya que se contactó con los autores mediante la plataforma ResearchGate y por correo electrónico, pero hasta la fecha de entrega de la revisión no se ha obtenido respuesta.

El resumen de la extracción sistemática de los datos principales de los artículos incluidos en la presente revisión ha sido sintetizado en una tabla (**Tabla 1**), la cual incluye: el tipo de estudio y diseño, la población y el diagnóstico, el objetivo principal del estudio, los tests neuropsicológicos y/o pruebas de neuroimagen realizados, los dominios y las áreas cerebrales evaluados, la evaluación de la microbiota intestinal, los resultados y las conclusiones así como las principales limitaciones y riesgos de sesgo.

Las enfermedades neuropsicológicas analizadas en los seis artículos han sido el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la Enfermedad de Parkinson. En relación a la microbiota intestinal, el DCL se ha relacionado con un aumento de los Bacteroidetes (Liu et al., 2019; Liu et al., 2020; Duan et al., 2021) y un descenso de Clostridia, filo Firmicutes (Liu et al., 2020; Duan et al., 2021), así como un aumento de la bacteria Gram negativa *Coprobacter* (Duan et al., 2021). La EA, se ha relacionado con un descenso de Firmicutes y un aumento de Proteobacteria (Liu et al., 2019) y con un descenso de los microbios del enterotipo I, principalmente Bacteroides y un aumento de los del enterotipo III (Saji et al., 2019). La EP, se ha relacionado con un aumento de algunos *Clostridium* y *Butyricoccus* (Qian et al., 2018) y un aumento de la *Akkermansia muciniphila* y Lactobacillus, así como una disminución de Turicibacter (Baldini et al. 2020). La microbiota intestinal se ha analizado en la totalidad de los estudios mediante la técnica de secuenciación de genes 16S rRNA (Qian et al., 2018; Liu et al., 2019; Saji et al., 2019; Liu et al., 2020; Baldini et al., 2020; Duan et al., 2021). Los tests más frecuentemente usados, concretamente en cuatro de los seis artículos incluidos, han sido: el Mini-Mental State Examination (MMSE), la Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o su versión de Beijing y la Clinical Dementia Rating Scale (CDRS) (Qian et al., 2018; Liu et al., 2019; Saji et al., 2019; Liu et al.

2020). Como técnicas de neuroimagen, destaca la Resonancia Magnética por Imagen (RMI) ya que ha sido utilizada en los dos artículos que han realizado técnicas de neuroimagen (Saji et al., 2019; Liu et al., 2020).

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios según las fases de la revisión sistemática.

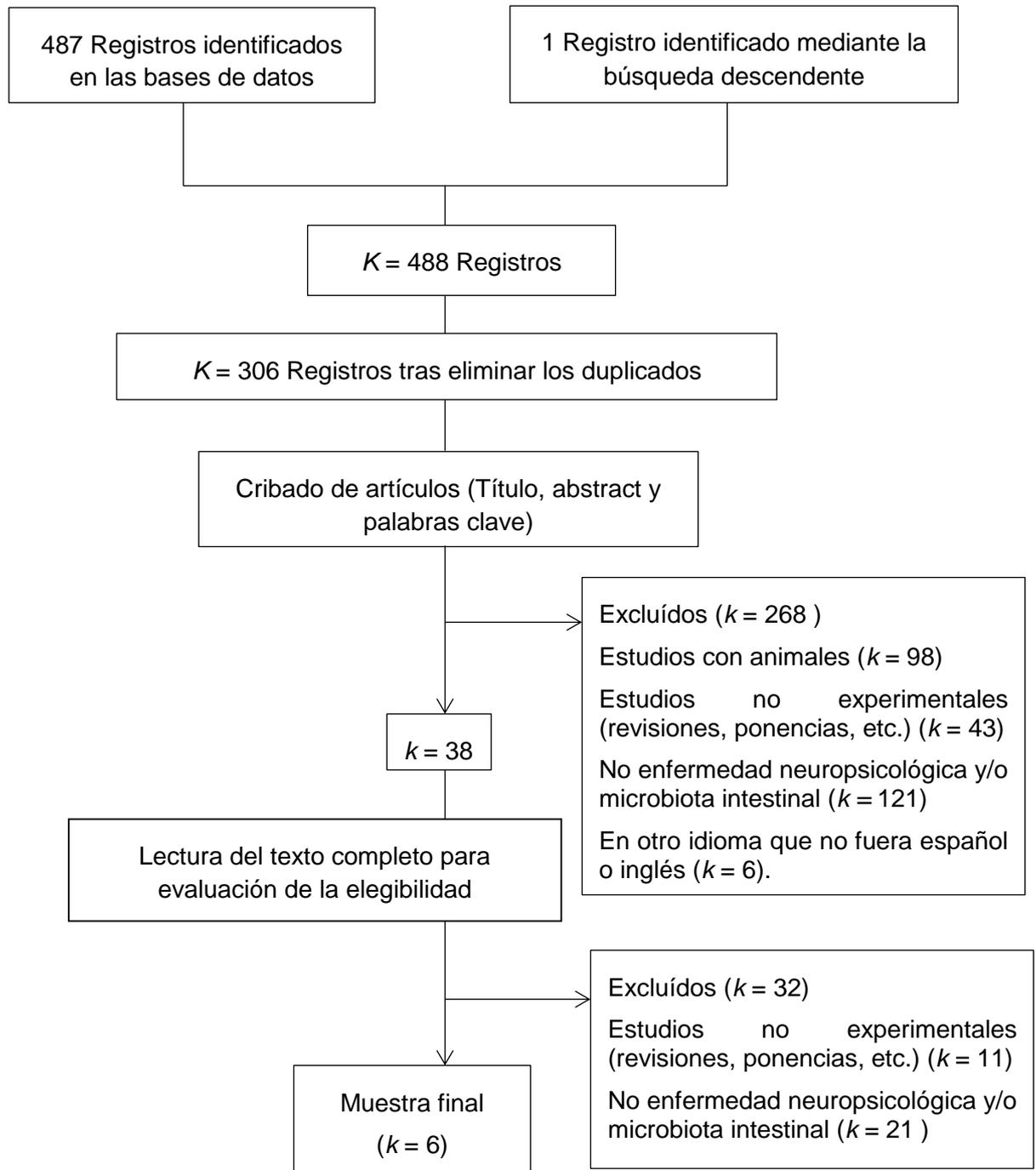


Tabla 1. Resumen de las principales características de los estudios incluidos

Estudio y Diseño	Población/ Diagnóstico	Objetivo	Tests Neuropsicológicos/ Neuroimagen	Dominios/Áreas cerebrales evaluados	Microbiota intestinal	Resultados/Conclusiones	Limitaciones/ Riesgos de sesgo
Qian et al. (2018) Estudio Transversal	90 45 Enfermedad de Parkinson (EP) 45 Grupo control (Sus esposos/as)	Explorar la composición de la microbiota fecal en los pacientes chinos diagnosticados de EP.	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Mini Mental State Examination (MMSE) Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Evaluación de la actividad mental, comportamiento y estado de ánimo. Autoevaluación de las actividades de la vida diaria. Evaluación motora. Complicaciones de la terapia. Estadificación de Hoehn y Yahr de la gravedad de la EP. Escala ADL de Schwab e Inglaterra. Estado cognitivo global Visuoespacial/Funciones Ejecutivas Nominación Atención Abstracción Lenguaje Memoria demorada Orientación	En EP: ↑ <i>Clostridium Iv</i> ↑ <i>Aquabacterium</i> ↑ <i>Holdemania</i> , ↑ <i>Sphingomonas</i> ↑ <i>Clostridium XVIII</i> ↑ <i>Butyricoccus</i>	Existe una disbiosis en la microbiota intestinal en las personas diagnosticadas de EP. Ciertas bacterias correlacionan con las características clínicas de la EP, incluido el tiempo de duración de la enfermedad (<i>Escherichia/Shigella</i>), severidad, medicación (<i>Dorea</i> y <i>Phascolarctobacterium</i>) y síntomas no-motores. Los géneros <i>Butyricoccus</i> y <i>Clostridium XIVb</i> se asociaron con el deterioro cognitivo (MMSE y MoCA).	Tamaño de la muestra. Análisis del metagenoma de la microbiota intestinal más específicos (a nivel funcional y análisis más completos de las especies). Realizar estudios longitudinales focalizados en las diferentes etapas de la EP, para analizar la progresión de la enfermedad. Alto riesgo de sesgo de selección.
Liu et al. (2019). Estudio prospectivo y transversal.	97 33 Enfermedad de Alzheimer (EA) 32 Deterioro cognitivo leve amnésico (aMCI, en inglés)	Identificación de las diferencias en el microbioma entre los pacientes con Enfermedad de Alzheimer y la cognición en adultos sanos	Mini-Mental State Examination (MMSE) Clinical Dementia Rating (CDR) Versión de Beijing de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA, en inglés)	Estado cognitivo global Visuoespacial/Funciones Ejecutivas Nominación Atención Abstracción Lenguaje	En EA: ↓Firmicutes (<i>Ruminococcus</i>) ↑Proteobacteria (<i>Enterobacteriaceae</i>)	Se evidencia relación entre el descenso en los Firmicutes y la EA. El descenso en los Firmicutes (<i>Clostridiaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Ruminococcus</i>) disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta en las personas con EA, correlacionando positivamente con las alteraciones cognitivas (MMSE y MoCA).	El diagnóstico de EA fue realizado siguiendo las guías del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Alto riesgo de sesgo de

32 adultos sanos (HC, en inglés)

Memoria demorada
Orientación

En aMCI:
↑Bacteroidetes

El aumento de las bacterias proinflamatorias *Enterobacteriaceae* y sus hallegados, correlacionan significativamente con el inicio y progresión de la enfermedad.

Se indica un papel potencial de los Bacteroidetes en la etapa predemencia (aMCI) de la EA.

Se sugiere que los análisis de la microbiota intestinal pueden ser útiles como indicadores precoces de la evolución de la aMCI hacia la EA.

Saji et al. (2019).

128
34 con demencia
94 adultos sanos

Investigar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la demencia, en población Japonesa, realizando una evaluación integral de la función cognitiva

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Clinical Dementia Rating Global Score y sum of boxes (CDR-GB y CDR-SB)

Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog)

Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM)

Frontal Assessment Battery (FAB)

Logical Memory subtests I y II de la Wechsler Memory Scale-Revised (LM-WMSR)

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Tomografía Computarizada de

Estado cognitivo global
Recuperación de palabras
Nombrar objetos y dedos
Seguir indicaciones
Praxis constructiva e ideacional
Orientación
Reconocimiento de palabras
Recordar las instrucciones
Expresión oral
Comprensión
Dificultad para encontrar palabras
Inteligencia no verbal (Factor G)
Funciones ejecutivas
Memoria lógica
Observar la presencia o ausencia de cambios vasculares en neuroimagen, como los infartos subcorticales. También se cuantificó la atrofia

En EA:
↓Microbios enterotipo (principalmente ↓Bacteroides)
↑Microbios enterotipo III, clasificados como "otras" bacterias.

Los análisis multivariados, después de ajustar los factores de riesgo, revelaron que una menor presencia de Bacteroides y una mayor presencia de "otras bacterias" se asocian con la presencia de demencia (EA).

No se puede establecer una relación causal entre las diferencias entre la microbiota intestinal y la demencia.

Futuros estudios deberían incluir medidas de ADN de secuenciación que discriminen los géneros y especies de microorganismos clasificados como "otras bacterias" en este estudio.

No se han tenido en cuenta factores que han podido actuar como factores de confusión: la liberación de marcadores inflamatorios, de metabolitos como TMAO, los parámetros nutricionales y dietéticos y el análisis de la proteína precursora β amiloide.

Alto riesgo de sesgo de selección.

emisión monofotónica (SPECT).
 cortical e hipocampal
 Observar la presencia o ausencia de la reducción en el flujo sanguíneo en el área de la circunvolución del giro cingulado posterior y/o precúneo.

Liu et al. (2020)	42	Estudiar cómo la actividad cerebral intrínseca y la función cognitiva se asocian con perfiles concretos en la microbiota intestinal en pacientes con aMCI.	Mini-Mental State Examination (MMSE) Clinical Dementia Rating (CDR) Versión de Beijing de la Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA, en inglés) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF)	Estado cognitivo global Visuoespacial/Funciones Ejecutivas Nominación Atención Abstracción Lenguaje Memoria demorada Orientación	En aMCI: ↑Bacteroidetes (en todos los niveles, del filo al género) ↓Clostridia (filo Firmicutes, familias <i>Lachnospiraceae</i> y <i>Clostridiaceae</i> , género <i>Blautia</i> y <i>Ruminococcus</i>). Este último está implicado en la producción de ácidos grasos de cadena corta.	Los sujetos con aMCI tienen una microbiota intestinal distinta comparado con el HC. La actividad cerebral en estado de reposo y las funciones cognitivas se ejecutan en paralelo a bacterias específicas. En aMCI, el filo <i>Bacteroidetes</i> correlacionó negativamente con valores fALFF en la vermis cerebelar IV-V. La abundancia relativa de la familia <i>Ruminococcaceae</i> , correlaciona negativamente con valores fALFF del núcleo lenticular izquierdo y el pálido.	Tamaño de la muestra pequeño. No diferenciación entre el entorno luminal y mucoso, ni diferencias regionales de la microbiota intestinal. No se evaluaron los cambios funcionales bacterianos (metabólico e inflamatorio). La función cerebral sólo se estudió en estado de reposo. Alto riesgo de sesgo de selección.
Baldini et al. (2020)	309	Investigar los cambios en la microbiota intestinal de las personas con EP, enfocándose en posibles covariables que influyen en la composición microbiana y las consecuencias	Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)	Evaluación de la actividad mental, comportamiento y estado de ánimo. Autoevaluación de las actividades de la vida diaria. Evaluación motora. Complicaciones de la terapia. Estadificación de Hoehn y Yahr de la gravedad de la EP. Escala ADL de Schwab e Inglaterra.	En EP (nivel especies): ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> En EP (nivel género): ↑ <i>Lactobacillus</i>	Los resultados de la UPDRS (subescala III) correlacionaron con tres géneros bacterianos (<i>Peptococcus</i> , <i>Flavonifractor</i> y <i>Paraprevotella</i>). Los <i>Lactobacillus</i> correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad. La composición microbiana puede ser de utilidad como correlato de la	Algunas covariables no fueron investigadas (dieta, ejercicio, hábito tabáquico). El análisis de microbiota mediante 16S rRNA tiene sus limitaciones y puede dar lugar a clasificaciones erróneas. Al tratarse de un estudio transversal no se pueden

		metabólicas.			↓Turicibacter	severidad de la EP. La composición en la microbiota intestinal puede repercutir en las capacidades metabólicas y manifestarse con síntomas no-motores y estreñimiento.	hacer inferencias causales. No se ha tenido en cuenta el metabolismo del hésped. Alto riesgo de sesgo de selección
Duan et al. (2021)	80	Investigar las diferencias preoperatorias en la microbiota intestinal (MI), la disfunción de la barrera intestinal y la inflamación de bajo grado entre personas en estado preclínico de la Enfermedad de Alzheimer (EA): Subjective cognitive decline (SCD), en inglés	Versión básica del Beijing de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA-B, en inglés) Clinical Dementia Rating Scale (CDR) Auditory Verbal Learning Test-Hua Shan (AVLT-H) Trail Making Test B (TMT-B) Clock-Drawing Test (CDT-30) Semantic Fluency Test	Estado cognitivo global Orientación Cálculo Abstracción Atención Concentración Memoria Funciones Ejecutivas Lenguaje Visuoconstrucción	En SCD: ↑Bacteroidetes ↓Firmicutes: ↓ <i>Christensenella</i> - <i>ceae</i> en SCD y aMCI. ↑bacteria proinflamatoria <i>Gram negativa</i> en SCD, en comparación con aMCI y NC. En aMCI: ↑niveles de la bacteria <i>Gram negativa Coprobacter</i> .	Los pacientes analizados con demencia, preparados para realizar una cirugía ortopédica, presentaron una disbiosis de la microbiota intestinal y alteración de la permeabilidad intestinal. Los pAD (principalmente los SCD), presentaron reducción de la diversidad bacteriana, con un aumento de las bacterias Gram-negativas y un descenso de las bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta. También se observó disfunción de la barrera intestinal e inflamación de bajo grado. Lo anterior correlaciona con la función neurocognitiva	Tamaño de la muestra. No se analizaron los ácidos grasos de cadena corta en las muestras de heces. Alto riesgo de sesgo de selección.
Estudio de casos y controles	36 con neurocognición normal (NC, en inglés) 26 en fase prodrómica de la Enfermedad de Alzheimer (EA): Subjective cognitive decline (SCD), en inglés 18 con aMCI	Investigar las diferencias preoperatorias en la microbiota intestinal (MI), la disfunción de la barrera intestinal y la inflamación de bajo grado entre personas en estado preclínico de la Enfermedad de Alzheimer (EA): Subjective cognitive decline (SCD), en inglés y personas del grupo control.	Versión básica del Beijing de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA-B, en inglés) Clinical Dementia Rating Scale (CDR) Auditory Verbal Learning Test-Hua Shan (AVLT-H) Trail Making Test B (TMT-B) Clock-Drawing Test (CDT-30) Semantic Fluency Test	Estado cognitivo global Orientación Cálculo Abstracción Atención Concentración Memoria Funciones Ejecutivas Lenguaje Visuoconstrucción	En SCD: ↑Bacteroidetes ↓Firmicutes: ↓ <i>Christensenella</i> - <i>ceae</i> en SCD y aMCI. ↑bacteria proinflamatoria <i>Gram negativa</i> en SCD, en comparación con aMCI y NC. En aMCI: ↑niveles de la bacteria <i>Gram negativa Coprobacter</i> .	Los pacientes analizados con demencia, preparados para realizar una cirugía ortopédica, presentaron una disbiosis de la microbiota intestinal y alteración de la permeabilidad intestinal. Los pAD (principalmente los SCD), presentaron reducción de la diversidad bacteriana, con un aumento de las bacterias Gram-negativas y un descenso de las bacterias que producen ácidos grasos de cadena corta. También se observó disfunción de la barrera intestinal e inflamación de bajo grado. Lo anterior correlaciona con la función neurocognitiva	Tamaño de la muestra. No se analizaron los ácidos grasos de cadena corta en las muestras de heces. Alto riesgo de sesgo de selección.

4. Discusión

El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar los artículos científicos publicados hasta la fecha que estudien la relación entre la microbiota intestinal y las enfermedades neuropsicológicas. Concretamente, se han encontrado estudios que correlacionan la microbiota intestinal con las principales enfermedades neurodegenerativas: la enfermedad de Alzheimer (EA) (Saji et al., 2019; Liu et al., 2019) y su fase prodrómica, el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (Liu et al., 2019; Liu et al., 2020; Duan et al., 2021), así como la Enfermedad de Parkinson (EP) (Qian et al., 2018; Baldini et al., 2020). La demencia es un trastorno caracterizado por un deterioro cognitivo que afecta a la memoria y como mínimo a uno de los siguientes dominios (APA, DSM-5, 2013; OMS, ICD-11, 2018): praxias, pensamiento abstracto, lenguaje, funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales, personalidad y habilidades sociales. Para considerarse una demencia este deterioro tiene que afectar de manera significativa a la funcionalidad de la persona en su vida diaria. En las primeras fases de la EA, destaca principalmente la afectación en la memoria y en la EP, aspectos como las funciones ejecutivas, las capacidades visuoespaciales y la fluencia verbal (Bruna et al., 2011; Subirana et al., 2011).

En esta revisión sistemática se han incluido artículos que analizan la microbiota intestinal en personas con una enfermedad neuropsicológica diagnosticada, y en los que se ha realizado una evaluación neuropsicológica mediante tests y/o pruebas de neuroimagen (**Tabla 2**). En relación a la microbiota intestinal, en los seis artículos incluidos en esta revisión sistemática no se ha encontrado un perfil de la microbiota intestinal unánime que caracterice a cada una de las enfermedades estudiadas. Sería conveniente seguir investigando este aspecto en el futuro para poder comprobar o no la existencia de un perfil microbiano específico. A pesar de ello, sí se han encontrado características en común y diferencias microbianas en relación a los grupos controles: según los artículos analizados, en la EP destacan un aumento de los géneros *Butyricoccus* y *Clostridium*, que correlacionan con el deterioro cognitivo evaluado con MMSE y MoCA (Qian et al., 2018) y un aumento de la *Akkermansia* al nivel de especies y de los *Lactobacillus*, al nivel de género (Baldini et al., 2020). Los *Lactobacillus* correlacionaron positivamente con la duración de la enfermedad y el estreñimiento (Baldini et al., 2020). La alteración de los *Lactobacillus* en las personas con EP también fue hallada previamente por otros autores (Petrov et al., 2017). En el DCL destaca un aumento de los Bacteroidetes (Liu et al., 2019; Liu et al., 2020) y una disminución del género *Clostridia* (Liu et al., 2020) así como niveles elevados de la bacteria proinflamatoria Gram negativa *Coprobacter* (Duan et al., 2021). En la fase de demencia de la EA, destaca un descenso en los Firmicutes (Liu et al., 2019; Duan et al., 2021) junto con un aumento de las Proteobacterias (Liu et al., 2019); un descenso de los Bacteroides (Saji et al., 2019) y un aumento de los Bacteroidetes así como un aumento de las bacterias proinflamatorias Gram-negativas (Duan et al., 2021). La menor presencia de Firmicutes y el aumento de Bacteroidetes en la EA también fue hallada en estudios previos, como el de Vogt et al., 2017. En el artículo de B. Li et al., 2019, observaron que la abundancia de *Akkermansia* en las personas con EA, correlacionaba positivamente con la atrofia temporal medial característico de esta

enfermedad. Por lo tanto, destacan una reducción de las bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta y un aumento de las bacterias proinflamatorias. Tal y como se recoge en estudios previos (Hill et al., 2015), estas bacterias (como los Firmicutes, los Bacteroides y las Proteobacterias) median la producción de amiloides que inducen, a su vez, la producción de citoquinas proinflamatorias.

Como factor común entre las tres enfermedades estudiadas, destacan una disbiosis en la microbiota intestinal, una menor diversidad bacteriana y un estado de inflamación sistémica de bajo grado. Estos procesos estarían relacionados con la alteración de la permeabilidad intestinal y de la barrera hematoencefálica en el huésped, promoviendo un estado de neuroinflamación e impactando en la neurodegeneración (Liu et al., 2019). La disbiosis intestinal se caracteriza por la pérdida del estado de simbiosis fisiológica entre la persona y la microbiota que se halla en el intestino (Guarner et al., 2021). El estado de inflamación sistémica de bajo grado se postula que es causado por los metabolitos y componentes secretados por las bacterias. La menor riqueza en la diversidad de la microbiota intestinal, se asocia también al desarrollo del proceso proinflamatorio previamente mencionado. Concretamente, en la EP se ha visto que la alteración de la microbiota puede desencadenar una inflamación local, seguida de la agregación de alfa-sinucleína y generación de los cuerpos de Lewy, que son característicos de esta enfermedad (Petrov et al., 2017). En la EA, las alteraciones en la microbiota intestinal parecen contribuir en la acumulación de β -amiloides en el sistema nervioso central, produciendo neuroinflamación a través de varias vías neuroquímicas y neurometabólicas (B. Li et al., 2019).

Los datos obtenidos en la presente revisión sistemática están a favor de los obtenidos en revisiones previas (Pistollato et al., 2016; Dinan & Cryan, 2017; Gerhardt & Mohajeri, 2018; Van et al., 2018; Cryan et al., 2020) en las que se considera que una menor diversidad bacteriana y alteración en la microbiota durante el envejecimiento junto con la presencia de un estado proinflamatorio, parecen cooperar en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas. Estos procesos podrían contribuir en el debilitamiento de la función protectora de la barrera gastrointestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

La limitación principal de este estudio es el número limitado de estudios que se han encontrado que incluyan enfermedades neuropsicológicas diagnosticadas y evaluadas con tests neuropsicológicos y/o pruebas de neuroimagen, junto con análisis de la microbiota intestinal. Además, todos los artículos a excepción de uno (Baldini et al., 2020, que se realizó en Luxemburgo) proceden del continente asiático, por lo que es más difícil poder extrapolar los datos al resto de población. Cabe destacar también que todos los estudios incluidos son estudios transversales por lo que dada su naturaleza, no se pueden sacar inferencias causales. Por otro lado, la técnica de secuenciación de genes 16S rRNA para el análisis de la microbiota intestinal nos aporta información sobre varios niveles taxonómicos y sería interesante poder centrarnos sólo a un nivel para poder inferir conclusiones más unificadas. Finalmente, destacar que en las bases de datos analizadas solamente hemos encontrado, hasta la fecha, artículos que

estudien las enfermedades neurodegenerativas, desde un punto de vista neuropsicológico, y la microbiota intestinal.

A pesar de ello, las implicaciones para la práctica pueden ser muy importantes. Si desde un punto de vista neuropsicológico se empieza a ver relación entre la microbiota y las enfermedades neuropsicológicas, se abren nuevas oportunidades que ayuden en el diagnóstico, la intervención y la investigación de las enfermedades neuropsicológicas. Por un lado, en la práctica clínica, se abre una puerta a posibles marcadores biológicos que ayuden en el diagnóstico y permitan hacer el seguimiento del curso de estas enfermedades. Esto también posibilita nuevos tratamientos terapéuticos que complementen a los ya conocidos actualmente y que contemplen el uso de probióticos/prebióticos/psicobióticos (Sarkar et al., 2016; Rodríguez et al., 2021). Además, para la intervención de estas enfermedades, es conveniente considerar el establecimiento de una buena alimentación antiinflamatoria, descanso nocturno, actividad física, gestión del estrés así como el mantenimiento de unas adecuadas relaciones sociales. Este enfoque resalta aún más la importancia del trabajo en equipo conjunto con otros profesionales implicados en el abordaje de dichas enfermedades. Por otro lado, es importante tener en cuenta también que la toma de estos nuevos tratamientos pueden repercutir directa o indirectamente en el desarrollo de los tests neuropsicológicos y, por lo tanto, es necesario que investiguemos cómo pueden llegar a repercutir en la práctica clínica. Finalmente, y relacionado con el último punto, mediante el análisis de la microbiota (en el caso del presente estudio, la intestinal) se abren nuevas posibilidades de líneas de investigación para los neuropsicólogos y las enfermedades neuropsicológicas.

Como conclusión, y en relación a la pregunta objeto de estudio de la presente revisión sistemática, según los artículos analizados podríamos concluir que sí existe relación entre la microbiota intestinal y algunas de las enfermedades neuropsicológicas, en concreto con el Deterioro Cognitivo Leve (Liu et al., 2019; Liu et al., 2020; Duan et al., 2021), la Enfermedad de Alzheimer (Saji et al., 2019; Liu et al., 2019) y la Enfermedad de Parkinson (Qian et al., 2018; Baldini et al., 2020). A pesar de ello, son necesarios más estudios, y a poder ser longitudinales, con varias cohortes y que engloben varias enfermedades neuropsicológicas, para poder sacar conclusiones más fehacientes. Los estudios longitudinales, a diferencia de los transversales, nos aportarían diferentes medidas de la microbiota intestinal y de la evolución de la enfermedad neuropsicológica a lo largo del tiempo (Delgado & Llorca, 2004). En varias cohortes, para evitar el riesgo de sesgo de selección y obtener datos generalizables (Higgins & Green, 2011) y con varias enfermedades neuropsicológicas, para abarcar tanto la población infanto-juvenil como adulta y poder así generalizar los datos obtenidos, evitando centrarnos sólo en las enfermedades neurodegenerativas. Finalmente, destacar que los resultados expuestos en esta revisión sistemática resaltan la importancia de investigar la microbiota intestinal para complementar el conocimiento actual sobre las enfermedades neuropsicológicas.

Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos y los tests neuropsicológicos/pruebas de neuroimagen

ARTÍCULOS INCLUIDOS						
TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	Qian et al., 2018	Liu et al., 2019	Saji et al., 2019	Liu et al., 2020	Baldini et al., 2020	Duan et al., 2021
Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)	X				X	
Mini Mental State Examination (MMSE)	X	X	X	X		
Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o su versión de Beijing	X	X		X		X
Clinical Dementia Rating Scale (CDR)		X	X	X		X
Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Scale (ADAS-cog)			X			
Raven's Coloured Progressive Matrices			X			
Frontal Assessment Battery (FAB)			X			
Logical Memory (subtests I y II) de la Wechsler Memory Scale-Revised (LM-WMSR)			X			
Auditory Verbal Learning Test-Hua Shan (AVLT-H)						X
Trail Making Test B (TMT-B)						X
Clock-Drawing Test (CDT-30)						X
Semantic Verbal Fluency Test						X
PRUEBAS DE NEUROIMAGEN						
Magnetic Resonance Imaging (MRI)			X	X		
Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)			X			
Fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF)				X		

5. Referencias bibliográficas

Aarts, E., Ederveen, T., Naaijen, J., Zwiers, M., Boekhorst, J., Timmerman, H., Smeekens, S., Netea, M., Buitelaar, J., Franke, B., Van Hijum, S., Arias, A. (2017). Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS ONE*, 12(9), 1-17. Recuperado en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863139/>

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition (2013). Editorial Médica Panamericana.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Pslie, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J-M., Bertalan, M., Borrue, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Bjorn, H., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E.G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W.M., Brunak, S., Doré, J., MetaHIT Consortium, Weissenbach, J., Dusko, S., Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473, 174-180. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21508958/>

Atkinson, L., Cipriani, A. (2018). How to carry out a literatura search for a systematic review: a practical guide. *BjPsch Advances*, vol.24, 74-82. Recuperado de: <https://search.proquest.com/docview/2206471815/F47BBEC8F302490CPQ/1?accountid=15299>

Baldini, F., Hertel, J., Sandt, E., Thinnies, C., Neuberger-Castillo, L., Pavelka, L., Betsou, F., Krüger, R., Thiele, I. (2020). Parkinson's disease-associated alterations of the gut microbiome predict disease-relevant changes in metabolic functions. *BMC Biology* 18:62, 1-21. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517799/>

Bauer, K., Huus, K., Brett, B. (2016). Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cellular microbiology*, 18(5), 632-644. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26918908/>

Bonaz, B., Bazin, T., Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12(49), 1-9. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29467611/>

Bruna, O., Pelegrín, C., Bartrés, D., Gramunt, N., Subirana, J., Dergham, A. (2011). Deterioro cognitivo leve. En *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica* (269-288).

Carlson, A., Xia, K., Azcarate-Peril, A., Goldman, B., Ahn, M., Styner, M., Thompson, A., Geng, X., Gilmore, J., Knickmeyer, R. (2017). Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Society of Biological Psychiatry* 83, 148-159. Recuperado en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793975/>

- Clapp, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., Wakefield, S. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: The gut brain axis. *Clinics and Practice*, 7(987), 131-36. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641835/>
- Collins, S., Surette, M., Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10, 735-742. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2876>
- Conlon, M., Bird, A. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7, 17-44. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303825/>
- Cryan, J., Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews* 13, 701-712. Recuperado en: <https://www.nature.com/articles/nrn3346>
- Cryan, J., Dinan, T. (2015). More than a gut feeling: The microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 241-242. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262908/>
- Cryan, J., O'Riordan, K., Sandhu, K., Peterson, V., Dinan, T. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet*, 19, 179-194. Recuperado de: [https://www.thelancet.com/article/S1474-4422\(19\)30356-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1474-4422(19)30356-4/fulltext)
- De la Fuente, M., Martín, J.M., (2021). Psiconeuroinmunoendocrinología y eje microbiota-intestino-cerebro. Recuperado del Documento de Consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas, de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Sociedad Española de Neurología. Recuperado de: https://www.sen.es/pdf/2021/Consenso_Microbiota_2021.pdf
- Delgado, M. & Llorca, J. (2004). Estudios longitudinales: concepto y particularidades. *Rev. Esp. Salud Pública* 78, 141-148. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000200002
- Diaz, R., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkhol,, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS* 108(7), 3047-3052. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041077/pdf/pnas.201010529.pdf>
- Dinan, T. & Cryan, F. (2017). Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*, 592.2, 489-503. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233671/>
- Duan, M., Liu, F., Fu, H., Lu, S., Wang, T. (2021). Preoperative microbiomes and intestinal barrier function can differentiate prodromal Alzheimer's disease from normal neurocognition in elderly patients scheduled to undergo orthopedic surgery. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 11, 1-16. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33869072/>

- Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. (2016). Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol* 19(114), 1-7. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438800/>
- Fung, T., Olson, C., Hsiao, E. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*, 20(2), 145-155. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092661/>
- Gates, N.J., March, E.G. (2016). A Neuropsychologist's Guide To Undertaking a Systematic Review for Publication: Making the most of PRISMA Guidelines. *Neuropsychol Rev* 26, 109-120. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11065-016-9318-0>
- Gerhardt, S., & Mohajeri, H. (2018). Changes of Colonic Bacterial Composition in Parkinson's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, 10, 708, 1-23. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857583/>
- Guarner, F., Gómez, S., Álvarez, G. (2021). Disbiosis y patologías asociadas. Recuperado del Documento de Consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas, de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Sociedad Española de Neurología. Recuperado de: https://www.sen.es/pdf/2021/Consenso_Microbiota_2021.pdf
- Higgins, J.P.T., Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 (updated March 2011). Recuperado de: www.cochrane-handbook.org
- Hill, J. & Lukiw, W. (2015). Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience* 7 (9), 1-5. Recuperado de: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00009/full>
- Kelly, J., Minuto, C., Cryan, J., Clarke, G., Dinan, T. (2017). Cross talk: the microbiota and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 11(490), 1-31. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605633/>
- Leis, R., Collado, M.C., Gueimonde, M., (2021). Colonización y desarrollo de nuestra microbiota intestinal. Factores que la afectan. Cambios con la edad y estilo de vida. Recuperado del Documento de Consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas, de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Sociedad Española de Neurología. Recuperado de: https://www.sen.es/pdf/2021/Consenso_Microbiota_2021.pdf
- Li, Q., Han, Y., Dy, A.B., Hagerman, R. (2017). The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(120), 1-15. Recuperado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408485/>
- Li, B., He, Y., Ma, J., Huang, P., Du, J., Cao, L., Wang, Y., Xiao, Q., Tang, H., Chen, S. (2019). *Alzheimer's & Dementia*, 1357-1366. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434623/>

Liu, P., Jia, X-Z., Chen, Y., Yu, Y., Zhang, K., Lin, Y-J., Wang, B-H., Peng, G-P. (2021). Gut microbiota interacts with intrinsic brain activity of patients with amnesic mild cognitive impairment. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 27, 163-173. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7816203/>

Liu, P., Wu, L., Peng, G., Han, Y., Tang, R., Ge, J., Zhang, L., Jia, L., Yue, S., Zhou, K., Li, L., Luo, B., Wang, B. (2019). Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and healed in a Chinese cohort. *Brain, Behavior, and Immunity* 80, 633-643. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063846/>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine* 151 (4), 264-269. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/>

Montagne, A., Barnes S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R.E., Liu C.Y., Amezcua, L., Harrington M.G., Chui, H.C., Law, M., Zolovic, B.V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 85, 296-302. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4350773/>

Moola, S., Munn, Z., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Lisy, K., Mu, P. (2015). Conducting systematic reviews of association (etiology): the Joanna Briggs Institute's approach. *International Journal of Evidence-based Healthcare* 13 (3), 163-169. Recuperado de: https://journals.lww.com/ijebh/Fulltext/2015/09000/Conducting_systematic_reviews_of_association.8.aspx

National Institutes of Health. The Human Microbiome Project (2021). Recuperado de: <https://hmpdacc.org/>

Petrov, V., Saltykova, I., Zhukova, I., Alifirova, V., Zhukova, N., Dorofeeva, Y., Tyakht, A., Kovarsky, B., Alekseev, D., Kostryukova, E., Mironova, Y., Izhboldina, O., Nikitina, M., Perevozhikova, T., Fait, E., Babenki, V., Vakhitova, M., Govorun, V., Sazonov, A., (2017). Analysis of Gut Microbiota in Patients with Parkinson's Disease. *Biphsysics and Biochemistry*, 162 (6), 734-737. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429209/>

Pistollato, F., Sumalla, S., Elio, I., Masias M., Giampieri, F., Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624-634. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634977/>

Qian, Y., Yang, X., Xu, S., Wu, C., Song, Y., Qin, N., Chen, S.D., Xiao, Q. (2018). Alteration of the fecal microbiota in Chinese patients with Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 70, 194-202. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501802/>

Rodríguez, J., Clemente, A., Requena, T. (2021). Conceptos y características generales de probióticos, prebióticos y otros bióticos. Recuperado del Documento de

Consenso sobre la microbiota y el uso de probióticos/prebióticos en patologías neurológicas y psiquiátricas, de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Sociedad Española de Neurología. Recuperado de:

https://www.sen.es/pdf/2021/Consenso_Microbiota_2021.pdf

Saji, N., Niida, S., Murotani, K., Hisada, T., Tsuduki, T., Sugimoto, T., Kimura, A., Toba, K., Sakurai, T. (2019). Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Nature Scientific Reports* (9), 1. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-38218-7>

Sarkar, A., Lehto, S., Harty, S., Dinan, T., Cryan, J., Burnet, P. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends of Neuroscience*, 39 (11). Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793434/>

Sharon, G., Sampson, T., Geschwind, D., Mazmanian, S. (2016). The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 167, 915-932. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5127403/>

Shen, T., Yue, Y., He, T., Huang, C., Qu, B., Lv, W., Lai, H-Y. (2021). The association between the gut microtiota and parkinson's disease, a Meta-Analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(636545), 1-12. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643026/>

Strati, F., Cavalier, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5:24, 2-11. Recuperado en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28222761/>

Subirana, J., Crusat, M., Cullell, N., Cuevas, R., Signo, S., (2011). Demencias y enfermedad de Alzheimer. En *Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica* (289-317).

Szopinska-Tokov, J., Dam, S., Naaijen, J., Konstanti, P., Rommelse, N., Belzer, C., Buitelaar, J., Franke, B., Aarts, E., Arias, A. (2020). Investigating the gut microbiota composition of individuals with attention-deficit/hypeactivity disorder and association with symptoms. *Microorganisms*, 8(406), 1-15. Recuperado en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183143/>

Quin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Solvsten, K., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D.R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J-M., Le, D., Linneberg, A., Bjorn, H., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., MetaHIT Consortium, Bork, P., Dusko, S., Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 59-67. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/nature08821.pdf>

Van, V., Ying, S., Jamerlan, A., Soo, S., Yun, S., Hulme, J. (2018). Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in Alzheimer's disease. *Nutrients*, 10(1765), 1-18.

Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30441866/>

Vogt, N., Kerby, R., Dill-McFarland, K., Harding, S., Merluzzi, A., Johnson, S., Carlsson, C., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B., Rey, F. (2017). *Nature Scientific Reports*, 7 (13537), 1-11. Recuperado de:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29051531/>

World Health Organization. International Classification of Diseases, 11th Revision.

Recuperado de: <https://icd.who.int/en>

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA (HASTA EL 21 DE MAYO DE 2021)

	BIBLIO UOC	PUBMED	PSYCINFO	WEB OF SCIENCE	SCOPUS
EN ESPAÑOL					
Microbioma y enfermedades neuropsicológicas	0	0	0	0	0
Microbioma y neuropsicología	0	0	0	0	0
Microbiota intestinal y enfermedades neuropsicológicas	0	0	0	0	0
Microbiota intestinal y neuropsicología	0	0	0	0	0
Eje microbiota-intestino-cerebro y enfermedades neuropsicológicas	0	0	0	0	0
Eje microbiota-intestino-cerebro y neuropsicología	0	0	0	0	0
EN INGLÉS					
Microbiome and neuropsychological diseases/disorder	3 Repetidos: 1 Válidos: 0	33 Repetidos: 3 Válidos: 4	0	42 Repetidos: 18 Válidos: 1	36 Repetidos: 24 Válidos: 0
Microbiome and neuropsychology	3 Repetidos: 0 Válidos: 0	16 Repetidos: 1 Válidos: 0	157 Repetidos: 2 Válidos: 0	6 Repetidos: 5 Válidos: 0	10 Repetidos: 7 Válidos: 0
Intestinal microbiota and neuropsychological diseases/disorder	0	12 Repetidos: 12 Válidos: 0	0	24 Repetidos: 22 Válidos: 0	10 Repetidos: 8 Válidos: 0
Intestinal microbiota and neuropsychology	0	7 Repetidos: 7 Válidos: 0	32 Repetidos: 11 Válidos: 0	4 Repetidos: 4 Válidos: 0	4 Repetidos: 4 Válidos: 0
Microbiota-gut-brain axis and neuropsychological diseases/disorder	0	1 Repetidos: 1 Válidos: 0	1 Repetidos: 1 Válidos: 0	18 Repetidos: 16 Válidos: 0	1 Repetidos: 0 Válidos: 0
Microbiota-gut-brain axis and neuropsychology	1 Repetidos: 0 Válidos: 0	0	60 Repetidos: 30 Válidos: 0	5 Repetidos: 4 Válidos: 0	1 Repetidos: 1 Válidos: 0
TOTAL (487)	7	69	250	99	62
DUPLICADOS (182)	1	24	44	69	44
ARTICULOS QUE CUMPLEN CRITERIOS (5)	0	4	0	1	0

6 Artículos muestra final = Artículos búsqueda ascendente (5) + Artículo búsqueda descendente (1)