DESAFÍOS EMERGENTES EN LA INVESTIGACIÓN EN SALUD: NUEVAS PERSPECTIVAS

Comps.

María del Mar Molero Jurado
María del Carmen Pérez-Fuentes
África Martos Martínez
Silvia Fernández Gea
Elena Martínez Casanova

Editorial ASUNIVEP

Desafíos Emergentes en la Investigación en Salud: Nuevas Perspectivas

Comps.
María del Mar Molero Jurado
María del Carmen Pérez-Fuentes
África Martos Martínez
Silvia Fernández Gea
Elena Martínez Casanova

© Los autores. NOTA EDITORIAL: Las opiniones y contenidos de los textos publicados en el libro “Desafíos Emergentes en la Investigación en Salud: Nuevas Perspectivas”, son responsabilidad exclusiva de los autores; así mismo, éstos se responsabilizarán de obtener el permiso correspondiente para incluir material publicado en otro lugar, así como los referentes a su investigación.
Edita: ASUNIVEP
ISBN: 979-13-87910-03-7
Depósito Legal: AL 5633-2025
Imprime: Artes Gráficas Salvador
Distribuye: EDITORIAL ASUNIVEP

No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por ningún medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, u otros medios, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright

CAPÍTULO 1

Modificaciones del astigmatismo corneal tras la cirugía de cataratas

Álvaro Cristóbal Marín Lozano 13

CAPÍTULO 2

Protocolos éticos de IA para un soporte seguro e inclusivo en chatbots de salud mental

Cristina Caja Moya 21

CAPÍTULO 3

Análisis del brote psicótico y su tratamiento

María de los Ángeles Blasco Rocamora, María Elena García Lorenzo, Blas Torralba Risueño, Teresa Tapia Doval, Jorge Álvarez Moran, Dolores María Martínez Buendía, Jesús Amo Lozano, Susana Jiménez Martínez, Víctor Gallego Herrera, y María Antonia Hernández Arranz.....29

CAPÍTULO 4

Enfermería en Reumatología: Abordaje integral del paciente con Artritis Reumatoide y Lupus Eritematoso Sistémico

Cristina Brao Sierra, Gema Bejarano Pozuelo, y Daniel Vallejo Sierra..35

CAPÍTULO 5

Enfermería en Hematología: Cuidados en pacientes con Leucemias y Linfomas

Ana María Martín Gutiérrez, Jesús Baro Morales, y Juan Jesús Gámiz Muela 43

CAPÍTULO 6

Enfermería en cuidados respiratorios: Abordaje del paciente con insuficiencia respiratoria aguda

Juan Jesús Gámiz Muela, Ana María Martín Gutiérrez, y Jesús Baro Morales.....51

CAPÍTULO 7

Enfermería en Trasplante de Médula Ósea: Preparación, cuidados y seguimiento postrasplante

Jesús Baro Morales, Juan Jesús Gámiz Muela, y Ana María Martín Gutiérrez.....59

CAPÍTULO 8
Cuidados enfermeros en la sepsis grave: Protocolos de intervención y monitorización avanzada
Rocío Gálvez Vargas, María Dolores García Muñoz, y Manuela Martínez Gutiérrez 67

CAPÍTULO 9
Fisioterapia Deportiva Avanzada: Estrategias de prevención y recuperación de lesiones
Javier Jover Sánchez, José Sánchez Morales, y Álvaro Sánchez González 75

CAPÍTULO 10
Aplicaciones móviles en Enfermería: Evaluación crítica y oportunidades clínicas
Marta López Ferrer, Ivette Castilla Carrillo, y María Luisa Pereira Balboa 83

CAPÍTULO 11
Impacto del Voluntariado Enfermero en Programas de Salud Comunitaria
Pablo Jesús Mera Varela, María del Mar Fernández Muñoz, y Aroa Rodríguez Rodríguez 91

CAPÍTULO 12
Los trastornos de ansiedad y estrés en el ámbito universitario en el Grado de Educación Primaria: La interpretación del ukelele
Gema Teresa Quirant Asencio 99

CAPÍTULO 13
Cuidados de Enfermería en Inmunología Clínica: Atención al paciente con Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Elena Moreno Gómez, Rosanna Zurita Álvarez, y María Martínez Montoro 111

CAPÍTULO 14
Rechazo escolar y vínculo con la escuela frente a la inasistencia por síntomas somáticos: Diferencias y capacidad predictiva en adolescentes
María Pérez Marco, Andrea Fuster Rico, y Mariola Giménez-Miralles 119

CAPÍTULO 15
Complejo mayor de histocompatibilidad en infección por L. Infantum
Juan Francisco Gutiérrez Bautista.....127

CAPÍTULO 16
Enfermería y los fundamentos y beneficios de la Cura en Ambiente Húmedo
Juan Pedro Granados Navarro, Juan Manuel Díaz Sánchez, y Cristóbal Juárez García.....135

CAPÍTULO 17
Aplicación de la Realidad Virtual en fisioterapia para el tratamiento del dolor crónico musculoesquelético: Una revisión sistemática
Miguel Palomo Sánchez, Marta Trapero Serrano, y Cristian Martín González.....139

CAPÍTULO 18
Enfermería y la visita de atención domiciliaria
Juan Pedro Granados Navarro, Juan Manuel Díaz Sánchez, y Cristóbal Juárez García.....145

CAPÍTULO 19
Reconocimiento de Emociones Básicas en Música en adultos con y sin Discapacidad Intelectual
María Rueda Extremera y María Cantero García 151

CAPÍTULO 20
Ourense TermalAcces: Promoción de la accesibilidad termal en la provincia de Ourense
Iria Vázquez Silva, Breogán Riobóo Lois, Clara Grech Santi, y Sabela Pérez Martín.....157

CAPÍTULO 21
Enfermería y el cuidado del paciente con Trastorno de Espectro Autista
Antonia Rocío Martínez Viejo, María Blanco Rovira, y María Alfonso Castro 165

CAPÍTULO 22

Practical development of a personalized recommendation system to foster healthy habits: Design and implementation

Juan López Barreiro, Raquel Sainz Prado, Roi Painceira Villar, Hugo Espigares Martínez, Elena Andrade Gómez, & Pablo Hernández Lucas 171

CAPÍTULO 23

El impacto del consumo de Levonorgestrel sobre la microbiota intestinal y su relación con la epilepsia

Belén Monge Ochoa, Pilar Argente Arizón, Estefanía Zuriaga Marco, Laura Lomba Eraso, Estela Sangüesa Sangüesa, María del Pilar Garralaga Clemente, Lucía Estrada Tomás, y Naiara Martín Caler 179

CAPÍTULO 24

El plan de parto como mecanismo para mitigar la violencia obstétrica: Una revisión sistemática

Mónica Guerrero Molina, Pilar Cantillo Cordero, María Guadalupe Lucas Milán, y Cristina Requena Mansilla 189

CAPÍTULO 25

Relación entre rechazo escolar, metacognición negativa y superstición: Un análisis comparativo y predictivo

Carolina Gonzálvez Maciá, M. Begoña Alfageme González, y María Trinidad Cutanda-López 197

CAPÍTULO 26

Relación entre Rechazo Escolar y Estrategias de Aprendizaje: Enfoque en el componente afectivo-actitudinal

Mariola Giménez-Miralles, Andrea Fuster Rico, y Ángel Amat Seller 203

CAPÍTULO 27

El selenito sódico como nuevo antitumoral en cáncer de páncreas: Estudios in vitro e in vivo

Kevin Doello González, María Mercedes Peña Contreras, Alba Ortigosa Palomo, Cristina Mesas Hernández, María Ángeles Chico Lozano, y Patricia Lara Vera 211

CAPÍTULO 28

Evaluación de extractos ricos en fitoeno como estrategia antitumoral y antioxidante en Cáncer Colorrectal

Gloria Perazzoli, Kevin Doello González, Olga María García Valdeavero, Lidia Gago Bejarano, Raúl Vergara Rubio, y Cristina Jiménez Luna ...219

CAPÍTULO 29

Percepción del alumnado sobre las instalaciones deportivas de su entorno y la práctica de ejercicio de su círculo más cercano

José Manuel Delfa de la Morena, Beatriz Polo Recuero, Carlos Martín Martínez, y Miriam García González 227

CAPÍTULO 30

Efectividad del aprendizaje basado en juegos en la educación superior

Sebastián Sanz-Martos, Ganna Ovsyeyenko, Cristina Fernández Martínez, María Fernández Martínez, y Lucía Ortega Donaire 235

CAPÍTULO 31

Nuevas perspectivas terapéuticas en el Trastorno por Uso de Opioides: Buprenorfina subcutánea de liberación prolongada

Alicia Rodríguez García, Nieves Bertol Rando, María de la Almudena Maestre Maroto, Celia Arnau Latorre, y Marta Berbegal Bolsas 241

CAPÍTULO 32

Tratamiento del Cáncer de Colon con Nanopartículas cargadas del Extracto Etanólico de Euphorbia Lathyris: Experiencia in vitro e in vivo

Cristina Mesas Hernández, María Ángeles Chico Lozano, Patricia Lara Vera, Kevin Doello González, María Mercedes Peña Contreras, y Alba Ortigosa Palomo.....249

CAPÍTULO 33

Nanopartículas magnéticas como agentes de contraste en imágenes por resonancia magnética para el tratamiento del cáncer colorrectal: Una revisión sistemática

Lidia Gago Bejarano, Raúl Vergara Rubio, Cristina Jiménez Luna, Gloria Perazzoli, Francisco José Quiñonero Muñoz, y Olga María García Valdeavero 257

CAPÍTULO 34

Regulación de la poda sináptica por el receptor GPR30: Implicaciones en la neurodegeneración y neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson

Pilar Argente Arizón, Alicia Arruego Duaso, Adriana González Rey, Belén Monge Ochoa, María del Pilar Garralaga Clemente, Estela Sangüesa Sangüesa, Estefanía Zuriaga Marco, y Laura Lomba Eraso 265

CAPÍTULO 35

Desarrollo y evaluación de sistemas eutécticos profundos terapéuticos de ibuprofeno como alternativa para pacientes pediátricos con Intolerancia Hereditaria a Fructosa

Estefanía Zuriaga Marco, Estela Sangüesa Sangüesa, Marta Caro Samitier, Belén Monge Ochoa, Pilar Argente Arizón, María del Pilar Garralaga Clemente, y Laura Lomba Eraso 275

CAPÍTULO 36

Estudio de toxicidad de compuestos formados por lidocaína y fármacos anestésicos o antiinflamatorios para el desarrollo de formulaciones tópicas seguras

María del Pilar Garralaga Clemente, Estela Sangüesa Sangüesa, Belén Monge Ochoa, Pilar Argente Arizón, Estefanía Zuriaga Marco, y Laura Lomba Eraso 283

CAPÍTULO 37

Manejo de la presentación de nalgas desde la consulta de la matrona de atención primaria

Laura Naharro Rozas 291

CAPÍTULO 38

Estudio de las Alteraciones Hidroelectrolíticas, de Ácido Base y de Metabolismo Óseo Mineral en pacientes en Diálisis Peritoneal

Rosa María Plata Sánchez, Manuela Moreno Ramírez, y Vanesa García Chumillas 299

CAPÍTULO 39

Empatía cognitiva y empatía afectiva en adolescentes implicados en situaciones de bullying: una revisión sistemática sobre diferencias según el sexo

Elena Martínez Casanova, Pablo Molina Moreno, María del Mar Molero Jurado, Ana Belén Barragán Martín, y Francisco Manuel Morales Rodríguez 307

CAPÍTULO 23

El impacto del consumo de Levonorgestrel sobre la microbiota intestinal y su relación con la epilepsia

Belén Monge Ochoa, Pilar Argente Arizón, Estefanía Zuriaga Marco,
Laura Lomba Eraso, Estela Sangüesa Sangüesa, María del Pilar Garralaga Clemente,
Lucía Estrada Tomás, y Naiara Martín Caler
Universidad San Jorge

Introducción

Descripción del proyecto

Situación actual- Levonorgestrel

El Levonosgestrel es un progestágeno sintético empleado tanto como anticonceptivos hormonales de uso prolongado, como en la anticoncepción de emergencia. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ovulación y la alteración del moco cervical para impedir que los espermatozoides asciendan y den lugar a la formación del gameto (García-Calvente, 2017). Su estructura química deriva de la 19-nortestosterona, esto le permite unirse y activar el receptor de la progesterona, imitando así los efectos de esta hormona natural (Vrettakos y Bajaj, 2023).

Usado en casos de emergencia, su administración puede realizarse en una única dosis de 1,5 mg o en dos dosis de 0,75 mg con un intervalo de 12 horas. Para garantizar su máxima efectividad se debe tomar dentro de las primeras 24 horas después de haber mantenido relaciones sexuales, y seguirá siendo eficaz hasta las 72 horas con un 85% de eficacia en la reducción del riesgo de embarazo (Jacobson, Turok, Dermish, Nygaard, y Settles, 2024).

Su uso más habitual es el de anticonceptivo de uso regular. El Levonorgestrel se encuentra en anticonceptivos orales combinados (Levonorgestrel + etinilestradiol) y en dispositivos intrauterinos hormonales (DIU). Estos últimos tienen como mecanismo de acción liberar de forma continua pequeñas cantidades de Levonorgestrel en el útero, durante un periodo de 3 a 7 años, generando una reducción del grosor del endometrio, y dificultando así la implantación del óvulo fecundado (MedlinePlus. (s.f.). Sistema intrauterino de levonorgestrel, 2025).

El uso cotidiano de este tipo de anticonceptivos pone en entredicho la afectación de la microbiota intestinal en las pacientes, ya que factores como la dieta, el estrés, los antibióticos o los anticonceptivos, pueden alterar la composición de las bacterias intestinales, tanto en diversidad como en abundancia, generando disbiosis.

La microbota intestinal hace referencia al conjunto de estas bacterias intestinales, las cuales conviven en simbiosis con el organismo huésped realizando funciones clave para la salud del ser humano. Su composición puede variar en base a diferentes factores como los anteriormente nombrados (European Society of Neurogastroenterology and Motility, 2020).

Entre sus principales funciones destacan el metabolismo de nutrientes incapaces de ser digeridos, a partir de los cuales se obtiene energía y metabolitos, además de llevar a cabo la regulación del sistema inmune, activando células inmunitarias del intestino y protegiendo así al huésped de microorganismos patógenos (European Society of Neurogastroenterology and Motility, 2020).

Un uso continuo de Levonorgestrel puede generar modificaciones en la composición de la microbiota, afectando su efectividad (Coombes et al., 2020).

Investigaciones en modelos de experimentación han demostrado que tras la administración de Levonorgestrel, la variabilidad de la microbiota se incrementa notablemente. Se han encontrado un

aumento de bacterias como Desulfovibrio, Anaerovaz y Oscillibacter (Al-Gham et al., 2022). Todos estos cambios llevados a cabo en la microbiota pueden desencadenar disbiosis y con ello, el desarrollo de múltiples enfermedades metabólicas, inmunológicas y neurológicas.

A colación de estás últimas cada vez se da mayor importancia a la relación entre la disbiosis y las enfermedades neurológicas. Una revisión publicada en 2023 en Basic and Clinical Neuroscience destaca que la disbiosis intestinal podría estar implicada en el desarrollo de enfermedades neurológicas y del comportamiento, incluyendo la depresión, el trastorno del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer. El estudio enfatiza la necesidad de enfoques integrales para determinar el efecto individual de cada tipo de intervención en el estado somático o psicológico del paciente (Bidaki, Hekmati-Moghaddam, y Sadeh, 2023).

Recientemente, se está investigando el papel de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principales metabolitos generados en el colon por fermentación bacteriana, entre los que destacan el acetato, propionato y butirato, los cuales desempeñan funciones clave en la regulación del eje neuroinmunoendocrino.

Se ha demostrado que varias cepas bacterianas son capaces de modificar los niveles de precursores de neurotransmisores o sintetizar directamente compuestos como el ácido γ-aminobutirírico (GABA), la serotonina (5- HT), la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA). Éstos son fundamentales en la activación microglial y en funciones cerebrales asociadas con posibles causas de la epilepsia (Del Campo-Moreno, Alarcón-Cavero, D'Auria, Delgado-Palacio, y Ferrer-Martínez, 2018).

Epilepsia

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que se caracteriza por la aparición de episodios de movimientos involuntarios, producidos debido a descargas eléctricas anómalas sobre un determinado grupo de neuronas cerebrales (Hirsch et al., 2022). Estas crisis pueden afectar solamente a una parte del cuerpo (focales) o involucrar a todo el organismo (generalizadas), y en ciertas ocasiones, pueden estar asociadas a una pérdida del conocimiento. Actualmente, es una enfermedad que condiciona a más de 50 millones de personas en el mundo.

Las causas de la epilepsia pueden ser múltiples. En primer lugar, se pueden deber a mutaciones genéticas que afectan directamente a la actividad neuronal. Por otro lado, una alteración metabólica o estructural puede desencadenar malformaciones craneales o incluso tumores cerebrales o accidentes cerebrovasculares. Otro motivo del desarrollo de esta enfermedad puede ser causado por infecciones como la meningitis o la encefalitis (Organización Mundial de la Salud, 2023). En último lugar, existen enfermedades autoinmunes capaces de atacar al sistema nervioso. Aunque se conocen una gran variedad de causas desencadenantes de la epilepsia, hay una gran parte de estas que no se encuentra una relación directa, conocidas como idiopáticas.

Relación entre la microbiota intestinal y la epilepsia

Es fundamental que exista un equilibrio en la microbiota intestinal para que las funciones del organismo se lleven a cabo correctamente, entre ellas se incluye la regulación del sistema nervioso mediante la relación entre el intestino y el cerebro.

Los microorganismos presentes en el intestino tienen la capacidad de liberar neurotransmisores que pueden interferir en las funciones cerebrales, como es el caso de GABA, el principal neutrotransmisor con actividad inhibitoria del sistema nervioso central. Modificaciones en la concentración de este neurotransmisor se ha visto que pueden estar asociadas a trastornos convulsivos (Zhu, Wang, y Li, 2024).

Diversos estudios han demostrado que existen diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes sanos y pacientes con crisis epilépticas. Un desequilibrio en los microorganismos intestinales puede favorecer el desarrollo de convulsiones, causado principalmente por modificaciones en el sistema inmune o en la liberación de ciertos neutrotransmisores.

Además, se ha visto que una dieta cetogénica (Dahlin y Prast-Nielsen, 2019) (baja en carbohidratos y alta en grasas) puede ser beneficiosa para regular las crisis de epilepsia, principalmente por haber tenido una influencia previa en el microbiota. También el uso de probióticos ha dado lugar a resultados favorecedores en la regulación de las crisis, por lo que podemos concluir, que si se mantiene una microbiota adecuada, se podrían controlar las convulsiones (Kim y Shin, 2018).

Consumo de Levonorgestrel y posible desarrollo de epilepsia

Durante años, se han realizado estudios en mujeres con epilepsia que toman Levonorgestrel, y aunque todavía no se conoce específicamente cuál es la relación entre ambos, aunque, se han podido extraer varias hipótesis;

En primer lugar, el Levonorgestrel es un anticonceptivo que puede producir modificaciones en el sistema inmunológico del paciente, desencadenando la liberación de citoquinas inflamatorias (TNF-α, IL-6), capaces de generar un daño en el sistema nervioso central. Un incremento de estos compuestos podría activar las células de la microglía y los astrocitos, desarrollando una inflamación en el cerebro (Herrera-Vázquez, Rojas, y Fleury, 2016). Todo ello podría afectar a la barrera hematoencefálica, disminuyendo la permeabilidad de su membrana y favoreciendo el paso de moléculas inflamatorias hacia el cerebro, lo que desencadenaría la inhibición neuronal, y por consiguiente, un aumento de la excitabilidad de las redes neuronales, favoreciendo el desarrollo de epilepsia.

Por otro lado, tanto el Levonorgestrel como muchos fármacos antiepilépticos se metabolizan a través del mismo sistema enzimático, CYP3A4, el principal isoenzima del CYP450 presente en la mucosa del intestino delgado (Falcão et al., 2013). Este sistema es responsable de que los fármacos antiepilépticos se degraden más rápidamente y, por tanto, disminuyan sus concentraciones plasmáticas, reduciendo así su efectividad. Este mecanismo podría aumentar el riesgo de padecer convulsiones en pacientes con epilepsia.

Además, el Levonorgestrel tiene la capacidad de promover una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando un aumento del estrés oxidativo, lo que puede alterar el comportamiento de las mitocondrias en las neuronas al interferir en la cadena transportadora de electrones, reduciendo la producción de ATP (Rodríguez-Ramírez, y Pérez-González, 2020). Por lo que si se reduce la cantidad de energía disponible para las neuronas podría aumentar el riesgo de desarrollar epilepsia.

Justificación del interés y viabilidad

Es importante estudiar el impacto del consumo de Levonorgestrel sobre la microbiota intestinal y su relación con la epilepsia, ya que cada día es más frecuente el consumo a nivel mundial de este anticonceptivo, tanto de manera regular como en situaciones de emergencia. Investigaciones recientes evidencian que, aunque el consumo de Levonorgestrel es eficaz en la prevención del embarazo, es necesario comprender su efecto sobre la microbiota intestinal y su posible relación con el desarrollo de epilepsia.

El Levonorgestrel tiene la capacidad de inducir modificaciones sobre la microbiota, promoviendo el crecimiento de microorganismos patógenos, lo que puede generar un aumento de la excitabilidad e inflamación neuronal, elevando el riesgo de padecer crisis epilépticas. Además, se conoce que este anticonceptivo acelera el proceso de metabolización de los fármacos antiepilépticos, disminuyendo así su eficacia y aumentando el riesgo de convulsiones. También se ha visto que este fármaco aumenta el estrés oxidativo al liberar una mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) favoreciendo el riesgo de sufrir trastornos neurológicos.

Varios estudios han demostrado la influencia de los anticonceptivos hormonales en la microbiota (Jacobson et al., 2021) y en la función neurológica, pero aún existen interrogantes sobre como el Levonorgestrel contribuye a la disbiosis intestinal y su impacto en la neuroinflamación. A través de este estudio, damos un paso más para conocer la relación entre el consumo de Levonorgestrel, la alteración en la microbiota y su posible relación con la aparición de crisis epilépticas

Estos estudios refuerzan la hipótesis de que la disbiosis intestinal podría estar relacionada con la epilepsia y abren la puerta a nuevas estrategias terapéuticas centradas en la modulación de la microbiota.

Es importante conocer en profundidad todos estos factores para mejorar la seguridad farmacológica, protegiendo la salud de la población y tomar decisiones informadas sobre el uso de anticonceptivos.

Hipótesis

El consumo de Levonorgestrel en mujeres altera la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal, generando efectos sobre el proceso de neurotransmisión y neuroinflamación, aumentando la susceptibilidad y la aparición de crisis epilépticas.

Objetivos

Objetivo principal:

Investigar la relación entre el consumo de Levonorgestrel, la disbiosis de la microbiota intestinal y, como consecuencia, el desarrollo de la epilepsia.

Objetivos específicos:

Analizar como varía la composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal en pacientes que utilizan Levonorgestrel.

Determinar el efecto de las alteraciones producidas en la microbiota intestinal, inducidas por el uso de Levonorgestrel, sobre el eje intestino-cerebro.

Examinar la relación entre la pérdida de la homeostasis de la microbiota intestinal y el riesgo de desarrollar crisis de epilepsia.

Identificar biomarcadores inflamatorios asociados al consumo de Levonorgestrel y sus consecuencias sobre la microbiota y la epilepsia.

Desarrollar diferentes estrategias terapéuticas o nutricionales que sean capaces de disminuir los efectos adversos o prevenir el desarrollo de epilepsia.

Método

Diseño del estudio

El proyecto se trata de un estudio experimental de cohortes, analítico, longitudinal y prospectivo.

La investigación se llevará a cabo en mujeres de diferentes edades y condiciones, clasificadas en cuatro grupos experimentales, para comparar las modificaciones generadas sobre la microbiota y los criterios neurológicos relacionados con la epilepsia.

Población de estudio

Hay cuatro grupos comparativos (Figura 1.), por lo que se realizará un análisis de varianza.

Teniendo en cuenta:

Nivel de confianza (α): 0.05 (5%).

Potencia estadística (1 - β): 0.80.

Efecto medio: f=0.25.

El tamaño muestral necesario es de 180 sujetos (45 por grupo).

A través de este grupo extenso de pacientes, se asegura que, frente a un abandono del estudio, se podrá continuar sin cambios significativos en los resultados del proyecto.

Figura 1. Distribución de los cuatro grupos experimentales



Criterios de selección de los pacientes

Modo de reclutamiento

El proceso de selección de los participantes será llevado a cabo por médicos especialistas, los cuales evaluarán los diferentes casos en función de sus características personales y antecedentes médicos. Dado que los pacientes serán seleccionados en base a diferentes criterios específicos, no procede aleatorización.

Tabla 1. Criterios de selección de las pacientes

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Mujeres de edad entre 18-50 años	Mujeres embarazadas
Mujeres con un ciclo menstrual regulado	En periodo de lactancia
Mujeres que hayan firmado en CI	Mujeres que hayan tomado antibióticos que afecten a la microbiota intestinal 5 meses previos al estudio
	Mujeres con enfermedades gastrointestinales crónicas
	Mujeres con trastornos neurológicos

Tabla 2. Variables de estudio

Datos demográficos	Edad, Peso, dieta, consumo de alcohol y tabaco
Historia clínica	Presencia o ausencia de epilepsia, trastornos neurológicos, uso de anticonceptivos
Medicamentos	Uso de antibióticos
Levonorgestrel	Dosis, tipo de uso y tiempo

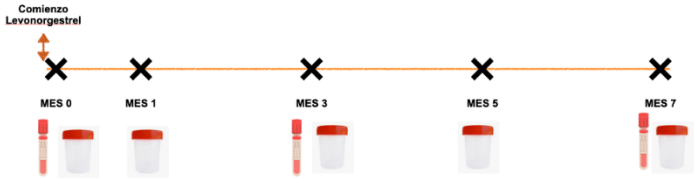
Variables

Procedimiento

Administración de Levonorgestrel

El inicio del estudio comienza con la administración del Levonorgestrel a las pacientes de los grupos 3 y 4. La dosis diaria será de 150 µg. Este medicamento se administrará por vía oral durante 7 meses consecutivos (Figura 2.).

Figura 2. Distribución temporal de las fases de extracción de muestra y comienzo del tratamiento



Análisis de muestras de sangre

Serán recogidas por personal especializado. Se recopilarán en tubos con anticoagulante para su posterior análisis. Para llevar a cabo este proceso, los pacientes tendrán que acudir al propio centro donde se llevará a cabo la investigación.

Una vez que las muestras de sangre hayan sido analizadas y se hayan verificado los resultados, serán destruidas de acuerdo con los protocolos éticos y de bioseguridad.

A través de estos estudios se evaluará la posible aparición de efectos sobre el hígado o el riñón, entre otros.

Es fundamental realizar una evaluación continua de los pacientes para cerciorarnos de que el fármaco se metaboliza adecuadamente. Ya que el Levonorgestrel se metaboliza a través del CYP3A4, isoenzima del CYP450, una alteración en este complejo puede ser responsable de que el fármaco no se elimine correctamente, y en su lugar, se acumule en el organismo, produciendo alteraciones en la investigación.

Análisis de muestras de heces

La muestra de interés en nuestro caso son las heces. Estás nos permitirán realizar un análisis no invasivo de la microbiota intestinal. Para recolectar las muestras y ver la progresión de los microorganismos de interés es necesario realizar las medias de las muestras durante los meses indicados (Fig 2.)

Serán recogidas en recipientes proporcionados por el centro, en sus propios hogares. Las instrucciones para llevar a cabo este proceso serán comunicadas a los participantes, por sus médicos.

Estas muestras serán evaluadas por técnicos de laboratorio, los cuales exportarán posteriormente los resultados obtenidos a médicos e investigadores especializados en el proyecto.

Una vez que las muestras de heces hayan sido estudiadas, serán destruidas siguiendo los protocolos éticos y de bioseguridad.

Estas muestras deberán ser esterilizadas a través del autoclave para eliminar todos los riesgos frente a posibles patógenos.

Cada laboratorio debe disponer de un cubo de plástico para eliminar "material para esterilizar/incinerar"18 de residuos biológicos.

El análisis de las heces a lo largo de la investigación nos permitirá una evaluación mucho más específica, permitiendo observar la evolución de la microbiota y evaluando en qué punto se ve más afectada.

Una vez en el laboratorio éstas serán almacenadas a -80ºC permitiendo preservar el ADN microbiano y conservar las colonias bacterianas hasta que se realice la extracción de ácidos nucleicos.

Análisis de la microbiota intestinal

Para realizar el análisis de las muestras, primero se debe efectuar la extracción de ácidos nucleicos (ADN).

Para obtener el ADN, se utilizará un kit comercial de extracción y purificación.

Una vez obtenido el ADN, se examinará para obtener los resultados de cada muestra. Para el análisis de los ácidos grasos de cadenas corta originados en la fermentación, se realizarán métodos de metabolómica. Esta estrategia aborda la identificación de metabolitos de una manera funcional, siendo útil para la recolección de datos tanto cualitativos como cuantitativos, aunque puede llegar a ser un proceso complejo debido a las interferencias causadas por trazas de alientos o restos de células epiteliales (Del Campo-Moreno, Alarcón-Cavero, D'Auria, Delgado-Palacio, y Ferrer-Martínez, 2018).

Para analizar la composición química de la microbiota, es necesario realizar una cromatografía de gases (GC) para extraer los AGCC de la muestra fecal y posteriormente, una espectrometría de masas (MS) para detectarlos y cuantificarlos. También se puede realizar el proceso mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

Para llevar a cabo el análisis cuantitativo y cualitativo de la microbiota, se realizará una secuenciación del ADN del gen 16S rRNA gracias a la metagenómica. Esta prueba permite identificar y clasificar las bacterias que se encuentran presentes en la microbiota.

Para identificar bacterias importantes en la microbiota como Bifidobacterium, Lactobacillus, Firmicutes y Bacteroidetes se realizarán pruebas como la PCR en tiempo real (qPCR). Se llevará a cabo una PCR cuantitativa con fluoróforos para medir la cantidad de ADN en tiempo real. Es una técnica rápida y altamente específica que permite cuantificar la abundancia de estos microorganismos, esenciales en la modulación del sistema nerviosos y en el metabolismo de los fármacos, así como de ser responsables de producir ácidos grasos de cadena corta, principales metabolitos neuroactivos.

Evaluación de la epilepsia durante el proyecto

Durante los siete meses en los que este tratamiento será administrado a los participantes, se realizará un seguimiento constante para evaluar su progresión y los posibles cambios generados en la microbiota intestinal, y con ello, el desarrollo de epilepsia.

Cada uno de los pacientes realizará un registro de las crisis epilépticas a lo largo del periodo de investigación. En él se debe detallar el día, la hora, la duración y la intensidad de cada crisis, además de los síntomas y las consecuencias generadas sobre los pacientes.

Esta memoria deberá ser inspeccionada en las visitas mensuales al centro médico, durante los siete meses en los que los pacientes se enfrentan a este ensayo, a través de las cuales se obtendrán los datos necesarios para su posterior estudio.

Resultados

Resultados esperados

Descripción de las evaluaciones

Evaluación bioquímica en sangre

Función hepática (ALT, AST, GGT) y renal, a través del análisis bioquímico.

Marcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, PCR) a través de técnica de ELISA.

Evaluación de la microbiota

Composición bacteriana mediante la secuenciación del 16S rRNA.

Diversidad de las bacterias específicas (Lactobacillus, Bifidobacterium, Firmicutes, Bacteroidetes), mediante qPCR.

Los AGCC (butirato, propionato, acetato), por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

La diversidad microbiana a través de los índices de Shannon y Simpson.

Evaluación de la epilepsia

Número de crisis, anotado en el diario personal que estará supervisado y revisado cada mes en el centro, así como la evolución de los síntomas

Evaluación estadística

Variables cuantitativas: es necesario calcular la frecuencia y el porcentaje de las variables categóricas, la mediada y la desviación estándar para las variables continuas y el rango intercuartílico, además del valor máximo y el valor mínimo.

Variables cuantitativas: se considerarán la presencia o ausencia de epilepsia, los síntomas de las crisis y las consecuencias adversas, entre otros.

Prueba de normalidad

Se utilizará el test de Shapiro-Wilk para evaluar cómo se distribuyen las diferentes variables. Si las variables presentan una distribución normal se utilizarán métodos paramétricos, por el contrario, si estas variables no presentan una distribución normal, se emplearán métodos no paramétricos.

Comparación entre grupos

Variables cuantitativas: se hará uso de ANOVA de medidas repetidas, con el objetivo de evaluar la progresión de los pacientes organizados en los cuatro grupos experimentales, a lo largo del estudio.

En el caso de que las variables no cumplan el supuesto de normalidad, se llevará a cabo el análisis a través de la prueba de Kruskal-Wallis.

Variables cualitativas: se hará uso de Chi-Cuadrado de Pearson, clasificando a los pacientes con ausencia o presencia de crisis epilépticas, así como los síntomas y las consecuencias.

Análisis de correlación

Se realizará un análisis sobre la conexión existente entre la concentración de Levonorgestrel en el torrente sanguíneo, los cambios producidos en la microbiota intestinal, y el desarrollo de crisis epilépticas.

Se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la relación entre dos variables, cuando éstas presentan una distribución normal. En el caso de que la distribución de las variables no sea normal, se empleará el coeficiente de correlación de Spearman.

Descripción de los resultados esperados

Valoración de los parámetros bioquímicos en sangre

Resultados esperados

Alteraciones hepáticas o renales leves por acumulación de Levonorgestrel, valorando la disfunción en CYP3A4.

Aumento de biomarcadores inflamatorios (IL-6, TNF-α, PCR).

Alteraciones en la microbiota intestinal

Opción más probable:

Grupos 3 y 4 (con Levonorgestrel) mostrarán mayor disbiosis intestinal en comparación con los Grupos 1 y 2 (sin Levonorgestrel).

Resultados esperables:

Disminución de Bifidobacterium y Lactobacillus.

Aumento de Firmicutes/Bacteroidetes ratio.

Menor diversidad bacteriana global (índice de Shannon).

Menor producción de AGCC como el butirato.

La acción hormonal del Levonorgestrel puede modular, de forma indirecta, el equilibrio bacteriano del intestino.

Aumento de las crisis epilépticas

Opción más probable:

En el grupo 4 (Levonorgestrel + epilepsia), se podría observar:

Se producen con mayor frecuencia y severidad de crisis.

Aumento de la inflamación intestinal (relacionada con neuroinflamación por disbiosis).

En el grupo 3 (Levonorgestrel sin epilepsia), podría observarse:

Aparición de síntomas neurológicos leves o primeras crisis (en casos sensibles).

Resultados clínicos esperables:

Mayor número de crisis registradas (respecto a la línea basal).

Mayor puntuación en escalas clínicas neurológicas.

Asociación entre cambios en microbiota y eventos epilépticos.

Relación entre microbiota y epilepsia

Opción más probable:

Correlación entre menor AGCC (especialmente butirato) y mayor frecuencia de crisis epilépticas.

Asociación entre un menor número de bacterias productoras de GABA y mayor actividad neuronal excitatoria.

Tabla 3. Resultados esperados en función de la paciente

Grupo	Descripción	Resultados esperables
1	Sin Levonorgestrel, sin epilepsia	Microbiota estable, sin crisis. Grupo control saludable.
2	Sin Levonorgestrel, con epilepsia	Crisis mantenidas o ligeramente cambiantes. Microbiota alterada moderadamente (epilepsia previa puede estar relacionada con disbiosis).
3	Con Levonorgestrel, sin epilepsia	Aparición de disbiosis intestinal. Posible riesgo neurológico leve o cambios subclínicos.
4	Con Levonorgestrel, con epilepsia	Mayor disbiosis. ↑ Crisis epilépticas. Alteración clara del eje intestino-cerebro. Grupo clave para correlación entre variables.

Discusión/Conclusiones

Siguiendo los objetivos propuestos, si se confirma que el levonorgestrel induce cambios significativos en la microbiota intestinal, favoreciendo la disbiosis, la inflamación y alteraciones metabólicas, supondría la necesidad de monitorizar la salud intestinal en pacientes que utilizan anticonceptivos hormonales y explorar estrategias de modulación microbiana para mitigar efectos adversos.

El riesgo de aumentar la inflamación, generaría alteraciones neuropsiquiátricas y cambios en la función y estructura cerebral.

Habría que realizar cambios nutricionale incluyendo probióticos que contengan Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., y otras cepas beneficiosas para restaurar la diversidad microbiana y mejorar la función de barrera intestinal y para potenciar el crecimiento de bacterias beneficiosas y la producción de ácidos grasos de cadena corta

Si se confirma la hipótesis del proyecto, implicaría que el consumo de Levonorgestrel no solo tendría efectos anticonceptivos, sino que también podría influir negativamente en la salud neurológica a través de la modificación de la microbiota intestinal, aumentando el riesgo de epilepsia en individuos susceptibles. Esto abriría nuevas líneas de investigación sobre la seguridad de los anticonceptivos hormonales y la importancia de la microbiota en enfermedades neurológicas.

Referencias

Al-Gham, M.A., Baothma, O. A., Afzal, M., Alzarea, S.I., Anwar, F., Shahid, M.N., y Kazmi., I. (2022). Levonorgestrel and desogestrel modulate gut microbiota and blood biochemistry of female Wistar rats. *International Journal of Pharmacology, 18*(4), 826–841.

Bidaki, R., Hekmati Moghaddam, S.H., y Sadeh, M. (2023). Gut microbiota and neuropsychiatric disorders. *Basic and Clinical Neuroscience, 14*(1), 167–170.

Coombes, Z., Yadav, V., McCoubrey, L., Freire, C., Basit, A., Conlan, R., y González., D. (2020). Progestogens are metabolized by the gut microbiota: Implications for colonic drug delivery. *Pharmaceutics, 12*(8), 760.

Dahlin, M. y Prast-Nielsen, S. (2019). The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine, 44*, 741–746

Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S., y Ferrer-Martínez, M. (2018). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (English Edition), *36*(4), 241–245

European Society of Neurogastroenterology and Motility (2020). *Información sobre la microbiota intestinal.* Gut Microbiota for Health.

Falcão, A., Vaz-da-Silva, M., Gama, H., Nunes, T., Almeida, L., y Soares-da-Silva, P. (2013). Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. Epilepsy Research, *105*(3), 368–376.

García-Calvente, M.M. (2017). Mecanismo de acción de la anticoncepción de urgencia con levonorgestrel: ¿Cuál es la evidencia? *Gaceta Sanitaria, 31*(1), 69.

Herrera-Vázquez, O., Rojas, A.T., y Fleury, A. (2016). Neuroinflamación y epilepsia. TIP. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 19*(1), 24–31

Hirsch, E., French, J., Scheffer, I.E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M.R., y Wirrell, E.C. (2022). ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia, 63*(6), 1475–1499.

Jacobson, J.C., Turok, D.K., Dermish, A.I., Nygaard, I.E., y Settles, M.L. (2014). Vaginal microbiome changes with levonorgestrel intrauterine system placement. *Contraception, 90*(2), 130-135.

Jacobson, J.C., Turok, D.K., Dermish, A.I., Nygaard, I.E., y Settles, M.L. (2024). Maximizing the effectiveness of 1.5 mg levonorgestrel for emergency contraception: The case for precoital use. *Contraception: 10*(6), 100107.

Kim, Y.K. y Shin, C. (2018). The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Patho-physiological Mechanisms and Novel Treatments. *Current Neuropharmacology, 16*(5), 559–573.

MedlinePlus (s.f.). *Sistema intrauterino de levonorgestrel.*

Mihajlovic, J., Leutner, M., Hausmann, B., Kohl, G., Schwarz, J., Röver, H., y Berry, D. (2021). Combined hormonal contraceptives are associated with minor changes in composition and diversity in gut microbiota of healthy women. *Environmental Microbiology, 23*(6), 3037–3047.

Organización Mundial de la Salud (2023). *Epilepsia.*

Rodríguez-Ramírez, R. y Pérez-González, C. (2020). Oxidative stress, Nrf2 and its role in Epilepsy. *Archivos de Neurociencias, 25*(4), 32-44.

Vrettakos, C. y Bajaj, T. (2023). *Levonorgestrel.* StatPearls

Zhu, L., Wang, Y., y Li, X. (2024). The interplay between microbiota and brain-gut axis in epilepsy treatment. *Frontiers in Neurology, 15*, 10853364.