

TFM DUNA NICOLAU BARTEL.pdf

by Duna NICOLAU BARTEL

Submission date: 25-Jul-2025 10:14AM (UTC+0200)

Submission ID: 2720303608

File name: TFM_DUNA_NICOLAU_BARTEL.pdf (563.83K)

Word count: 10725

Character count: 63861

**“Influencia de la microbiota en el eje
intestino-cerebro: La relación entre
la respuesta neurológica, cognitiva y
emocional en mujeres asociada a la
disbiosis”**

¹
TRABAJO FIN DE MÁSTER

CURSO 2024/2025

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN
CLÍNICA**

Autora: Dña. Duna Nicolau Bartel

Tutor: Dr. Jair Tenorio

Curso académico: 2024-2025

ÍNDICE:

11	RESUMEN	3
	ABSTRACT	4
1.	INTRODUCCIÓN	5
2.	OBJETIVOS	9
2.1.	OBJETIVO PRINCIPAL:	9
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	9
3.	METODOLOGÍA	10
3.1.	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	10
3.2.	SUJETOS DEL ESTUDIO	12
3.3.	VARIABLES	14
3.4.	RECOGIDA DE DATOS	18
3.5.	PROCEDIMIENTO	19
3.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	22
3.7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
4.	RESULTADOS ESPERADOS	25
5.	DISCUSIÓN	28
6.	CONCLUSIONES	31
7.	BIBLIOGRAFÍA	34
8.	ANEXOS	38
8.1.	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	38
8.2.	FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS	40

RESUMEN

10 El presente diseño de investigación tiene como fin el desarrollo de la relación entre el eje intestino-cerebro y la influencia de la microbiota intestinal, analizando la variabilidad y diversidad de microorganismos huéspedes en el intestino y la respuesta emocional, neuronal y cognitiva que dichas alteraciones pudieran desempeñar. La principal alteración estudiada en las mujeres en edad fértil, que componen dicho estudio, que evalúa las posibles respuestas psicológicas y neuronales es la disbiosis intestinal.

Se dispondrá de dos grupos de mujeres de las cuales un grupo formará el colectivo con disbiosis y, el otro, sin disbiosis. La microbiota intestinal será estudiada mediante índices de Shannon y Simpson, índice de *Firmicutes/Bacteroidetes*, marcadores inflamatorios, secuenciación de 16S rRNA y PCR a través de muestra fecal y mediante otras pruebas como sería la espectrometría, con tal de analizar los metabolitos microbianos. También se llevarán a cabo un análisis del estado hormonal de la mujer, así como una evaluación de la respuesta neuronal, emocional y cognitiva. Dichas respuestas se determinarán en base a cuestionarios validados para determinar el estrés, el estado de ánimo, la función ejecutiva y de la memoria de la mujer y, por otro lado, para medir la respuesta neuronal con parámetros como el cortisol sérico y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Además, se tendrán en cuenta variables de control como la edad, el índice de masa corporal, el tipo de dieta, el nivel de actividad física y la calidad del sueño.

Se espera descubrir una relación e interconexión significativa entre las alteraciones emocionales, cognitivas y neuronales y entre la disbiosis intestinal de la mujer en edad fértil. Con dicha investigación se confía reforzar la evidencia científica existente entre eje intestino-cerebro y microbiota intestinal, para de esta manera enriquecer el conocimiento clínico de prevención y intervención sanitaria.

Palabras clave: eje intestino-cerebro, microbiota intestinal, disbiosis, dieta, sistema entérico.

ABSTRACT

The present research design aims to develop the relationship between the gut-brain axis and the influence of the intestinal microbiota, analyzing the variability and diversity of host microorganisms in the intestine and the emotional, neuronal and cognitive response that such alterations could play. The main alteration studied in women of childbearing age in this study, which evaluates the possible psychological and neuronal responses, is intestinal dysbiosis.

There will be two groups of women, one group with dysbiosis and the other without dysbiosis. The intestinal microbiota will be studied by Shannon and Simpson indices, *Firmicutes/Bacteroidetes* index, inflammatory markers, 16S rRNA sequencing and PCR through fecal sample and by other tests such as spectrometry, in order to analyze microbial metabolites. Analyses of the woman's hormonal status will also be carried out, as well as an evaluation of the neuronal, emotional and cognitive response. These responses will be determined on the basis of validated questionnaires to determine the woman's stress, mood, executive and memory function and, on the other hand, to measure the neuronal response with parameters such as serum cortisol and heart rate variability. In addition, control variables such as age, body mass index, type of diet, level of physical activity and sleep quality will be taken into account.

It is expected to discover a significant relationship and interconnection between emotional, cognitive and neuronal alterations and between intestinal dysbiosis in women of childbearing age. This research is expected to reinforce the existing scientific evidence between gut-brain axis and gut microbiota, thus enriching the clinical knowledge of prevention and health intervention.

Keywords: gut-brain axis, gut microbiota, dysbiosis, diet, enteric system.

1. INTRODUCCIÓN

5 Actualmente, se considera que el eje intestino-cerebro consiste en un sistema de comunicación bidireccional en el que se conecta el sistema nervioso central del individuo con el tracto gastrointestinal, es decir, con el sistema entérico. En dicho eje intervienen múltiples vías nerviosas y sistemas, como serían el nervio vago, el sistema endocrino, el sistema inmunológico y el, citado anteriormente, sistema entérico. (Carabotti, 2015) A través de estas conexiones, se han ido vinculando los centros cognitivos y emocionales del cerebro con funciones intestinales periféricas que tendrían que ver con la microbiota intestinal, a través de la señalización de enlaces neuronales, inmunológicos, humorales y endocrinos. La complejidad de las interacciones que se producen en este sistema adquiere finalmente el nombre de "eje intestino-cerebro" conocido como GBA del inglés *Gut Brain Axis*. (Carabotti, 2015)

5 Dicha red de comunicación bidireccional comprende principalmente el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema nervioso central (SNC) que incluye tanto a la médula espinal como el cerebro, el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) y el sistema nervioso entérico (SNE). (Carabotti, 2015) El sistema nervioso autónomo (SNA) incluye el sistema nervioso parasimpático, simpático y entérico. El cual se encarga de impulsar las señales aferentes que tienen lugar en el lumen intestinal y que, posteriormente, viajan a través de las vías espinales, entéricas y vagales hasta llegar al SNC. (Bustos-Fernández, 2022)

3 Por otro lado, el sistema nervioso entérico, se ocupa de regular las funciones básicas del tracto gastrointestinal, como la secreción de mucosa, motilidad y flujo sanguíneo. Además, también se encarga del control central de los procesos del intestino que se llevan a cabo mediante el nervio vago. (Gomez-Eguílaz, 2019)

El eje HPA (hipotalámico-hipofisario-adrenal), se trata del eje eferente de estrés central del individuo, del cual forma parte el sistema límbico, que se trata de una zona fundamental del cerebro, ya que interviene en las respuestas emocionales y en la memoria. Por otro lado, este sistema también es activado por estrés ambiental, debido a las citocinas proinflamatorias sistémicas elevadas, que estimulan hormonas como la adrenocorticotrópica (ACTH) o el cortisol. Esta última, el cortisol, se trata de una hormona importante del estrés que interfiere en múltiples órganos, incluido el cerebro. De esta manera, dichas líneas de comunicación donde intervienen hormonas y factores

5

neuronales tienen lugar en la actividad de células efectoras funcionales intestinales, como serían las células epiteliales, las células musculares lisas, las células inmunes, las neuronas entéricas, las células enterocromafines y las células de Cajal. De la misma manera, estas células también están bajo el peso de la microbiota intestinal, dando lugar a un nuevo concepto llamado microbioma GBA. A través de la evidencia clínica, se ha investigado que la microbiota de forma entérica sostiene un importante impacto en el GBA, tanto en células locales como las intestinales, como directamente con el sistema nervioso central mediante vías metabólicas y neuroendocrinas. (Carabotti, 2015)

El intestino humano está formado por una gran cantidad de microorganismos, al menos 10^{13} unidades formadoras de colonias por gramo, dicho colectivo se reconoce como la microbiota intestinal. (Andreo-Martínez, 2018) La composición de la microbiota intestinal no se mantiene **estática**, es decir, se suele ver afectada por cambios en la dieta o en el estilo de vida del individuo. Factores como el tratamiento de antibióticos también podrían afectar a su composición. Además, la microbiota va cambiando a lo largo de la vida, es decir, tanto la cantidad como la variedad de cada cepa va cambiando en diferentes etapas y edades de la vida de la persona y suele modificarse según el órgano donde se encuentra. (Gomez-Eguílaz, 2019)

Ésta contiene principalmente un 90% de bacterias cuyo filo tipos predominantes son los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes*, que se tratarán de bacterias anaerobias. El 10% que queda, contiene principalmente *Proteobacterias* y *Antinobacterias* y, en cantidades mucho menores, *Fusobacterias*, *Cianobacterias*, *Verrucomicrobias* y microorganismos que no resultan bacterianos, como sería el caso de las arqueas, las levaduras y los virus. (Bustos-Fernández, 2022)

Los *Firmicutes* serían el filo tipo más abundante de la microbiota intestinal, los cuales podemos encontrarlos como *Faecalibacterium*, *Roseburia* y *Lachnospiraceae*. A continuación, el segundo filo tipo más abundante que encontraríamos serían los *Bacteroidetes*, encontrándolos como *Bacteroides*, *Alistipes* y *Prevotella*. En tercer lugar, hallaríamos a las *Actinobacterias*, como *Bifidobacterium* y *Collinsella*. Finalmente, encontraríamos otro filo tipos en menor proporción como *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Euryarchaeota*. (Andreo-Martínez, 2018)

Se conoce como eubiosis al equilibrio en la composición de la microbiota intestinal. Lo cual resulta imprescindible para el correcto funcionamiento de sus funciones. La función metabólica que ésta ejerce está relacionada con la producción de ácidos grasos

de cadena corta (AGCC), síntesis de vitaminas y equilibrio entre la lipogénesis y la oxidación de ácidos grasos. Por otro lado, la función inmunológica provoca la activación de linfocitos T, la liberación de citoquinas inmunorreguladoras y proinflamatorias, la creación de inmunoglobulinas mediante los linfocitos B y la secreción de neurotransmisores, hormonas y neuropéptidos. Además, la microbiota intestinal ejerce de una función fisiológica vinculada con procesos de apoptosis, así como de una función como barrera intestinal frente al **paso de productos metabólicos**, hormonas y componentes del sistema inmune desde el intestino hacia el torrente sanguíneo.

(Bustos-Fernández, 2022)

9 Por otro lado, cuando dicho equilibrio en la microbiota intestinal se ve interrumpido por factores ambientales como la dieta, drogas, toxinas o patógenos, tiene lugar la disbiosis intestinal. Se produce, por tanto, un desbalance en la flora intestinal del individuo, que se ve relacionado con trastornos como la **enfermedad inflamatoria**, el **síndrome del intestino irritable**, la **enfermedad celiaca**, síndrome metabólico, ... Los mecanismos que llevan a dicha alteración están asociados con la microbiota intestinal, la respuesta del sistema inmune y productos de la microbiota, los llamados metabolitos.

(Arce-Hernández, 2020)

En la práctica clínica, se ha observado que la interacción eje intestino-cerebro junto a microbiota viene en ciertas ocasiones determinada por la asociación de la disbiosis con alteraciones del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal.

(Carabotti, 2015)

4 Existe una correlación entre la alteración de la microbiota y la aparición de **encefalopatía hepática**, **autismo**, **colon irritable** o la ansiedad debido a la disbiosis. (Gomez-Eguílez, 2019) Esto se debe a la generación de variaciones en la motilidad gastrointestinal y que, por tanto, no solo produce una hipersensibilidad visceral, sino que también afecta a las secreciones. Donde se ven transformadas las células neuroendocrinas y las células que forman parte del sistema inmune, afectando a la liberación de neurotransmisores y, por tanto, pudiendo dar lugar a un desencadenamiento de manifestaciones psiquiátricas. De esta manera, se puede observar como la microbiota puede llegar a afectar al comportamiento humano. (Gomez-Eguílez, 2019)

La investigación sobre la microbiota intestinal y su impacto en la salud neurológica y emocional en los últimos años es cada vez más estudiada y ha cobrado mayor

relevancia. A pesar de que gran parte de dichos estudios han sido realizados en población general, existen evidencias que proponen que las mujeres en edad fértil pueden presentar diferencias significativas en la microbiota intestinal a causa de los factores hormonales que tienen lugar en dicha etapa, como sería el caso de los estrógenos y de la progesterona. Por lo tanto, dichas fluctuaciones hormonales podrían intervenir en la comunicación del eje intestino-cerebro modulando respuestas cognitivas, neuronales y emocionales. (Santos Marcos, 2022)

Se ha observado como tanto los estrógenos como la progesterona influyen en la composición microbiana, afectando no solo a la diversidad de microorganismos, sino que también en la abundancia de ciertas cepas de bacterias intestinales. Del mismo modo pasa en diferentes etapas de la vida de la mujer, durante el ciclo menstrual, la menopausia y el embarazo donde existen posibles variaciones en la microbiota intestinal. (Santos Marcos, 2022)

Por tanto, este proyecto pretende ahondar en la relación del eje intestino-cerebro, en la cual se hipotetiza una asociación con alteraciones neurológicas, emocionales y cognitivas con un perfil microbiano intestinal alterado, llamado disbiosis, enfocado a mujeres en edad fértil.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Estudiar la relación entre la microbiota intestinal y la respuesta neuronal, emocional y cognitiva en mujeres en edad fértil y análisis de la influencia de la disbiosis.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Observar cómo varía la diversidad y el tamaño de la microbiota intestinal en cada uno de los grupos de trabajo.
2. Analizar la función cognitiva mediante pruebas neuropsicológicas y la repercusión de la microbiota intestinal.
3. Examinar el resultado en la respuesta emocional mediante cuestionarios validados.
4. Estudiar la respuesta neuronal que pueda ocasionar la microbiota intestinal ante alteraciones en los niveles de cortisol **10** y la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
5. Trabajar el estudio con sostenibilidad en nutrición clínica.

3. METODOLOGÍA

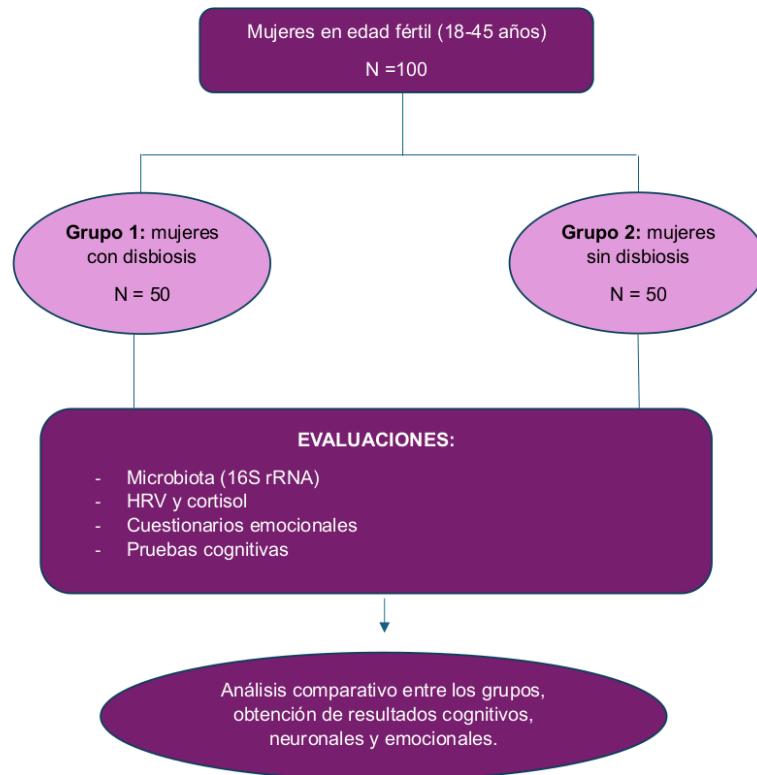
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Este estudio se plantea como una investigación observacional transversal con un enfoque cuantitativo, ya que su objetivo es analizar la relación y conexión entre la microbiota intestinal y el estado cognitivo, neuronal y emocional en mujeres en edad fértil. Para ello, se compararán dos grupos de mujeres:

- **Grupo 1:** Mujeres con disbiosis intestinal
- **Grupo 2 (control):** Mujeres sin disbiosis intestinal.

Como se trata de un estudio observacional transversal comparativo, la recolección de datos se realizará una sola vez en cada una de las mujeres y se evaluará y comparará entre grupos la posible asociación entre el perfil microbiano intestinal de la mujer y los síntomas neuronales, emocionales y cognitivos que puedan dar lugar en la población de estudio.

Diseño del estudio:¹



¹ **Figura 1:** Diseño del estudio en representación esquemática. Explica la población que se recoge en el estudio y los grupos seleccionados según sus características. Se enumeran las evaluaciones a realizar y el resultado a esperar. Elaboración propia.

3.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

La población de estudio serán mujeres de entre 18 a 45 años, es decir, mujeres que se encuentran en edad fértil.

Deberán abstenerse del estudio mujeres embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, mujeres con enfermedades crónicas graves y mujeres que hayan hecho uso reciente (menos de 4 meses) de antibióticos, probióticos o prebióticos orales como suplemento, también mujeres en menopausia y mujeres con amenorrea.

En cuanto a la muestra, en el grupo 1 (mujeres con disbiosis intestinal) se incluirán mujeres con síntomas compatibles con disbiosis (estreñimiento, diarrea, hinchazón) y con diagnóstico positivo de éste. Serán evaluadas mediante análisis de microbiota intestinal y cuestionarios específicos para confirmar el diagnóstico de disbiosis. Éstas se recogerán a través de hospitales y clínicas principalmente. Por otro lado, en el grupo 2 (mujeres sin disbiosis intestinal) se recogerán mujeres exentas de dicha sintomatología o sin sintomatología digestiva relevante y con un diagnóstico negativo para disbiosis intestinal. Éstas se recogerán de población general sana.

El tamaño muestral será de unas 100 participantes de las cuales 50 mujeres formarán parte del grupo 1 y las 50 restantes del grupo 2. Dicho criterio de elección se ha establecido en base a la presencia de estudios previos similares, como investigaciones en las cuales se han comparado grupos con conexiones eje intestino-cerebro. Por otro lado, dado que la recolección de datos se realizará bajo la ayuda de clínicas y hospitales de la Comunidad de Madrid, se considera que un tamaño muestral de 100 participantes es una cantidad alcanzable y de adecuado manejo para la investigación.

Criterios de inclusión y exclusión:²

CRITERIOS:	GRUPO 1 (mujeres con disbiosis)	GRUPO 2 (mujeres sin disbiosis)
Mujeres entre 18 y 45 años	6 Forman parte del grupo	Forman parte del grupo
Sin enfermedades crónicas graves	6 Forman parte del grupo	Forman parte del grupo
Sin embarazo ni en lactancia	6 Forman parte del grupo	Forman parte del grupo
Sin menopausia, ni perimenopausia, ni amenorrea	6 Forman parte del grupo	Forman parte del grupo
Sin uso reciente de antibióticos, prebióticos o probióticos en los últimos 4 meses	Forman parte del grupo	Forman parte del grupo
Sintomatología gastrointestinal y diagnóstico positivo de disbiosis	Forman parte del grupo	No forman parte del grupo
Carencia de sintomatología gastrointestinal y diagnóstico negativo de disbiosis	No forman parte del grupo	Forman parte del grupo

² Figura 2: Tabla de criterios de inclusión y exclusión. Se escogen o se descartan para cada grupo de mujeres participantes del estudio, unas ciertas características o criterios a tener en cuenta. Elaboración propia.

3.3. VARIABLES

En este estudio se analizarán tres tipos de variables, las variables independientes, las dependientes y las de control.

En cuanto a las **variables independientes** se incluirán factores que pueden influir en el eje intestino-cerebro, relacionados con la función y composición de la microbiota intestinal. Para observar la microbiota intestinal se analizará la secuenciación de ADN 16S ARNr en muestras fecales. Para examinar la diversidad bacteriana se medirá con los índices de Shannon y Simpson. (Shen, C., 2022) La determinación de la disbiosis intestinal se analizará mediante el índice Firmicutes/Bacteroidetes y la presencia de bacterias proinflamatorias. (Magne, F., 2024) Para el estudio de los marcadores inflamatorios se medirán los niveles de IL-6, TNF-alfa y zonulina, ya que la inflamación sistémica puede alterar a la función neuronal y emocional. (Carabotti, 2015) Por otro lado, para el estado hormonal, se registrará la fase del ciclo menstrual y la medición de estradiol y progesterona sérica. Siendo los valores normales séricos de estradiol de entre 27 a 165 pg/mL y de progesterona de entre 5 a 20 ng/mL (variando en función del ciclo menstrual y edad). (Anckaert, E., 2021) Para observar la presencia de bacterias proinflamatorias se evaluará la abundancia de especies como la *Escherichia Coli* y *Proteobacterias* mediante PCR por muestra fecal. (Li, F., 2024) Finalmente, para identificar los metabolitos de la microbiota se analizarán los ácidos grasos de cadena corta como serían el butirato, el acetato y el propionato, mediante espectrometría, ya que éstos pueden afectar al cerebro a través del eje intestino-cerebro. (Liebisch, G., 2019)

Por el lado de las **variables dependientes** se estudiarán los resultados que se analizarán en las participantes, es decir, la respuesta cognitiva, neuronal y emocional de las mujeres. La respuesta neuronal será evaluada mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y mediante el cortisol sérico, ya que nos servirá como marcador fisiológico del estrés. La HRV se utilizará ya que refleja la actividad del sistema nervioso autónomo, la cual nos va a dar respuestas de la modulación vagal y de alteraciones neuronales que se den en la mujer. (Kim, 2018) Por otro lado, la respuesta emocional, se evaluará mediante cuestionarios validados sobre ansiedad, depresión (PHQ-9) (Fonseca-Pedrero, E., 2022), estrés percibido (PSS-10) (Soria-Reyes, L. M., 2022) y estado de ánimo (PANAS). (Dwight, 2024) Finalmente, la respuesta cognitiva será analizada mediante pruebas de la función ejecutiva y memoria (TMT-A y TMT-B)

14

(Arango-Lasprilla, J. C., 2015) y mediante pruebas de atención y velocidad de procesamiento (SDMT). (Arango-Lasprilla, J. C., 2015) La prueba TMT mide la cantidad de tiempo que tarda la persona en completar los apartados dicho test. (Arango-Lasprilla, J. C., 2015) Por otro lado, el SDMT mide en 90 segundos el número total de aciertos que realiza la persona durante la prueba. (Arango-Lasprilla, J. C., 2015)

Por último, las **variables de control** nos servirán para minimizar sesgos y garantizar la validez de los resultados. Se tendrán en cuenta la edad en años, el índice de masa corporal, el tipo de dieta que realiza la mujer (que será evaluado mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria), el nivel de actividad física (medido a través de un cuestionario de actividad física, en el que se anotarán las horas e intensidad de cada una de las actividades que realiza el paciente durante un día) y la calidad del sueño (registrando el número de horas de sueño diarias y su calidad mediante el índice de Pittsburgh (PSQI)). Dicho índice de calidad evalúa cómo ha sido la calidad del sueño durante el último mes, que se evalúa mediante puntos. A partir de una puntuación > 5, la prueba nos indica que la calidad del sueño empieza a verse alterada, finalmente, una puntuación >10 indica una mala calidad de sueño. (García-Molina, P., 2022)

Listado de variables de la investigación:³

Tipo de variable:	Nombre de la variable:	Método de medición:	Rango esperado:
Variables independientes	Microbiota intestinal	Secuenciación mediante muestra fecal 16S rRNA	Con presencia o ausencia de las especies
	Diversidad bacteriana	Índices de Shannon y Simpson	Valores del 0 al 5, a mayor valor, mayor diversidad

³ **Figura 3:** Tabla del listado de variables de la investigación. Se clasifican los tres tipos de variables a tener en cuenta para el estudio, variables independientes, dependientes y de control. En ellas el método de medición que va a emplear cada una y el rango esperado. Elaboración propia.

	Disbiosis intestinal	Índice <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> y sintomatología	Con variabilidad menor o mayor a lo estándar o valores normales
	Marcadores inflamatorios	Análisis de IL-6, TNF-alfa y zonulina	Dependiendo del marcador en pg/mL o en ng/mL
	Estado hormonal	Medición del estradiol y progesterona mediante análisis hormonal sérico	En valores hormonales (ng/dL), estando por encima o por debajo de los rangos
	Presencia de bacterias proinflamatorias	PCR por muestra fecal para detectar <i>E.coli</i> o <i>Proteobacterias</i>	Con presencia o ausencia de dichas bacterias
	Metabolitos microbianos	Espectrometría para analizar los ácidos ⁴ grasos de cadena corta (butirato, propionato y acetato)	En minimolares (mM) con rangos por encima o por debajo de cada AGCC
Variables dependientes	Respuesta neuronal	Variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y análisis del cortisol sérico	HRV en ms y cortisol en mcg/dL por debajo o por encima de los valores normales
	Respuesta emocional	Cuestionarios validados (PHQ-9, PSS-10, PANAS)	Puntuación en escalas estandarizadas
	Respuesta cognitiva	Pruebas de la función ejecutiva y memoria (TMT-A y TMT-B) y	Puntuación en escalas estandarizadas

		velocidad de procesamiento (SDMT)	
Variables de control	Edad	Anamnesis del participante	De 18 a 45 años
	IMC (índice de masa corporal)	Cálculo de la fórmula mediante peso y talla (kg/m ²)	Valores en kg/m ² IMC nomopeso: 18,5-24,9 kg/m ²
	Tipo de dieta	Cuestionario de frecuencia alimentaria	Tipo de alimento junto a su frecuencia de consumo (nunca, al mes, a la semana, al día)
	Actividad física	Cuestionario de actividad física validado	Valor numérico indicador de intensidad (intensa, moderada, ligera, muy ligera) y frecuencia de la actividad (horas al día de cada tipo de intensidad)
	Calidad del sueño	Anamnesis del paciente e índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)	Horas al día de sueño e índice de Pittsburgh con puntuación >5 (alteración calidad sueño)

3.4. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se realizará mediante cuadernos de recogida de datos elaborados específicamente para dicha investigación. De esta manera, se organizará y se captará la información de cada una de las participantes. A continuación, una vez esté recogida toda la información, se procederá a la digitalización de ésta. Se empleará la base de datos REDCap (Research Electronic Data Capture), así se almacenará la información de manera segura y se podrá proceder a fines estadísticos. El equipo investigador será el encargado de incorporar dicha información en el cuaderno de recogida de datos y en REDCap.

Se recogerán los **datos generales y del estilo de vida** de las mujeres. Se tomará la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el estado hormonal mediante una anamnesis y un análisis químico o cuestionario de salud. También se evaluará la dieta del individuo con un cuestionario de frecuencia alimentaria que esté validado. Por otro lado, para observar el nivel de actividad física se realizará un cuestionario de actividad física validado. Por último, la calidad del sueño se medirá con el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI). (García-Molina, P., 2022)

Para el análisis de la **microbiota intestinal** se estudiarán muestras fecales y marcadores inflamatorios intestinales. Primero de todo se recogerán muestras siguiendo un protocolo de esterilidad y posteriormente serán analizadas por secuenciación de ADN 16S rRNA con tal de establecer la diversidad y composición bacteriana. Por el lado de los marcadores inflamatorios intestinales se observarán en suero y/o plasma (midiendo IL-6, TNF-alfa y zonulina) a través de inmunoensayo o ELISA. (Carabotti, 2015)

En la evaluación de la **respuesta neuronal** se evaluará la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) mediante un electrocardiograma portátil o un dispositivo de registro continuo siguiendo los estándares internacionales. En la evaluación de dicha respuesta también se estudiará el cortisol sérico donde se recogerán muestras de sangre (valores normales de cortisol por la mañana 6-23 mcg/dL) y, posteriormente, se estudiarán con cromatografía de masas o ELISA. (Stalder, 2016)

Por otro lado, en la **respuesta emocional** para evaluar la depresión se utilizará la escala validada PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), ya que se trata de un cuestionario breve y con elevada sensibilidad y especificidad. (Fonseca-Pedrero, E., 2022) Para evaluar el estrés y síntomas leves de ansiedad percibido se medirán con el

PSS-10 (Perceived Stress Scale). (Soria-Reyes, L. M., 2022) Finalmente, para la evaluación del estado de ánimo se analizará con el PANAS (Positive and Negative Affect Schedule). (Dwight, 2024)

Por último, para la evaluación de la **respuesta cognitiva** la función ejecutiva y la memoria de trabajo se medirá con Trail Making Test (TMT-A y TMT-B). (Arango-Lasprilla, J. C., 2015) Y, por otro lado, la atención y la velocidad de procesamiento se analizarán mediante Symbol Digit Modalities Test (SDMT). (Arango-Lasprilla, J. C., 2015)

3.5. PROCEDIMIENTO

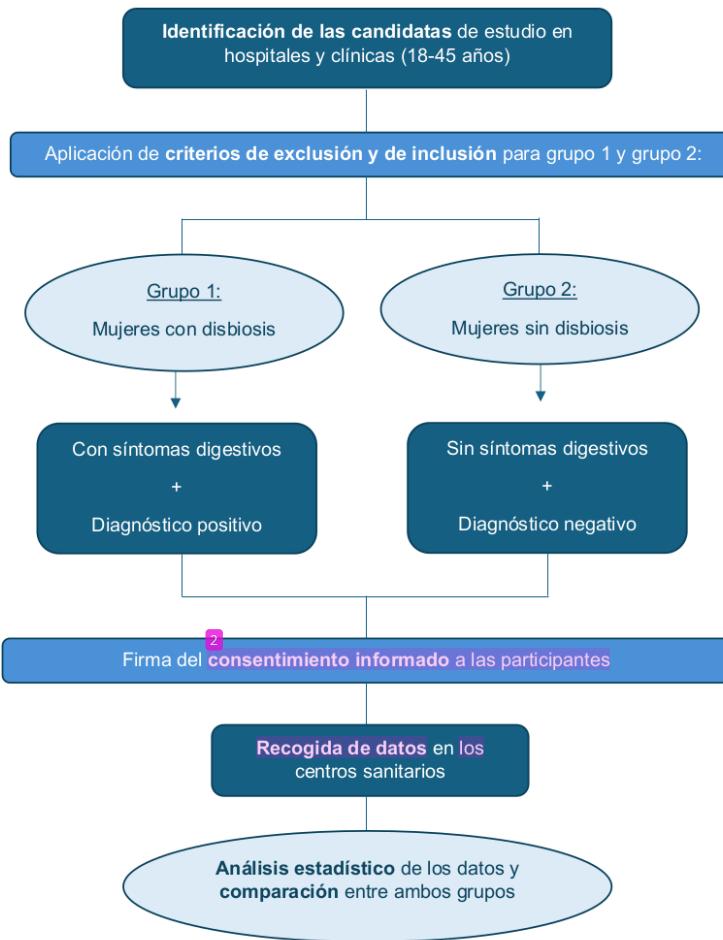
La selección de participantes en el grupo 1 (mujeres con disbiosis intestinal) se recogerá a través de diagnósticos positivos de dicha alteración en la microbiota en hospitales y clínicas. Se les ofrecerá la participación voluntaria en dicho estudio y ellas estarán libres de abstenerse o participar. Si, finalmente, deciden formar parte de la investigación se les facilitará el consentimiento informado acerca de todo lo que deben conocer sobre la investigación. Por otro lado, en cuanto al grupo 2 (mujeres sin disbiosis intestinal) se contactarán con ellas mediante el mismo medio que el grupo 1 pero con diagnóstico negativo de disbiosis junto todos los criterios de inclusión y exclusión que ésta debe cumplimentar. Se tratará de mujeres de población general sana que principalmente se obtendrán de hospitales y clínicas, se podrá tratar tanto de personal sanitario, como de cualquier persona que acuda al centro, cumpla los requisitos y acepte la participación. Se repartirá una ficha informativa con tal de promover al máximo el estudio. Los hospitales y clínicas ofertados formarán parte de la Comunidad de Madrid y las clínicas principalmente privadas estarán especializadas en digestivo. Será fundamental para la participación la firma del consentimiento informado.

Para la recogida de datos generales se dispondrá de personal dedicado al estudio que respete la ecología y sostenibilidad del material utilizado. Éstos concertarán cita con las participantes en alguno de los centros, tanto hospital como clínica con tal de realizar las mediciones y recogida de datos necesarias. De esta manera, se mantendrá contacto participante-investigador. Para la evaluación específica de algunos parámetros como la microbiota intestinal, respuesta neuronal y respuesta cognitiva se dispondrá de personal sanitario propio del hospital y la clínica para la realización de todas y cada una de las

pruebas, así como enfermeras, psicólogas, farmacéuticas y personal sanitario de laboratorio.

Una vez se disponga de toda la documentación necesaria, se procederá al análisis de datos, donde los resultados serán analizados y se realizarán comparaciones de los resultados del grupo 1 y del grupo 2 con tal de evaluar la diferencia de las distintas muestras. Éstas serán estudiadas mediante pruebas y programas estadísticos, junto con profesional formado.

Procedimiento de la investigación:⁴



⁴ **Figura 4:** Representación esquemática del procedimiento de la investigación. Se explica paso a paso a seguir desde la identificación de las candidatas a participar en el estudio hasta el procedimiento final, el análisis estadístico y la comparación entre ambos grupos. Elaboración propia.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Se realizará **un análisis descriptivo de las variables** cuantitativas **y** cualitativas. En cuanto a **las variables cuantitativas**, **se** estudiará **la media, la mediana, la desviación** estándar **y el rango intercuartílico**. Por el lado **de** las variables cualitativas, se estudiarán las **frecuencias y los porcentajes** obtenidos de las pruebas.

Los **datos** que se recojan durante la investigación se recogerán mediante **cuadernos de recogida de datos** físicos **y posteriormente se** almacenarán en el sistema de base de datos REDCap. Por otro lado, el análisis estadístico de los datos se trabajará mediante el software IBM SPSS Statistics, en la versión 29.0. Los análisis en cada una de las variables se detallarán mediante un nivel de significación estadística de probabilidad menor a un 5% en el azar, es decir, con un $p < 0,05$.

Tipos de variables en el análisis cuantitativo y cualitativo:⁵

Variables cuantitativas a analizar:	Índice de Shannon y Simpson (diversidad bacteriana), índices <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> y sintomatología (disbiosis intestinal), análisis de IL-6, TNF-alfa y zonulina (marcadores inflamatorios), medición de estradiol y progesterona sérica (estado hormonal), espectrometría para analizar los AGCC (metabolitos microbianos), HRV y cortisol sérico (respuesta neuronal), cuestionarios PHQ-9/PSS-10/PANAS (respuesta emocional), pruebas TMT/SDMT (respuesta cognitiva) edad del paciente, IMC, cuestionario de actividad física, horas de sueño e índice de Pittsburgh.
-------------------------------------	---

⁵ **Figura 5:** Tabla de variables cuantitativas y cualitativas a analizar en el estudio. Se explican las variables necesarias para el correcto análisis estadístico de los datos, agrupadas en dos grupos, variables cualitativas y, por otro lado, cuantitativas. Elaboración propia.

Variables cualitativas a analizar:	Secuenciación mediante muestra fecal 16S rRNA (especies microbiota intestinal), PCR por muestra fecal para detectar <i>E.Coli</i> o <i>Proteobacterias</i> (bacterias proinflamatorias), cuestionario de frecuencia alimentaria (tipo de dieta), cuestionario de actividad física.
------------------------------------	--

² En primer lugar, se realizará un análisis descriptivo mediante SPSS de las variables para observar la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En las variables cuantitativas, se observarán valores como la media, la mediana, la desviación estándar y el rango intercuartílico. Por otro lado, en cuanto a las variables de tipo cualitativas se tendrán en cuenta la frecuencia absoluta y el porcentaje.

Posteriormente, se llevará a cabo el análisis inferencial, donde si utilizaremos test estadísticos. Para las variables cuantitativas si la distribución es normal se trabajará mediante la prueba estadístico "t de Student", pero, si la distribución no es normal se utilizará "U de Mann-Whitney". Por el lado de las variables cualitativas se utilizará "Chi-cuadrado".

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

⁷ El estudio deberá cumplir con las normativas éticas establecidas siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki en cuanto a los principios éticos en investigación.

⁷ Primero de todo el estudio será revisado y aprobado por el Comité de Ética de la investigación y, una vez aceptado, las participantes recibirán la información de manera detallada acerca del procedimiento de la investigación. Una vez hayan leído y acepten el procedimiento del estudio, deberán firmar el consentimiento informado.

Las participantes quedarán protegidas en dicho estudio bajo la Ley de Protección de Datos vigente en España y mediante la normativa del Reglamento General de Protección de Datos. Siempre manteniendo el anonimato de cada una de las

participantes y se mantendrá una protección exhaustiva en cuanto el almacenamiento de datos.

Por otro lado, se establecerá un sistema de investigación sostenible, donde el reciclaje y la reutilización del material utilizado forme parte de un movimiento ecológico y con respeto medioambiental en la práctica clínica. Las prácticas utilizadas por los colaboradores deberán ser respetuosas y que garanticen el cuidado de la práctica clínica desde la sensibilidad y conciencia ambiental, evitando la contaminación y el exceso de residuos.

4. RESULTADOS ESPERADOS

La investigación pretende encontrar ² diferencias significativas entre los dos grupos de mujeres. Es decir, entre el grupo control de mujeres sin disbiosis y entre el grupo de mujeres que padecen disbiosis intestinal.

En cuanto a la **composición de la microbiota**, se espera observar en el grupo de mujeres con disbiosis una menor diversidad bacteriana mediante los índices de Shannon y Simpson. Dicha disminución conllevará a una disminución de las especies bacterianas *Firmicutes* (en los que destaca *Faecalibacterium prausnitzii*), de *Actinobacterias* (como *Bifidobacterium spp.*), *Lactobacillus spp.* y algunas del filo *Verrucomicrobia* (como *Akkermansia muciphila*). Éstas son las bacterias que generalmente suelen disminuir la disbiosis y las que tienen mayor cantidad de efectos beneficiosos sobre tanto el eje intestino-cerebro y la microbiota intestinal. (Zhang, T., 2024).

Al mismo tiempo, se espera encontrar una mayor cantidad de bacterias de tipo inflamatorias, como serían la *Escherichia Coli* y *Proteobacterias*. De esta manera, se observaría en la composición de la microbiota ⁹ un desequilibrio en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*. Estos dos filos son los que se encuentran en mayor medida en la microbiota intestinal y, en condiciones normales, es decir, sin disbiosis, se mantienen en equilibrio con tal de prevenir problemas metabólicos y una adecuada salud en el intestino. (Magne, F., 2020)

A la hora de observar los **marcadores inflamatorios** se pretende observar los niveles de IL-6, TNF-alfa y zonulina más altos en el grupo de mujeres con disbiosis. La interceucina-6 (IL-6) se trata de una citoquina proinflamatoria que es producida por adipocitos, células epiteliales del intestino y por macrófagos, es decir, por una gran variedad de células. Cuando dicha citoquina se encuentra elevada, se relaciona con inflamación crónica de bajo grado, lo cual suele encontrarse de manera habitual en situaciones de alteración del equilibrio intestinal. Además, dicho estado proinflamatorio mantenido en el tiempo puede provocar problemas en el sistema nervioso central mediante el sistema eje intestino-cerebro.

Por otro lado, en cuanto al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), se espera que esté elevado ya que, de esta manera, se reflejaría una activación de la inflamación sistémica, la cual podría repercutir negativamente en el estado tanto cognitivo como

25

emocional de la mujer. Éste puede ser impulsado por lipopolisacáridos (LPS) liberados por bacterias presentes en desequilibrios de la microbiota intestinal. (Peña-Durán, E., 2025) Finalmente, en cuanto a la zonulina, se espera detectar la permeabilidad intestinal que tiene la mujer. Al verse aumentada, se espera que la barrera intestinal facilite el paso al torrente sanguíneo de endotoxinas y de partículas proinflamatorias, provocando de esta manera alteraciones en la mucosa intestinal. Dichos factores, se han visto relacionados con el deterioro cognitivo, la depresión y la ansiedad. (Fasano, A., 2011)

Los principales resultados que se esperan son la respuesta neuronal, la respuesta emocional y la respuesta cognitiva.

En cuanto a la **respuesta neuronal** se espera que las mujeres con disbiosis intestinal presenten una mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), junto a una elevación de los niveles de cortisol salival o sérico, dichos factores llevarán, por tanto, a una interacción fisiológica la cual va a promover un mayor estrés en la mujer. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se trata de un marcador del sistema nervioso autónomo, especialmente del sistema parasimpático y del sistema simpático. Con la disminución de la HRV se espera una mayor respuesta del sistema simpático. Al mismo tiempo, se espera una menor señalización vagal, que se trata de una vía importante del eje intestino-cerebro, la cual también se ha relacionado con síntomas de depresión, ansiedad y disminución de la calidad cognitiva y emocional. Por otro lado, el cortisol, al ser liberado bajo el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), su elevación desencadenaría una mayor activación del eje del estrés. (Ravenda, S., 2025)

Por otro lado, en cuanto a la **respuesta emocional**, se espera que las mujeres que presenten los niveles más altos de depresión, ansiedad y estado de ánimo general negativo, sean las que tienen disbiosis en comparación con el grupo de mujeres sin disbiosis. Además, la microbiota intestinal interviene en la formación de neurotransmisores como, por ejemplo, la serotonina o el GABA, los cuales son de gran importancia para variabilidad de la ansiedad y el estrés. Por otro lado, se ha visto que personas con niveles bajos de algunos filos de bacterias no inflamatorias (como el *Lactobacillus* y el *Bifidobacterium*) provocan mayor ansiedad. En cuanto a la depresión se conoce la relación existente entre la producción de serotonina y triptófano junto a la disbiosis, en la cual se han visto implicadas alteraciones del estado de ánimo. (Wang, Y., 2023)

Finalmente, en la **respuesta cognitiva** se espera encontrar en las mujeres con disbiosis un rendimiento cognitivo inferior a las que no presentan disbiosis. Mediante las pruebas de memoria las mujeres con disbiosis intestinal se prevé que presenten menor capacidad para manejar o conservar información a corto plazo. Lo mismo pasa en cuanto a la atención y velocidad de tratamiento de la información, con lo cual se espera un decrecimiento en la presión y tiempo de recepción. El deterioro de las funciones ejecutivas también se va a ver alterado en mujeres con disbiosis intestinal, viéndose como se obtienen mayores resultados negativos en toma de decisiones, flexibilidad cognitiva e inhibición de respuestas automáticas. Dichas funciones, se ven reguladas por los efectos neurotóxicos del cortisol elevado, por la corteza prefrontal y por la activación del eje del estrés. (Zhang, R., 2025)

5. DISCUSIÓN

Los resultados esperados en dicho estudio reflejan la intención de resolver la hipótesis principal del trabajo, tomado como base la relación existente entre el eje intestino-cerebro. A través de respuestas neuronales, cognitivas y emocionales que la mujer en edad estéril con o sin disbiosis pueda presentar.

Las alteraciones en la microbiota, tanto en cuanto a diversidad como en cantidad de microorganismos, a medida del paso del tiempo, han ido reflejando cada vez más asociaciones con el estado anímico, cognitivo y neuronal de las personas. La idea de enfocar el estudio en mujeres de edad fértil no solo incrementa el conocimiento científico en la fisiología y fisiopatología femenina, marcando diferencias hormonales, sino que también provoca una posible comparativa posterior en cambios en la composición de la microbiota en mujeres embarazadas, en edad de menopausia, en niñas, en distintas etapas del ciclo, etc...

Por otro lado, se ha observado en algunos estudios una prevalencia mayor en mujeres que en hombres en cuanto a algunos trastornos digestivos o gastrointestinales, como por ejemplo síndrome de intestino irritable, pudiendo estar hipotéticamente relacionados con la composición y diversidad de la microbiota. (Black, C. J., 2024) Aunque, por otro lado, existen numerosos estudios donde se han observado que las mujeres presentan una variabilidad y diversidad bacteriana mucho mayor que hombres a causa de las diferencias hormonales entre sexos. (Org, E., 2022)

³ Uno de los principales factores que provocan la disbiosis es la presencia de microorganismos enteropatógenos, que provocan inflamación sistémica, alterando no solo la microbiota sino también su trabajo como barrera protectora y como mecanismo de control para la prevención de enfermedades autoinmunes. (Arce-Hernández, 2020)

Se ha estudiado, por tanto, como factor predisponente a enfermedades tanto psíquicas como neurológicas la presencia de disbiosis intestinal, a través de su relación con los trastornos que se sufren en las funciones gastrointestinales por dicha interacción intestino-cerebro. También se han desarrollado estrategias para la modificación de dicha alteración en la microbiota intestinal para el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas. (Bustos-Fernández, 2022)

³ El componente clave para mantener homeostasis y equilibrio intestinal se establece en generar una relación saludable durante las primeras etapas de la vida del individuo mediante factores como la dieta, el uso de antibióticos, el estrés, los trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades sistémicas, enfermedades del sistema nervioso central, uso de probióticos y prebióticos y mediante intervenciones, como sería el caso del trasplante fecal. (Arce-Hernández, 2020)

⁴ El nervio vago, además, forma parte de una de las principales vías de transmisión de la información desde la microbiota hasta el sistema nervioso central. Por ejemplo, en un estudio en el que se administró *Lactobacillus rhamnosus* a ratones, se observó como dicha dosificación favoreció la transcripción de ácido y-aminobutírico (GABA). (Gomez-Eguílez, 2019)

La composición de la dieta que lleve a cabo la persona, por tanto, está directamente asociada al tipo y abundancia de microorganismos que vayan a colonizar su intestino. Dietas ricas en azufre provocan un crecimiento de patógenos a causa de la distensión gaseosa que produce el sulfuro de hidrogeno, así como daños en la mucosa, inhibiendo, por tanto, la oxidación del ácido butírico. Las dietas ricas en proteínas pueden producir del mismo modo una elevación de los niveles de metabolitos dañinos. Aunque, por otro lado, dietas bajas en proteínas, pueden llegar al colon sin haber digerido el alimento y que de esta manera se produzcan AGCC, ácidos ramificados y metabolitos dañinos. ¹³ También se ha observado que dietas ricas en azúcares refinados y carbohidratos aumentan la actividad fermentativa de las bacterias y la cantidad en el colon de ácidos biliares secundarios. Los azúcares refinados, también cabe destacar que provocan una liberación de los productos que se producen al final de la fermentación como serían los AGCC y el hidrógeno gaseoso. (Arce-Hernández, 2020)

El papel de los antibióticos como alteración de la microbiota también causa severos impactos como sería el caso de un crecimiento descontrolado de bacterias como *Clostridium difficile* y hongos que pueden provocar diarrea en el huésped. (Arce-Hernández, 2020)

¹² Existen algunos estudios que proponen que algunas enfermedades neuropsiquiátricas tienen vinculación prácticamente directa con disbiosis intestinal y con un mayor número de trastornos digestivos. Mediante estudios en ratones sometidos a estrés se observan cambios en la conducta de éstos. Por otro lado, en estudios donde se implementan cambios en la dieta, trasplantes de microbiota fecal, utilización de

antibióticos y utilización de probióticos también se observan no solo cambios a nivel de comportamiento, sino que también en la química y en la actividad cerebral. (Bustos-Fernández, 2022)

Se han llevado en práctica numerosas estrategias para observar la interacción microbiota-intestino-cerebro en el individuo. Por ejemplo, se han tomado ratones libres de gérmenes, es decir, que nunca se han expuesto a ninguna bacteria, para de esta manera indicar que la microbiota desempeña un papel fundamental en las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como para demostrar en ellos cambios en el neurodesarrollo, en el comportamiento de la ansiedad y variaciones en la neurotransmisión. Del mismo modo, se ha manifestado que la administración de diversas cepas probióticas tiene numerosos beneficios en dichos ratones. Especies como *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* y *Bacteroides fragilis* pueden tener efectos sumamente positivos sobre la depresión, cognición, ansiedad y autismo. Combinándolo, además, con prebióticos, que se tratan de alimentos no digeribles que promueven la proliferación de microorganismos intestinales beneficiosos. Para de esta manera demostrar la repercusión que tienen en los niveles cerebrales de factor neutrófico derivado del cerebro. (Andreo-Martínez, 2018)

6. CONCLUSIONES

El adecuado planteamiento de dicho estudio prometería numerosas mejoras en prevención y diagnóstico clínico en ramas de la salud como, por ejemplo, salud digestiva y neurología. Conllevando a cambios en el abordaje no solo nutricional, sino también médico y farmacológico. Las distintas respuestas esperadas dan un abordaje terapéutico más integral en la salud del intestino y neurológica, estableciendo un avance en el conocimiento del eje intestino-cerebro que tal vez nos abra ¹³ nuevos caminos a la hora de elegir un tratamiento no tan invasivo para el paciente. La modificación de la composición de la microbiota mediante la dieta da también pie a un tratamiento más saludable y personalizado para el paciente, que es la dietoterapia. De esta manera, el tratamiento individualizado ayudaría a que el abandono del seguimiento por parte del paciente sea menos recurrente y trate de una manera más multidisciplinar en el que formen parte diversos profesionales de la salud.

A partir de dicho estudio, se podría desencadenar un mayor conocimiento acerca de dicha área reciente en el campo de la ciencia y donde queda tanto por investigar, para de esta manera encontrar nuevas terapias, tratamientos o incluso métodos de prevención de la salud digestiva con tal de evitar alteraciones neuronales, cognitivas o emocionales que tuvieran que ver con el paciente con disbiosis. Se podrían continuar estudios de manera más enfocada en cada tipo de respuesta o descubriendo nuevas pruebas de análisis de las variables, que nos dieran información hormonal de los microorganismos de la microbiota, mayor conocimiento de las cepas que habitan en ella o incluso una mayor información acerca de la conexión neuronal entre distintos aparatos del organismo.

Las principales limitaciones que puede tener dicho estudio son que, al tratarse de conocimiento relativamente nuevo, no se disponga de una base sólida en cuanto a interacción y conexión de mecanismos tanto hormonales como neurológicos. La manera de solventarlos sería fomentar la investigación de dicho campo, mantener una búsqueda activa de estudios, casos clínicos e investigaciones y descubrimientos publicados.

La nutrición clínica cada vez cobra más conciencia del papel que tiene la microbiota en patología digestiva, así como en otras complicaciones. Las crecientes publicaciones acerca de desequilibrios en la composición de los microorganismos que habitan el intestino han dado voz al término disbiosis, pudiendo generar un diagnóstico

claro acerca de lo que ocurre en el paciente con sintomatología gastrointestinal. Además, ha supuesto un avance enorme establecer una conexión prácticamente directa entre el microbioma intestinal y el sistema central del ser humano, para de esta manera responder a cuestiones que no eran fáciles de resolver sin dicho conocimiento previo. También se sabe que la dietoterapia en enfermedades neurológicas resulta un abordaje hoy en día fundamental para la mejora y recuperación del paciente, por lo tanto, enfocar dicho estudio en términos de nutrición, neurología y microbiota puede resultar un exitoso avance en el conocimiento de la nutrición y salud clínica.

La presencia de factores como metabolitos, bacterias proinflamatorias o marcadores inflamatorios demuestra una clara evidencia en alteraciones en la eubiosis del huésped. De esta manera, mediante pruebas, test y evaluaciones se observa la influencia existente con parámetros neurofisiológicos y psicológicos. Datos recogidos como niveles séricos de cortisol y la variabilidad ⁹ de la frecuencia cardiaca, o muestras fecales para la realización de PCR o de la secuenciación del ADN **16S rRNA** para conocer la diversidad de la microbiota intestinal, permitirán el conocimiento de factores clave en la variabilidad microbiana, hormonal y neuronal de la mujer.

La conexión hormonal y neurológica desde el sistema nervioso central al aparato digestivo, y viceversa, condiciona no solo el análisis de los microorganismos que forman parte del intestino, sino que también procesos fisiológicos que repercuten en respuestas emocionales y cognitivas. Esto se debe al importante papel que desempeña la microbiota intestinal modulando o generando variaciones en el eje intestino-cerebro.

Conocer más acerca de dicha conexión genera un nuevo enriquecimiento del conocimiento sanitario y clínico que no se conocía hasta ahora o que resultaba escaso. Éste va a proporcionar una mayor versatilidad en cuanto a tratamientos, prevención e intervención en el paciente, desarrollando nuevas técnicas claves en la eficacia de la clínica femenina y de la salud intestinal. Estableciendo como objetivo un estilo de vida agradable y sano en el que el bienestar mental juegue un papel fundamental.

A pesar de que el diseño transversal establecido limita en cierta manera el seguimiento y exactitud de las variaciones, se considera que respalda una evidencia sólida acerca de la evaluación integral de la salud femenina. Al mismo tiempo, se ofrece la posibilidad de generar futuros estudios longitudinales en los que se posibilite la indagación en causalidades no afrontadas en dicha investigación.

Cada vez se da más relevancia a la repercusión que tiene la microbiota, en especial la microbiota intestinal, en el comportamiento tanto fisiológico como fisiopatológico humano. Fomentando de esta manera un mayor enfoque multidisciplinar clínico tanto en prevención como en diagnóstico de muchas enfermedades. Tal vez el intestino no sea nuestro segundo cerebro, pero lo que sí que está claro, es que la modulación de los microorganismos que habitan en él provoca cambios neuronales que pocos aparatos del cuerpo humano logran hacer.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Anckaert, E., Jank, A., Petzold, J., Rohsmann, F., Paris, R., Renggli, M., Schönfeld, K., Schiettecatte, J., & Kriner, M. (2021). Extensive monitoring of the natural menstrual cycle using the serum biomarkers estradiol, luteinizing hormone and progesterone. *Practical laboratory medicine*, 25, e00211. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2021.e00211>
2. Andreo-Martínez, P., García-Martínez, N., & Sánchez-Samper, E. P. (2018). La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro.
3. Arce-Hernández, W. (2020). Disbiosis intestinal: alteración de la relación mutualista entre microbiota y sistema inmune. *Acta Académica*, 67(Noviembre), 171-182.
4. Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Aguayo, A., Rodríguez, W., Garza, M. T., Saracho, C. P., Rodríguez-Agudelo, Y., Aliaga, A., Weiler, G., Luna, M., Longoni, M., Ocampo-Barba, N., Galarza-Del-Angel, J., Panyavin, I., Guerra, A., Esenarro, L., García de la Cadena, P., Martínez, C., & Perrin, P. B. (2015). Trail Making Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 639–661. <https://doi.org/10.3233/NRE-151284>
5. Arango-Lasprilla, J. C., Rivera, D., Rodríguez, G., Garza, M. T., Galarza-Del-Angel, J., Rodríguez, W., Velázquez-Cardoso, J., Aguayo, A., Schebela, S., Weil, C., Longoni, M., Aliaga, A., Ocampo-Barba, N., Saracho, C. P., Panyavin, I., Esenarro, L., Martínez, C., García de la Cadena, C., & Perrin, P. B. (2015). Symbol Digit Modalities Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 625–638. <https://doi.org/10.3233/NRE-151282>
6. Black, C. J., & Ford, A. C. (2024). Global prevalence and gender distribution of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 119(1), 125-135.
7. Bustos-Fernández, Luis María, & Hanna-Jairala, Ignacio. (2022). Eje microbiota cerebro-intestino. Importancia en la práctica clínica. *Revista Peruana de Gastroenterología*, 42 (2), 106-116. Publicación electrónica 00 de abril de 2022. <https://doi.org/10.47892/rgp.2022.422.1438>

8. Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology*, 28(2), 203–209.
9. Dwight, AR, Briesch, AM, Hoffman, JA et al. Revisión sistemática de la evidencia psicométrica que respalda el uso de las Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés, Versión Corta (DASS-21) con jóvenes. *Child Youth Care Forum* 53 , 1235–1250 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10566-024-09795-8>
10. Fasano, A. (2011). Zoulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological Reviews*, 91(1), 151-175. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2008>
11. Fonseca-Pedrero, E., Paino, M., Lemos-Giráldez, S., Villazón-García, U., & Muñiz, J. (2022). Measurement invariance of the PHQ-9 depression scale in Spain: Evidence from adolescents and young adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 13975. <https://doi.org/10.3390/ijerph192113975>
12. García- Molina, P., et al. (2022). Propiedades psicométricas del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh en deportistas universitarios mexicanos. *Revista Iberoamericana de Ciencias de la Conducta y Salud Mental*, 11(3), 29-46. <https://doi.org/10.24310/riccafd.2022.v11i3.15290>
13. Gómez-Eguílaz, M., Ramón-Trapero, J. L., Pérez-Martínez, L., & Blanco, J. R. (2019). El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Rev Neurol*, 68(03), 111.
14. Kim, H. G., Cheon, E. J., Bai, D. S., Lee, Y. H., & Koo, B. H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry investigation*, 15(3), 235–245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
15. Li, F., Liu, J., Maldonado-Gómez, M. X., Frese, S. A., Gänzle, M. G., & Walter, J. (2024). Highly accurate and sensitive absolute quantification of bacterial strains in human fecal samples. *Microbiome*, 12, 168. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01881-2>
16. Liebisch, G., Ecker, J., Roth, S., Schweizer, S., Öttl, V., Schött, H. F., Yoon, H., Kofeler, H., & Haller, D. (2019). Quantification of fecal short-chain fatty acids by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Investigation of pre-analytic stability. *Biomolecules*, 9(4), 121. <https://doi.org/10.3390/biom9040121>
17. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., & Navarrete, P. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patiente? *Nutrients*, 12(5), 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>.

18. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., & Navarrete, P. (2024). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis. *Biomedicines*, 12(10), 2263. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102263>
19. Org, E., et al. (2022). Shedding light on biological sex differences and microbiota-gut axis: toward precision nutrition and medicine. *Biology of Sex Differences*, 13. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00422-6>
20. Peña-Durán, E., García-Galindo, J. J., López-Murillo, L. D., Huerta-Huerta, A., Balleza-Alejandri, L. R., Beltrán-Ramírez, A., Anaya-Ambriz, E. J., & Suárez-Rico, D. O. (2025). Micorbiota and Inflammatory Markers: A Review of Their Interplay, Clinical Implications, and Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(4), 1773. <https://doi.org/10.3390/ijms26041773>
21. Raveda, S., Mancabelli, L., Gambetta, S., Barbetti, M., Turroni, F., carnevali, L., Ventura, M., & Sgoifo, A. (2025). Heart rate variability, daily cortisol indices and their association with psychometric characteristics and gut microbiota composition in an Italian community sample. *Scientific Reports*, 15(1), 93137. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93137-8>
22. Santos Marcos, J. A. (2022). Diferencias entre la microbiota intestinal de hombres y mujeres y su relación con la prevalencia de desarrollo de enfermedades metabólicas.
23. Shen, C., Xue, Y., Liu, Y., Sun, J., Gu, Y., Han, Y., & Xu, H. (2022). Differences in Alpha diversity of gut microbiota in neurological patients: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 879318. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.879318>
24. Soria-Reyes, L. M., Cerezo, M. V., Alarcón, R., & Blanca, M. J. (2022). Psychometric properties of the Perceived Stress Scale (PSS-10) with breast cancer patients. *Stress and Health*, 39(1), 115-124. <https://doi.org/10.1002/smj.3170>
25. Stalder, T., Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Adam, E. K., Pruessner, J. C., Wüst, S., Dockray, S., Smyth, N., Evans, P., Hellhammer, D. H., Miller, R., Wetherell, M. A., Lupien, S. J., & Clow, A. (2016). Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 414–432. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.10.010>
26. Wang, Y., Zhang, Y., Chen, X., Li, Y., & Liu, Y. (2023). Gut microbiota variations in depression and anxiety: A systematic review. *B;C Psychiatry*, 23,456. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-06871-8>

27. Zhang, R., Ding, N., & Feng, X. (2025). The gut microbiome, immune modulation, and cognitive decline: Insights on the gut-brain axis. *Frontiers in Immunology*, 16, 1529958. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529958>
28. Zhang, T., Wang, Z., Wang, W., Huang, W., Xie, H., & Chen, X. (2024). *The influence of Akkermansia muciniphila on intestinal barrier function*. *Gut Pathogens*, 16(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13099-024-00635-7>

8. ANEXOS

8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

ESTUDIO ACERCA DE LA INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL EJE INTESTINO-CEREBRO: RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA RESPUESTA NEUROLÓGICA, COGNITIVA Y EMOCIONAL EN MUJERES ASOCIADA A LA DISBIOSIS

Un estudio cuya investigadora principal es Duna Nicolau Bartel.

Realizado en hospitales y clínicas colaboradoras de la **Comunidad de Madrid**.

Apreciadas participantes, se les ofrece la oportunidad de colaborar de manera voluntaria en un estudio de investigación clínico cuyo objetivo es estudiar la posible relación entre la microbiota intestinal y la respuesta neuronal, emocional y cognitiva en mujeres en edad fértil de entre 18 y 45 años.

Procedimiento de la investigación:

Se recogerán datos generales de las participantes: edad, IMC, actividad física, hábitos alimentarios, calidad del sueño y algunos datos para la historia clínica de interés.

Posteriormente se procederá a la recolección de muestras fecales para el análisis de la microbiota intestinal. A continuación, se recogerán a través de análisis de sangre y salivales marcadores hormonales e inflamatorios. Seguidamente, se procederá a la realización de cuestionarios del estado de ánimo y psicológicos con tal de evaluar el nivel de estrés, el estado emocional o la ansiedad que presente la mujer, así como pruebas cognitivas de la memoria, función ejecutiva y atención.

Finalmente, cabe destacar que dicha recogida de datos será realizada por profesionales sanitarios cualificados.

Confidencialidad y voluntariedad:

Dicha información recogida será tratada de manera totalmente confidencial, siguiendo la legislación vigente en materia de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018 y Reglamento UE 2016/679). Los resultados obtenidos serán utilizados únicamente con

38

fines académicos y científicos, sin que en ningún momento del estudio sea revelada su identidad.

La participación en dicha investigación es absolutamente voluntaria y la participante puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento, sin que esto provoque ninguna consecuencia negativa para la mujer.

Datos de interés:

- Fecha: _____
- Nombre de la participante: _____
- Apellidos de la participante: _____
- Firma de la participante: _____
- Nombre de la investigadora: _____
- Apellidos de la investigadora: _____
- Firma de la investigadora: _____

Consentimiento:

- He leído y entendido la información proporcionada y contenida en dicho documento.
- Acepto participar de forma voluntaria en el presente estudio de investigación.
- Me han comunicado la posible retirada de mi consentimiento en cualquier momento del estudio.
- Se me ha concedido la oportunidad de realizar cualquier tipo de pregunta y se me han resuelto las dudas de manera satisfactoria.

8.2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

ESTUDIO ACERCA DE LA INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA EN EL EJE INTESTINO-CEREBRO: RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA RESPUESTA NEUROLÓGICA, COGNITIVA Y EMOCIONAL EN MUJERES ASOCIADA A LA DISBIOSIS

- Número de participante: _____
- Fecha de recogida de la información: ___/___/___
- Tipo de centro: _____
- Nombre del centro: _____

Dicho documento será realizado por un profesional sanitario para evitar posibles erratas en el entendimiento de las cuestiones realizadas y para la resolución de dudas junto a la participante.

Datos generales de la paciente:

- Peso (kg): _____
- Altura (cm): _____
- IMC: _____
- Edad (años): _____
- ¿Consumo alcohol de manera regular?
 - Si
 - No
- ¿Fuma regularmente?
 - Si
 - No
- ¿Toma actualmente alguna medicación?
 - Si. ¿Cuál? _____
 - No

40

· ¿Toma anticonceptivos orales?

- Si
- No

· ¿Tiene hijos/as?

- Si. ¿Cuántos? _____
- No.

· ¿En qué fase del ciclo menstrual se encuentra?

- Folicular
- Ovulatoria
- Lútea
- Desconocida

· ¿Presenta diagnóstico de disbiosis intestinal?

- Si
- No

· ¿Presenta algún tipo de sintomatología digestiva?

- Diarrea
- Estreñimiento
- Hinchazón abdominal
- Ninguna

· ¿Cuándo fue la última vez que tomó antibióticos o probióticos? _____

· ¿Presenta alguna enfermedad diagnosticada?

- Si. ¿Cuál/es?

- No

Hábitos en el estilo de vida:

- Registro de actividad física semanal (horas/semana):

Actividad:	Horas en día laborable:	Horas en día festivo:
Dormir:		
Actividad muy ligera:		
Actividad ligera:		
Actividad moderada:		
Actividad intensa:		
Otros:		

- ¿Qué tipo de actividad/es física/s realiza?

- Nivel de actividad física (registro actividad física según intensidad y cantidad):

- Horas de sueño diarias (aproximadamente): _____

- Calidad del sueño (puntuación en el Índice de Pittsburgh): _____

- ¿Sigue algún tipo de dieta especial? _____

- Señale cuál es la frecuencia con la que consume dichos alimentos (número de veces que los toma al día, semana o mes)

	Frecuencia (especificar por día, semana o mes):	Cantidad aproximada consumida cada vez (medida casera o gramaje):
Carne magra:		
Carne roja:		
Carne procesada:		
Pescado azul:		

Pescado blanco:		
Leche:		
Otros productos lácteos:		
Huevos:		
Frutas:		
Zumos de frutas procesados:		
Verduras y hortalizas crudas:		
Verduras y hortalizas cocinadas:		
Legumbres:		
Grasas y aceites:		
Pasta, cereales, arroz:		
Pan:		
Dulces:		

- Resultados o información complementaria a valorar de la tabla de frecuencia de consumo de alimentos:

Biomarcadores hormonales, inmunológicos y fecales:

- Índice Firmicutes/Bacteroidetes: _____
- Diversidad bacteriana (índices de Shannon y Simpson): _____
- Resultado de la secuenciación 16S rRNA: _____
- Niveles séricos
 - Estradiol: _____
 - Progesterona: _____
 - TNF-alfa: _____

43

- Zonulina: _____
- IL-6: _____
- Cortisol (salival/sérico): _____

· AGCC (espectrometría):

- Butirato: _____
- Propionato: _____
- Acetato: _____

· Valores alterados o a destacar:

Pruebas cognitivas y psicológicas:

- TMT-A (tiempo): _____
- TMT-B (tiempo): _____
- SDMT (aciertos): _____
- PHQ-9 (depresión): _____
- PANAS (estado anímico): _____
- PSS-10 (estrés): _____

Observaciones de la investigadora:

10 SIMILARITY INDEX	6 INTERNET SOURCES	2 PUBLICATIONS	6 STUDENT PAPERS
-------------------------------	------------------------------	--------------------------	----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	4% 4%
2	www.researchgate.net Internet Source	1% 1%
3	encuestas.uaca.ac.cr Internet Source	1% 1%
4	dspace.uvaq.edu.mx:8080 Internet Source	1% 1%
5	psicologiaymente.com Internet Source	<1% <1%
6	Submitted to Universidad Anahuac México Sur Student Paper	<1% <1%
7	moam.info Internet Source	<1% <1%
8	pesquisa.bvsalud.org Internet Source	<1% <1%
9	www.dspace.uce.edu.ec Internet Source	<1% <1%
10	helvia.uco.es Internet Source	<1% <1%

-
- 11 www.colibri.udelar.edu.uy <1 %
Internet Source
-
- 12 revistagastroperu.com <1 %
Internet Source
-
- 13 Eva María Gómez del Pulgar Villanueva. <1 %
"Identificación de componentes de la
microbiota intestinal potencialmente
beneficiosos frente a la obesidad", Universitat
Politecnica de Valencia, 2018
Publication
-
- 14 Submitted to Universidad de Jaén <1 %
Student Paper
-
- 15 uvadoc.uva.es <1 %
Internet Source
-

Exclude quotes On
Exclude bibliography On

Exclude matches < 21 words