

Enfermedades tiroideas autoinmunes y la microbiota intestinal

Diana García Ríos

diana.garcia@umich.mx

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Mayra García Mondragón

iinednutricion@gmail.com

Instituto de Capacitaciones en Nutrición Clínico Deportivo, IINED

Ana Gabriela Campos Arroyo

ana.campos@umich.mx

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Resumen

Las enfermedades tiroideas que se han relacionado con un desequilibrio del microbioma son las de tipo autoinmune, como: la enfermedad de la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Este vínculo puede ser explicado por el daño a la barrera intestinal y el desequilibrio entre las cepas bacterianas (disbiosis) influyendo sobre la disponibilidad de micronutrientes esenciales para la glándula tiroidea. Por lo que, el equilibrio de la microbiota intestinal juega un papel importante en la salud humana ya que participa en el desarrollo de enfermedades, el metabolismo de los nutrientes y el desarrollo y las funciones del sistema inmunitario. Una microbiota intestinal saludable tiene efectos beneficiosos sobre la actividad del sistema inmunitario y sobre la función de la glándula tiroidea.

Palabras claves: Microbiota intestinal, enfermedad tiroidea, tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves.

Abstract

Thyroid diseases that have been linked to an imbalance in the microbiome are autoimmune, such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. This relation can be explained by the damage caused to the intestinal barrier and the imbalance between bacterial strains (dysbiosis) that influence the availability of essential micronutrients to the thyroid gland. Therefore, the balance of the intestinal microbiota plays an important role in human health since it participates in the development of diseases, the metabolism of nutrients and the development and functions of the immune system. A healthy gut microbiota has beneficial effects on the activity of the immune system and on the function of the thyroid gland.

Palabras clave: Microbiota, thyroid autoimmunity, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease

Introducción

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETAI) es un trastorno complejo donde juega un papel importante la interacción de factores ambientales, genéticos y dietéticos. Además, es la más común de las enfermedades autoinmunes y se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 30 y 50 años, la prevalencia aumenta con la edad. La mayoría de los trastornos de la tiroides son causados por enfermedad autoinmune, es decir, ocurre cuando el sistema inmunológico ataca por error a la glándula tiroidea y dan lugar a un funcionamiento disminuido (tiroiditis de Hashimoto) o aumentado de la tiroides (enfermedad de Graves) (Ortiz, 2010, p.17).

De acuerdo con Arora *et al.* (2018) y Virili *et al.* (2018) la ETAI se caracteriza por una disfunción de la tiroides y un mal funcionamiento en la regulación del sistema autoinmune, en donde, se ha observado que una composición alterada de la microbiota intestinal (disbiosis) aumenta la prevalencia de padecer tiroiditis de Hashimoto (HT) y Enfermedad de Graves (EG), esto debido a que la microbiota se encarga del óptimo funcionamiento de la tiroides, a través de los siguientes procesos: 1) la captación de hormonas tiroideas llamadas tiroxina y triyodotironina, 2) en la correcta captación de yodo, mineral indispensable para la formación de tiroxina y 3) en la captación de hierro, selenio y zinc otros nutrientes también indispensables para formar hormonas tiroideas (Fernández *et al.*, 2020).

Por ello, el mantener el equilibrio entre las cepas que conforman a la microbiota intestinal dependerá de la interacción entre los factores ambientales como la dieta, el estado inmunológico del huésped, entre otras (Chow *et al.*, 2010). Algunas de las funciones de este microbioma es participar en la digestión y absorción de nutrientes, la desintoxicación, síntesis de vitaminas y el correcto desarrollo del tejido linfoide asociado al intestino (GALT) responsable del 70% del sistema inmunitario (Suzuki *et al.*, 2010).

Por su parte, la HT es una condición crónica que causa que la glándula de la tiroides sea hipoactiva es decir funcione por debajo de lo normal, representa una de las principales causas de hipotiroidismo primario, observándose con mayor frecuencia en las mujeres, 10 veces más que en los hombres. Esta enfermedad puede causar una variedad de síntomas, que incluyen: aumento de peso, fatiga, pérdida de cabello, estreñimiento, falta de tolerancia al frío, piel seca, depresión, dolor muscular y una menstruación irregular (Chiovato *et al.*, 2019; Caturegli *et al.*, 2014).

Por otro lado, la EG es la causa más frecuente de hipertiroidismo, ya que la glándula tiroidea funciona más rápido de lo normal, presenta una incidencia anual de 20-50 casos por cada 100 000 habitantes con una mayor incidencia en individuos

de entre 30 y 50 años, siendo las mujeres las que presentan una mayor susceptibilidad para el desarrollo de esta enfermedad (Marsiglia, 2008; Antonelli *et al.*, 2020). En donde, el problema radica en que el sistema inmunológico que debería destruir a los invasores o patógenos extraños mediante sustancias llamadas anticuerpos no lo hace, más bien, los anticuerpos en la EG producen en exceso hormonas tiroideas, lo que da como resultado una tiroides hiperactiva.

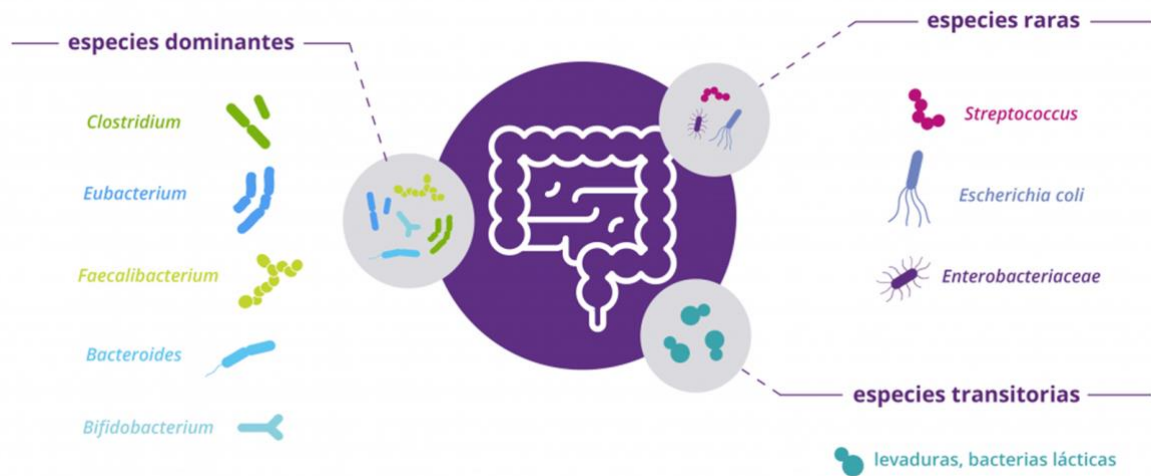
Los síntomas de la EG suelen ser: adelgazamiento a pesar de un aumento del apetito, latidos del corazón rápidos o irregulares, debilidad muscular, sudoración o dificultad para tolerar el calor, y una glándula tiroides agrandada, conocida como bocio (Mathew *et al.*, 2020).

¿Qué es la microbiota intestinal?

El intestino contiene una diversa cantidad de microorganismos, cerca de 40 billones, los cuales son mejor conocidos como microbiota y confieren diversos beneficios para la salud del huésped como: la prevención de colonización por parte de patógenos, la formación de ácidos grasos de cadena corta, mismos que representan una fuente de energía para los enterocitos, y aseguran el mantenimiento de la integridad de éstos. Por lo que, se puede decir que la microbiota estaría involucrada en actividades esenciales como la digestión, absorción de nutrientes, homeostasis metabólica y respuesta inmunológica, esta última no solo por actuar como barrera ante agentes patógenos, sino por estar íntimamente relacionada con el desarrollo del sistema linfático, siendo el de mayor relevancia el GALT. Por lo tanto, la disrupción en la homeostasis de la microbiota puede concluir en el desarrollo de enfermedades tanto intestinales, como inflamatorias y metabólicas (Mörbe *et al.*, 2021; Docimo *et al.*, 2020).

La microbiota intestinal de un adulto sano consta de más de 1000 especies que han sido clasificados en seis subtipos principales: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacterias*, *Fusobacterium*, *Actinobacterias* y *Verrucomicrobia*. Se ha encontrado que el 90% del total de las bacterias intestinales pertenecen a los *Bacteroidetes* (gram negativas) y *Firmicutes* (Gram positivas), y el 10% restante corresponde a los otros filos previamente mencionados (Figura 1). Estos microorganismos generalmente suelen ser habitantes benignos en el ecosistema intestinal coexistiendo con el huésped en una relación comensal y simbiótica, sin embargo, algunas especies pueden ser patógenos, especialmente cuando hay un sobrecrecimiento de estos (Amabebe *et al.*, 2020).

Figura 1.
Composición de la microbiota intestinal



Nota: Tomada de Biocodex (2022).

Por su parte, la composición de la microbiota intestinal es modificable por varios factores, como el genotipo del huésped, la dieta y elección de alimentos, el uso de antibióticos, las propias infecciones ocasionadas por patógenos, entre otros. Esta alteración es conocida como disbiosis, lo que lleva al crecimiento de bacterias patógenas potenciales o a la disminución de la cantidad de bacterias beneficiosas (Docimo *et al.*, 2020).

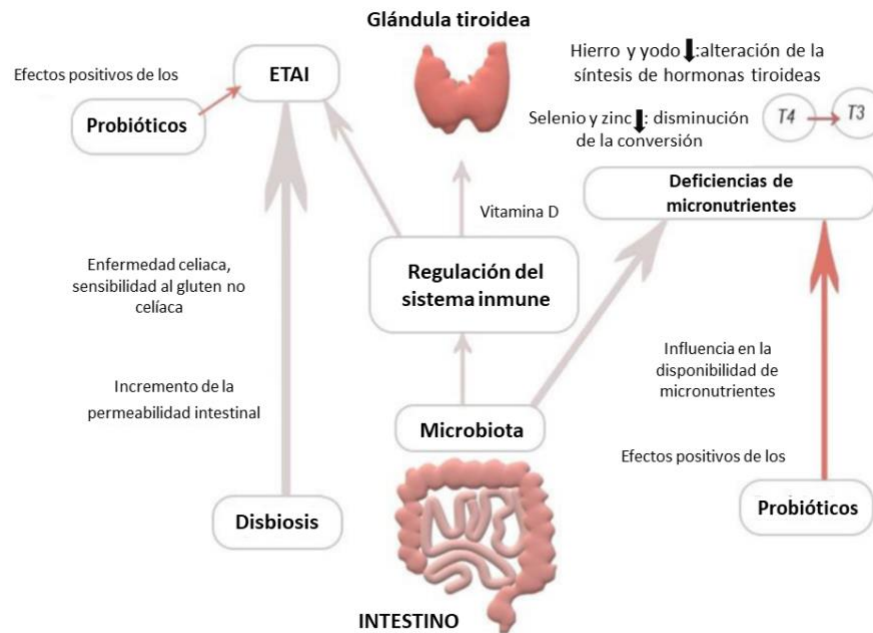
¿Cómo afecta el microbioma a la tiroides?

Los cambios y desequilibrio en las poblaciones microbianas pueden afectar la función tiroidea e incluso desencadenar enfermedades autoinmunes ya que una función importante de las bacterias es preservar la correcta función de la pared intestinal y, así evitar el paso de patógenos y toxinas hacia el intestino, sin esa barrera, la materia extraña y toxinas se filtran hacia el intestino y desencadenan una respuesta inmunitaria e inflamatoria. Esta respuesta inflamatoria se da de manera crónica y puede desencadenar la producción de anticuerpos que atacan el tejido sano (Marsiglia, 2008).

Por otra parte, esta disbiosis genera sobrecrecimiento bacteriano, aumento en la capacidad de las membranas del intestino para permitir el paso de nutrientes (permeabilidad intestinal), y a largo plazo, una sobreproducción de la hormona del estrés (cortisol) y esto con el tiempo, puede suprimir la función tiroidea, reduciendo la cantidad de hormona producida y al mismo tiempo inhibiendo la conversión de T4 a T3 (Figura 2) (Manukyan *et al.*, 2008).

Figura 2.

Descripción general de la influencia del intestino en la tiroides



Nota: Tomada de Knezevic *et al.* (2020).

La microbiota también influye en la absorción de minerales relevantes para la tiroides, incluidos el yodo, el selenio, el zinc y el hierro. Todos ellos juegan un papel en el apoyo a la función tiroidea y existe un vínculo claro entre la disfunción tiroidea y los niveles alterados de estos minerales. Más allá de eso, parece haber una correlación negativa entre *Lactobacillaceae* y *Bifidobacterium spp.* con el hierro de la dieta y una correlación positiva con el selenio y el zinc. Como estas bacterias están disminuidas en la HT y la EG, por ello se ha sugerido que la composición intestinal y la regulación de minerales pueden tener un impacto en estas enfermedades (Fröhlich y Wahl, 2019).

Estrategias para modular la composición microbiana en las enfermedades tiroideas autoinmunes.

Algunas estrategias que pueden mejorar la disbiosis son el uso de probióticos, entre los más comunes los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y algunas estrategias nutricionales para modular la composición microbiana y prevenir la permeabilidad intestinal (Rinninella *et al.*, 2019).

Con respecto a los probióticos, estos actúan como coadyuvantes en el tratamiento médico, por lo que se sugiere restablecer el equilibrio de las poblaciones de bacterias intestinales a través de consumir suplementos con *Lactobacillus* y

Bifidobacteria, ya que estos ayudan a mantener una comunidad saludable de microorganismos e influyen en la respuesta inmunológica (National Center for Complementary and Integrative Health, 2022).

En general el uso de probióticos es seguro y el riesgo de efectos nocivos es mayor en personas con enfermedades graves o sistemas inmunológicos comprometidos, lo cual se debe tomar en cuenta al momento de tomarlos. Además, el consumo de probióticos no interfiere con la absorción de medicamentos que suelen prescribirse en la HT, como la levotiroxina, siempre y cuando se tomen dos horas después, por lo tanto, no afectará su tratamiento ni resultará en una pérdida de estabilidad de los niveles de la tiroides (Haddady, 2018).

Otra estrategia es el uso de alimentos con alto aporte de probióticos, antioxidantes y otros micronutrientes, los alimentos considerados como probióticos generalmente se fermentan e incluyen: Yogur, achicoria, kimchi, kéfir, pepinillos, miso, tempeh entre otros (Rinninella *et al.*, 2019).

También se puede proponer una dieta libre de gluten, en especial en aquellos pacientes que presentan una intolerancia, para evitar la inflamación de la mucosa intestinal (Al-Bayyari, 2020; Farré *et al.*, 2020), una dieta antiinflamatoria y la dieta paleo autoinmune, estas dos últimas propuestas por la Academia de Nutrición y Dietética como parte del tratamiento nutricional en los pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes, puesto que su enfoque principal es ayudar a reducir el proceso inflamatorio.

Conclusiones

Una microbiota intestinal saludable tiene efectos beneficiosos sobre la actividad del sistema inmunitario y sobre la función de la glándula tiroidea. El garantizar el equilibrio de la microbiota y prevenir la permeabilidad intestinal resulta fundamental en el paciente con enfermedades autoinmunes, puesto que la propia permeabilidad genera el ingreso de agentes externos a circulación sanguínea lo que induce una respuesta inmunológica, favoreciendo la aparición de un proceso inflamatorio que afecta la situación clínica del paciente con enfermedades autoinmunes, por tal motivo es indispensable implementar estrategias de suplementación y modulación dietética para mantener la salud intestinal.

Referencias

Al-Bayyari, N.S. (2020). Successful dietary intervention plan for Hashimoto's thyroiditis: A case study. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, 27(4), 381-385. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/828/590>

- Amabebe, E., Robert, F., Agbalalah, T., y Orubu, E. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: Role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*, 123(10), 1127-1137. doi:10.1017/S0007114520000380
- Antonelli, A., Fallahi, P., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S.R., Ruffilli, I., Patrizio, A., Gonnella, D., Giusti, C., Virili, C., Centanni, M., Shoenfeld, Y. y Ferrari, S.M. (2020). Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(1). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388>
- Arora, M., Mahat, R. K., Kumar, S., Mustafa, I., y Sah, S. P. (2018). Study of trace elements in patients of hypothyroidism with special reference to zinc and copper. *Biomedical Journal*, 6(2), 5190-5194. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.06.001336>
- Biocodex. (2022). La microbiota intestinal. <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/la-microbiota-intestinal>
- Caturegli, P., De Remigis, A. y Rose, N.R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, 13, 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007>
- Chiovato, L., Magri, F. y Carle, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*, 36, 47-58. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01080-8>
- Chow, J., Lee, S.M., Shen, Y., Khosravi, A. y Mazmanian, S.K. (2010). Hostbacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*, 107, 243-74. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381300-8.00008-3>
- Docimo, G., Cangiano, A., Romano, R.M., Pignatelli, M.F., Offi, C., Paglionico, V.A., Galdiero, M., Donnarumma, G., Nigro, V., Esposito, D., Rotondi, M., Candela, G. y Pasquali, D. (2020) The Human Microbiota in Endocrinology: Implications for Pathophysiology, Treatment, and Prognosis in Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11(586529). <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586529>
- Farré, R., Fiorani, M., Abdu Rahiman, S. y Matteoli, G. (2020) Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4):1185. <https://doi.org/10.3390/nu12041185>.
- Fernández, O., Rodríguez, P., Flores-Asenso, M., Mobili-Rocaró, D. y Aguilera, M.C. (2020) El microbioma y el viroma humano: una nueva perspectiva dentro de las patologías bucales y sistémicas. Revisión bibliográfica. *Odontol Sanmarquina*, 23(3), 271-279. <https://doi.org/10.15381/os.v23i3.17606>
- Fröhlich, E., Wahl, R. (2019) Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 30(8) :479-490. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.008>.

- Haddady, S. (2018). Hypothyroidism: Probiotic substances do not impair oral levothyroxine intestinal absorption. *Clinical Thyroidology for the Public*, 11(4). https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/publications/ctfp/volume11/issue4/ct_public_v114_10_11.pdf
- Knezevic, J., Starchl, C., Tmava, A. y Amrein, K. (2020). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?. *Nutrients*. 12;12(6):1769. doi: 10.3390/nu12061769
- Manukyan, G.P., Ghazaryan, K.A., Ktsoyan Z.A., Khachatryan, Z.A., Arakelova, K.A., Kelly, D., Grant, G., y Aminov, R. (2008). Anticuerpos sistémicos elevados contra la microbiota intestinal comensal en condiciones autoinflamatorias. *PloS One*, 3(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003172>
- Mathew, P., Gujral, J. y Rawla, P. (2022) Hyperthyroidism. *StatPearls* [Internet]. Treasure. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725738/>
- Marsiglia G. I. (2008). Enfermedad tiroidea autoinmune: Estudio clínicoepidemiológico. *Gaceta Médica de Caracas*, 116(1), 23-36. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000100005&lng=es&tlng=es.
- Mörbe, U.M., Jørgensen, P.B., Fenton, T.M., von Burg, N., Riis, L.B., Spencer, J. y Agace W. W. (2021). Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol*, 14(4).793-802. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>
- National Center for Complementary and Integrative Health (s/f) Probiotics: What You Need To Know. Consultado el 17 de Agosto del 2022.<https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know>
- Ortiz, L. (2010). Enfermedad tiroidea autoinmune. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa*; 4(1): 17-29. <http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/rmexpor/v4n1/art3.pdf>
- Rinninella,E., Cintoni, M., Raoul, P., Lopetuso, L.R., Scaldaferri, F., Pulcini, G., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A. y Mele, M.C. (2019) Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102393>.
- Suzuki, K., Kawamoto, S., Maruya, M. y Fagarasan, S. (2010). GALT: organization and dynamics leading to IgA synthesis. *Adv Immunol*, 107, 153–85. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381300-8.00006-X>
- Virili, C., Fallahi, P., Antonelli, A., Benvenga, S. y Centanni, M. (2018). Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 19(4), 293–300. <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9467-y>