
Microbiota Intestinal como Moduladora del Eje Hipotálamo - Hipófisis –Tiroides Artículo de Revisión

Gut Microbiota as a Modulator of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis

*Arturo Arellano**

*Sara Arroyo***

*Lucía Calivá****

*Juan José Meza*****

*Amelia Monge******

Resumen

La evidencia científica reciente demuestra que la microbiota intestinal influye de manera significativa en la regulación tiroidea mediante mecanismos metabólicos, inmunológicos

* Médico Cirujano Universidad Central de Venezuela, Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica, Magister Scientiarum in Health and Care Management. Caribbean International University, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" Venezuela. Director Médico Centroamérica y Caribe de Abbott Laboratorios. San José, Costa Rica. Correo electrónico: arellanomedicine@gmail.com

** Estudiante de Licenciatura de Medicina en Universidad Autónoma de Centroamérica, San José, Costa Rica. Correo electrónico: sarroyo@esuaca.ac.cr

*** Estudiante de Licenciatura de Medicina en Universidad Autónoma de Centroamérica. San José, Costa Rica. Correo electrónico: lcaliva@esuaca.ac.cr

**** Estudiante de Licenciatura de Medicina en Universidad Autónoma de Centroamérica. San José, Costa Rica. Correo electrónico: jmezam@esuaca.ac.cr

***** EEstudiante de Licenciatura de Medicina en Universidad Autónoma de Centroamérica. San José, Costa Rica. Correo electrónico: amonger@esuaca.ac.cr

y neuroendocrinos. La disbiosis intestinal aumenta la permeabilidad, promueve inflamación sistémica de bajo grado y altera tanto la conversión periférica de T4 a T3 como la regulación central del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. En enfermedades autoinmunes tiroideas, como la Enfermedad de Graves y la Tiroiditis de Hashimoto, se observan patrones característicos de reducción de bacterias beneficiosas, disminución de metabolitos inmunorreguladores y activación de vías proinflamatorias. Además, el estrés crónico y la activación del eje HPA generan un círculo de retroalimentación que exacerba la disfunción intestinal y tiroidea. Intervenciones terapéuticas integrales dirigidas a modular la microbiota, como nutrición antiinflamatoria, probióticos, prebióticos y suplementación específica, muestran un potencial terapéutico importante para mejorar síntomas, marcadores clínicos y calidad de vida en pacientes con disfunción tiroidea.

Palabras claves: MICROBIOTA INTESTINAL - FUNCIÓN TIROIDEA - DISBIOSIS - AUTOINMUNIDAD TIROIDEA - HORMONAS TIROIDEAS - ENFERMEDAD DE HASHIMOTO - ENFERMEDAD DE GRAVES

Abstract

Recent scientific evidence demonstrates that the gut microbiota significantly influences thyroid regulation through metabolic, immunological, and neuroendocrine mechanisms. Gut dysbiosis increases permeability, promotes low-grade systemic inflammation, and alters both the peripheral conversion of T4 to T3 and the central regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In autoimmune thyroid diseases, such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis, characteristic patterns of reduced beneficial bacteria, decreased immunoregulatory metabolites, and activation of proinflammatory pathways are observed. Furthermore, chronic stress and activation of the HPA axis generate a feedback loop that exacerbates gut and thyroid dysfunction. Comprehensive therapeutic interventions aimed at

modulating the microbiota—such as anti-inflammatory nutrition, probiotics, prebiotics, and targeted supplementation—show significant therapeutic potential for improving symptoms, clinical markers, and quality of life in patients with thyroid dysfunction.

Keywords: GUT MICROBIOTA - THYROID FUNCTION - DYSBIOSIS - THYROID AUTOIMMUNITY - THYROID HORMONES - HASHIMOTO'S DISEASE - GRAVES' DISEASE

Recibido: 9 de marzo de 2026

Aceptado: 15 de abril de 2026

Introducción

La comprensión de la microbiota intestinal se ha propagado más allá del ámbito gastrointestinal posicionándose como un eje que integra regulación metabólica, inmunológica y neuroendocrina. El intestino humano alberga diversos microorganismos que coexisten en una relación simbiótica compleja. Esta agrupación participa no solo en la digestión y absorción de nutrientes, sino que también actúa como un órgano endocrino secundario, capaz de modular respuestas sistémicas e influir en órganos más distantes, como sería en este caso la glándula tiroidea.

Asimismo, la homeostasis de este microbioma depende de factores que al alterarse pueden desencadenar procesos inflamatorios crónicos, aumento en la permeabilidad intestinal e interacción anormal entre antígenos microbianos y el sistema inmunitario. Las interacciones no se limitan al área gastrointestinal, participan en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea (HHT) y modifican la conversión periférica de hormonas tiroideas, así como en la aparición de enfermedades inmunes.

Por otro lado, la fisiología de la tiroidea depende de una interacción compleja entre el hipotálamo, la hipófisis y la glándula en sí regulada por mecanismos de retroalimentación negativa entre triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4). La síntesis hormonal necesita de la captación adecuada de minerales como el yodo, por medio de la absorción intestinal, donde destaca la influencia del microbioma en el proceso de la glándula. Adicionalmente, la evidencia sugiere que el desequilibrio en el microbioma influye en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, promoviendo elevaciones de cortisol, que afectan la integridad de la barrera intestinal y generan un estado proinflamatorio.

Por su parte, en el área clínica se han documentado alteraciones significativas en cómo la composición y diversidad en la microbiota intestinal varía en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes como Tiroiditis de Hashimoto (HT) y Enfermedad de Graves (EG). Incluso, se plantea un vínculo entre disbiosis e inflamación crónica de bajo grado con procesos neoplásicos tiroideos, sin embargo, esta evidencia continúa en estudio. La interacción entre el microbioma y el tratamiento

para estas enfermedades puede, de igual forma, modificar el ecosistema intestinal. Existen otras estrategias dirigidas a modular la microbiota, como intervenciones nutricionales y suplementación, que han mostrado potencial para mejorar los marcadores clínicos y bioquímicos del paciente con enfermedades tiroideas autoinmunes.

En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo analizar de forma integral la evidencia científica actual sobre la relación entre la microbiota intestinal y la función tiroidea, abordando mecanismos metabólicos, inmunológicos y neuroendocrinos implicados, junto a su relevancia clínica y potencial terapéutico. Comprender esta relación permitirá ampliar la perspectiva que brinda la fisiopatología tradicional de las patologías tiroideas e integrar el eje HTT como componente esencial en su prevención y tratamiento.

Microbiota intestinal: composición y funciones fisiológicas

El ser humano coexiste en simbiosis con miles de microorganismos que habitan su tracto digestivo, los cuales reciben el nombre de microbiota, y su entorno microbioma. Un microbioma sano en adultos tiene más de mil especies que han sido previamente categorizadas como Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias, Fusobacterium, Actinobacterias y Verrucomicrobia, siendo una mayoría del grupo de los Bacteroidetes (gramnegativas) y Firmicutes (grampositivas). Algunas de estas especies pueden funcionar como patógenos y causar un daño cuando hay un sobrecrecimiento de estos (Campos, A., et al., 2022).

Cabe señalar que, una microbiota sana brinda beneficios para la salud de cada individuo, previene la colonización de otros microorganismos patógenos, ayuda en la producción de ácidos grasos de cadena corta, vitamina E, folato, metabolismo de fármacos, desconjugación de sales biliares y modulación del sistema inmunitario. (Larrosa, J., 2023) Es posible establecer que la microbiota se involucra en la digestión, absorción de nutrientes, homeostasis metabólica y respuesta inmunológica, no solo al funcionar como barrera que defiende de los patógenos, sino también como promotora del desarrollo del sistema linfóide.

Campos et al (2022) señalan que: “Por lo tanto, la disrupción en la homeostasis de la microbiota puede concluir en el desarrollo de enfermedades tanto intestinales, como inflamatorias y metabólicas”.

De este modo, la composición del microbioma de cada individuo depende de varios factores a considerar, como “el genotipo del huésped, la dieta y elección de alimentos, el uso de antibióticos, las propias infecciones ocasionadas por patógenos, entre otros” (Campos, A., et al., 2022). Otros escritos sintetizan cuatro parámetros determinantes de la composición de la microbiota, como lo hace Larrosa (2023), siendo en primer lugar factores intrínsecos, dentro de los que se incluye edad, enfermedad y efectos estocásticos. Como segundo factor están los ambientales, contemplando entorno o transmisión vertical de madre a hijo. El tercer factor se conforma por el estilo de vida, dieta, medicamentos, actividad física y cultura. Y, finalmente, en el cuarto grupo se considera la genética del huésped, incluyendo el género, la inmunidad adaptativa e innata y el índice de masa corporal.

Disbiosis intestinal y modulación inmunoendocrina

A la alteración del equilibrio en la microbiota se le llama disbiosis, ya sea por un sobrecrecimiento de especies que pueden funcionar como patógenos o una disminución de los microorganismos beneficiosos. Puede presentarse con signos y síntomas “como diarreas o estreñimiento, gases, retenciones de líquidos, tendencia a intolerancias alimentarias, sensación de estar cansado/a, dolores de cabeza, sensibilidad a procesos infecciosos continuos, acné, cambios en la menstruación o caída de cabello” (Larrosa, J., 2023). Asimismo, el desbalance o afectación en el microbioma intestinal se debe principalmente a excesos en el consumo de grasas y carbohidratos de mala calidad, antibióticos, infecciones y los fármacos (Larrosa, J., 2023).

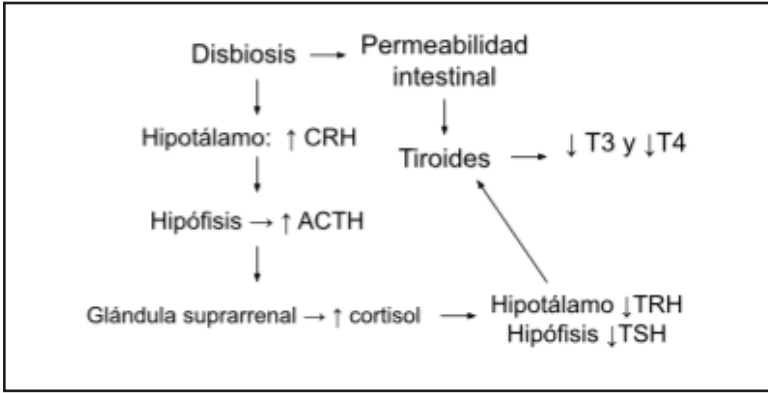
Un papel fundamental de la microbiota intestinal humana es su influencia en la homeostasis hormonal y en la función tiroidea (Yang et al., 2024). Esta comunidad microbiana actúa como un

órgano endocrino secundario que modula no solo la digestión, sino también las respuestas inmunes y metabólicas sistémicas mediante metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA), que pueden afectar tejidos distantes como la tiroides.

En cuanto al efecto en tiroides, al haber un sobrecrecimiento bacteriano (SIBO), también aumenta la permeabilidad intestinal y, con el tiempo, puede llevar a un aumento en los niveles de cortisol, lo que, a la larga, puede disminuir la cantidad de hormona tiroidea producida y, a la vez, inhibiendo la conversión de T4 a T3 (Campos, A., et al., 2022). Lo anterior se puede observar en la figura 1.

Figura 1

Relación HPA y HTT



La permeabilidad intestinal que genera la disbiosis permite el paso de antígenos, toxinas, y productos microbianos al torrente sanguíneo, lo que facilita procesos inflamatorios crónicos que pueden favorecer la activación de respuestas autoinmunes contra órganos como la tiroides (Yang et al., 2024). Una microbiota sana regula la absorción de minerales indispensables para el funcionamiento adecuado de la tiroides: el hierro, yodo, selenio y zinc. Al verse alterada, permite la manifestación de diversas patologías, como puede ser un hipotiroidismo.

A partir de lo anterior, el hipotiroidismo primario se asocia con mayor permeabilidad intestinal y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, lo que puede exacerbar los síntomas gastrointestinales y alterar la neuromotilidad, un ciclo bidireccional donde la disbiosis agrava el hipotiroidismo y viceversa (Yang et al., 2024).

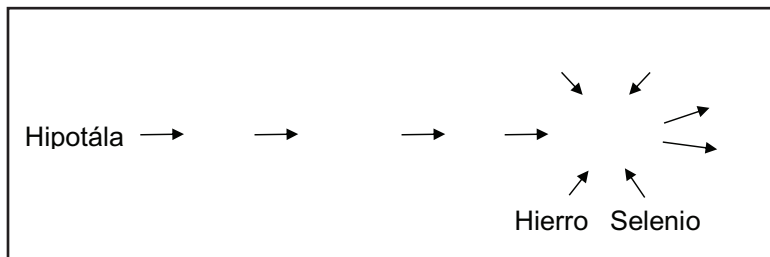
En consecuencia, el microbioma influye sobre los niveles de hormona tiroidea, ya que participa como regulador en el proceso de la captación, degradación y ciclo enterohepático del yodo, además de la absorción de los minerales ya mencionados e incluso puede llegar a influir en la captación de la L- tiroxina que consume como tratamiento el paciente hipotiroideo. (Larrosa, J., 2023). En ese sentido, estudios como el de Campos et al (2022) reflejan que “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”. En consecuencia, estas bacterias se presentan en menor cantidad cuando hay EF o HT, lo que sugiere que esta relación entre composición intestinal y la regulación de minerales tiene participación en estas patologías.

Del mismo modo, los micronutrientes esenciales para la síntesis hormonal tiroidea modulan la composición bacteriana intestinal y viceversa. Alteraciones bacterianas reducen la captación intestinal de yodo, lo que puede repercutir en la disponibilidad para la síntesis de hormonas tiroideas. Siendo el hierro fundamental para la actividad de la tiroperoxidasa (TPO), la microbiota facilita su absorción. Por otro lado, cambios en bacterias productoras de SCFA pueden aumentar la disponibilidad de hierro. Seguidamente con el selenio, este contribuye a la antioxidación y función tiroidea, y dietas enriquecidas en selenio incrementan la diversidad bacteriana beneficiosa (Yang et al., 2024).

Es posible reconocer que la microbiota gestiona el funcionamiento adecuado de la tiroides, por medio de la captación de tiroxina y triyodotironina, las hormonas tiroideas (Campos, A., et al., 2022). Cuando existe un desequilibrio en este proceso, se desarrollan diversas patologías.

Figura 2

Producción de hormonas tiroideas.



Tal como se muestra, las hormonas tiroideas tetrayodotironina (T4) y triyodotironina (T3) son moléculas biológicas que desempeñan numerosos mecanismos vitales del organismo, dentro de ellos: el crecimiento, el desarrollo neural, la reproducción y el metabolismo energético celular. Estas hormonas son secretadas a nivel de la glándula tiroidea, glándula endocrina compuesta por células foliculares que a su vez forman la unidad funcional de la glándula tiroidea, llamados folículos tiroideos. Cada folículo tiroideo contiene coloide, una sustancia rica en tiroglobulina (Tg), que es la glicoproteína precursora a partir de la cual se sintetizan las hormonas tiroideas (Mendoza, M., et al., 2023).

Además, la síntesis de hormonas tiroideas inicia cuando las células foliculares captan el yoduro circulante en el torrente sanguíneo mediante un transportador ubicado en su membrana basal llamado simportador sodio/yoduro (NIS). Posteriormente, el yoduro es trasladado a la parte apical de la célula y liberado al coloide a través de proteínas transportadoras (Mendoza, M., et al., 2023).

Por otra parte, en la superficie apical de las células foliculares actúan enzimas para sintetizar peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el cual será necesario para que la tiroperoxidasa (TPO) pueda oxidar el yoduro e incorporarlo a residuos de tirosina presentes en la tiroglobulina. Eventualmente, esto llevará a la síntesis de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Consecutivamente, la unión de dos moléculas de DIT produce T4 y la combinación de una MIT y una DIT produce T3 (Mendoza, M., et al., 2023).

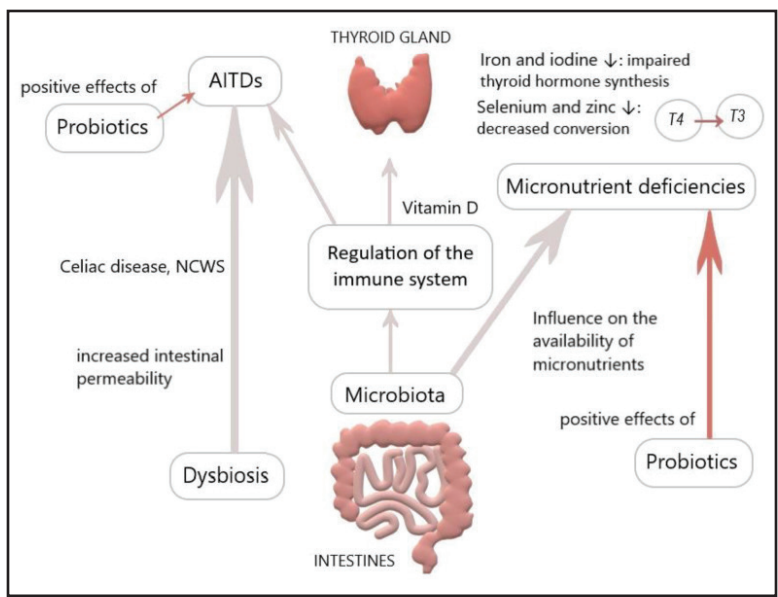
Una vez que la glándula es estimulada a través de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la tiroglobulina es captada nuevamente por las células foliculares y es degradada dentro de lisosomas, liberando T3 y T4 al torrente sanguíneo. En el torrente sanguíneo estas se transportan unidas a proteínas plasmáticas como la globulina transportadora de tiroxina (TBG), transtiretina y albúmina, así como una pequeña cantidad permanece libre. La fracción que permanece circulando de manera libre es la que se considera biológicamente activa (Mendoza, M., et al., 2023).

Adicionalmente, el proceso de síntesis y liberación hormonal es regulado por el eje HTT (véase figura 2), siguiendo un funcionamiento de retroalimentación negativa. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotropina (TRH), estimulando la adenohipófisis, que produce y secreta la TSH; seguidamente, la TSH actúa directamente estimulando las células foliculares de la tiroides, lo que promueve la captación del yodo, la síntesis de tiroglobulina, la actividad de la TPO y, finalmente, la secreción de T3 y T4 (Mendoza, M., et al., 2023). Al aumentar los niveles de T3 y T4 en circulación sanguínea, disminuye la secreción de TSH a nivel hipofisiario y TRH a nivel hipotalámico, lo que refleja la retroalimentación negativa. Cuando la concentración de hormonas tiroideas disminuye, incrementa la producción de TRH y TSH en el hipotálamo y la hipófisis, respectivamente, de modo que se mantiene el valor necesario para una adecuada homeostasis a nivel fisiológico (Mendoza, M., et al., 2023). La T4 es convertida periféricamente en T3 mediante desyodinasas presentes en tejidos del hígado, riñón y cerebro. Este paso es fundamental para regular la actividad hormonal en diversos órganos (Mendoza, M., et al., 2023).

Es importante señalar que, la composición de la microbiota intestinal tiene un papel importante en la disponibilidad de micronutrientes que la glándula tiroides necesita para funcionar adecuadamente. Minerales como el yodo, el hierro y el cobre son indispensables para producir hormonas tiroideas, mientras que el selenio y el zinc intervienen en la conversión de la T4 en T3. Además, la vitamina D contribuye a modular la respuesta del sistema inmunológico. En las enfermedades autoinmunes de la tiroides (AITD) suele observarse que estos micronutrientes presentan niveles bajos, lo que afecta el desempeño normal de la glándula tiroidea (Knezevic J, et al, 2020).

Figura 3

Panorama general de la influencia del intestino en la tiroides



El eje HHT es un regulador central del metabolismo y del equilibrio hormonal en el organismo; sin embargo, su dinámica puede alterarse profundamente en estados de inflamación sistémica y estrés oxidativo. La revisión de Mancini et al. (2016) demuestra que la inflamación crónica y el estrés oxidativo, dos procesos íntimamente interrelacionados, no sólo afectan la síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas, sino que también interfieren con la regulación central de TRH y TSH, conceptos que se evidencian en condiciones clínicas como el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS).

En este contexto, la inflamación sistémica induce una liberación sostenida de citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) y, particularmente, interleucina-6 (IL-6), las cuales se encuentran elevadas en pacientes con respuesta inflamatoria aguda o crónica. En estudios clínicos, la elevación de estas citocinas se correlaciona con disminuciones de TSH y de hormonas tiroideas circulantes,

un patrón que indica una supresión central del eje HHT mediada por mediadores inflamatorios, más allá de la disfunción glandular primaria. Por ejemplo, la administración de interleucina-1 β (IL-1 β) en modelos experimentales reduce los niveles séricos de TSH, T3 y T4, lo que sugiere efectos directos sobre los núcleos hipotalámicos y la hipófisis que regulan TRH y TSH (Mancini et al., 2016).

En particular, este fenómeno se observa en el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS), en el cual el eje HHT se deprime funcionalmente en presencia de enfermedad sistémica severa. El NTIS se caracteriza por disminución de la conversión periférica de T4 a T3, disminución de TSH y aumento de T3 reversa (rT3), en paralelo con elevación de IL-6 y otras citocinas. Por su parte, experimentos con infusión de IL-6 en voluntarios sanos mostraron supresión de la secreción de TSH, lo que demuestra que la inflamación puede modular directamente la salida hormonal desde el eje (Mancini et al., 2016). Adicionalmente, TNF- α también ha sido implicado en la reducción de T3 y TSH y en el aumento de rT3 en humanos, aunque no todos los estudios lo han confirmado de forma consistente.

A nivel fisiopatológico, los mecanismos potenciales incluyen la inhibición de la actividad de la deiodinasa tipo 1 (D1) y tipo 2 (D2), enzimas responsables de la conversión periférica de T4 a la forma activa T3, así como la alteración de señales hipotalámicas que regulan la síntesis y liberación de TRH. El estrés oxidativo generado como consecuencia de la inflamación podría contribuir a estas alteraciones, mediante la modificación de sustratos y cofactores de las deiodinasas y de las rutas de señalización central del eje (Mancini et al., 2016). De este modo, la inflamación sistémica no solo induce a un estado endocrino adaptativo, sino que condiciona la regulación central de TRH y TSH, interfiriendo con la homeostasis tiroidea a nivel neuroendocrino.

Rol del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y cortisol

La regulación endocrina no puede comprenderse de manera aislada de los sistemas inmunológico y metabólico; en los últimos años, la evidencia ha demostrado que la microbiota intestinal

constituye un modulador clave de la homeostasis hormonal, actuando como un integrador biológico entre estímulos ambientales, respuesta inflamatoria y función neuroendocrina, lo que permite entender cómo las alteraciones en el ecosistema intestinal pueden repercutir en la regulación tiroidea en conjunto con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA).

En este sentido, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) se activa en respuesta al estrés, mediante la liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), seguida de hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria y producción suprarrenal de cortisol. Este glucocorticoide regula la respuesta inflamatoria, el metabolismo energético y ejerce retroalimentación negativa sobre el propio eje (véase figura 1).

En este contexto, los modelos *germ-free* han sido fundamentales para establecer el papel de la microbiota en la regulación del eje HPA. Vodička et al. (2018) demostraron que la microbiota modula la expresión de genes implicados en la regulación del eje HPA y en el metabolismo local de glucocorticoides en situaciones de estrés crónico en ratones. Específicamente, observaron que la presencia de microbiota atenuó la expresión de genes que regulan la sensibilidad al receptor de glucocorticoides (como *Fkbp5*) en la hipófisis y redujo la expresión de genes relacionados en la esteroidogénesis (como *MC2R*, *StaR*, *Cyp11a1*) en la glándulas suprarrenales bajo estrés, lo que sugiere que un microbioma sano modula la respuesta endocrina al estrés y contribuye al equilibrio del eje HPA.

Posteriormente, Frankiensztajn et al (2020) describieron que la microbiota influye en la programación neuroendocrina durante períodos críticos del desarrollo, al modular la sensibilidad del eje HPA y la expresión de receptores de glucocorticoides. Además, productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS) pueden activar el eje HPA indirectamente mediante citocinas proinflamatorias como *IL-1 β* , *IL-6* y *TNF- α* , que estimulan neuronas hipotalámicas productoras de CRH (Correia et al., 2023). Esto evidencia que la microbiota puede actuar como modulador inmune neuroendocrino.

Cortisol como modulador de la microbiota

La relación entre el eje HPA y la microbiota intestinal es bidireccional: el cortisol crónicamente elevado puede aumentar la permeabilidad intestinal mediante la disrupción de las *tight junction* (complejos de adhesión intercelular en epitelios y endotelios que controlan la permeabilidad paracelular), alterar la respuesta inmune de la mucosa y modificar la composición bacteriana, favoreciendo estados de disbiosis. A su vez, como describen Cryan et al. (2019), el estrés crónico reduce la diversidad microbiana y promueve un entorno proinflamatorio que perpetúa la activación del eje HPA, estableciendo así un circuito de retroalimentación en el que la disbiosis mantiene la respuesta al estrés y la inflamación sistémica.

Por lo tanto, estos mecanismos evidencian que la microbiota intestinal participa activamente en la modulación de la respuesta al estrés y en la regulación hormonal sistémica. La repercusión clínica de estos procesos adquiere especial relevancia dado que el cortisol, la inflamación sistémica y las alteraciones metabólicas descritas pueden interferir directamente en la secreción, conversión y acción periférica de las hormonas tiroideas. De esta manera, comprender esta interacción resulta fundamental para explicar cómo el estrés y la disbiosis intestinal pueden contribuir al desarrollo de disfunciones tiroideas funcionales.

Influencia de metabolitos bacterianos

Los metabolitos bacterianos son moléculas producidas por el microbioma intestinal como resultado de su actividad metabólica (fermentación, transformación, química y síntesis de compuestos bioactivos) y se dividen en metabolitos derivados de la fermentación, metabolitos derivados de aminoácidos, metabolitos derivados de lípidos y componentes estructurales con actividad biológica.

En particular, los SCFA (acetato, propionato y butirato) son productos de la fermentación de fibra dietética y actúan como moduladores epigenéticos mediante inhibición de histona-desacetilasas y activación de receptores GPR41 y GPR43 (Silva et al., 2020). Estos metabolitos pueden influir en la expresión génica de células inmunes y neuronas.

A nivel experimental, Van de Wouw et al. (2018) demostraron que la suplementación con SCFA atenúa la hiperactivación del eje HPA inducida por estrés en modelos animales. Zhao et al. (2023) señalaron que el butirato mejora la expresión del receptor de glucocorticoides, optimizando la retroalimentación negativa del eje HPA. Asimismo, la microbiota regula el metabolismo del triptófano y la producción de metabolitos que activan el receptor AhR (receptor de dioxina), influyendo en la respuesta inmune y en la producción de serotonina intestinal (Cryan et al., 2019). Estas vías impactan indirectamente la actividad hipotalámica y la regulación hormonal sistémica.

De manera adicional, las bacterias intestinales transforman ácidos biliares primarios en secundarios, que interactúan con receptores para ácidos biliares como FXR y TGR5 implicados en la regulación metabólica. Wang et al. (2023) encontraron correlaciones entre cambios en la microbiota, alteraciones metabólicas y modificaciones simultáneas en las hormonas del eje HPA y HPT en modelos experimentales, sugiriendo un vínculo funcional entre metabolitos microbianos y la regulación endocrina. En conjunto, la evidencia sugiere que la microbiota funciona como un modulador central que integra señales ambientales con respuestas inmunológicas y neuroendocrinas.

En ese sentido, la disbiosis favorece la activación de las células T colaboradoras 17 (Th17) y la producción de IL-6 e IL-17, contribuyendo a la inflamación sistémica de bajo grado, lo cual puede estimular centros hipotalámicos y modificar la secreción hormonal (Silva et al., 2020). Además, la microbiota influye en la absorción de yodo y selenio, en el metabolismo periférico de hormonas tiroideas y en la actividad de enzimas desyodasas. Jiang et al. (2022) describen asociaciones entre perfiles microbianos alterados y cambios en metabolitos vinculados a función tiroidea.

Finalmente, el modelo integrativo plantea una secuencia fisiopatológica en la que el estrés crónico induce una activación sostenida del eje HPA con el consecuente aumento de cortisol; este exceso de cortisol altera la integridad de la barrera intestinal, favoreciendo disbiosis, disminución de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y aumento de lipopolisacáridos (LPS), lo que incrementa la liberación de citocinas inflamatorias capaces

de estimular el hipotálamo; como resultado, se produce una alteración coordinada de los ejes HPA y HPT, explicando cómo factores ambientales pueden generar disfunciones hormonales persistentes mediante mecanismos dependientes de la microbiota (Cryan et al., 2019).

Microbiota y enfermedades tiroideas autoinmunes

Existe una estrecha relación entre algunas enfermedades tiroideas, como la HT y EG, y el desequilibrio de la microbiota intestinal. Al comprender que esta es un órgano que no se limita a participar únicamente en procesos gastrointestinales, sino también en los metabólicos, se entiende que la tiroides, siendo la glándula a cargo de diversos procesos metabólicos, necesita de un microbioma sano (Larrosa, J., 2023).

En este contexto, la enfermedad tiroidea autoinmune se define como “un trastorno complejo donde juega un papel importante la interacción de factores ambientales, genéticos y dietéticos” (Campos, A., et al., 2022). Asimismo, es importante destacar que, aumenta la prevalencia con la edad, siendo mucho más frecuente en mujeres entre los 30 y los 50 años. Conjuntamente se define como “una disfunción de la tiroides y un mal funcionamiento en la regulación del sistema autoinmune” (Campos, A., et al., 2022).

De hecho, las enfermedades de la tiroides y del intestino suelen coexistir en muchos pacientes. La tiroiditis de Hashimoto (TH) y la enfermedad de Graves (DG) son las afecciones autoinmunes tiroideas (AITD) más frecuentes, y con frecuencia aparecen asociadas tanto a la enfermedad celíaca (DC) como a la sensibilidad al trigo no celíaca (NCWS) (Knezevic, J, et al, 2020).

Asimismo, según numerosos estudios, es posible evidenciar cómo el estilo de vida occidental es uno de los principales factores que han propiciado el aumento de enfermedades autoinmunes, aún más en personas de un estrato socioeconómico más alto. Se explica debido a que si bien las condiciones higiénicas reducen el nivel de infecciones, también expone a “mayor exposición a la contaminación, estrés psicológico, sedentarismo y cambios en los hábitos alimentarios” (González, 2021). El tipo de dieta, alto en sal, azúcares refinados, grasas y productos ultraprocesados,

sumándole el bajo consumo de fibra, frutas y verduras, favorece a la inflamación, alterando el equilibrio inmunológico y disbiosis. Incluso existe relación entre el estrés oxidativo y este tipo de dieta (González, 2021).

En particular, la HT afecta la glándula de forma tal que la vuelve hipoactiva. Se diagnostica principalmente en mujeres. Dentro de los síntomas que puede desarrollar para el paciente están cambios en el estado de ánimo como la: “depresión, concentración, confusión mental; así como cambios biológicos: piel seca, caída del cabello, fatiga, cambios en el peso corporal o alteraciones en las deposiciones” (González, S., 2021). En este sentido, en la HT hubo reducción de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y aumento de especies potencialmente patógenas (*Bacteroides fragilis*), asociándose con desequilibrios inmunológicos que favorecen inflamación crónica (Yang et al., 2024).

Por el contrario, la EG funciona como un polo opuesto. Esta genera una hiperactividad en la glándula, lo que la vuelve la causa más común del hipertiroidismo. Es más común en pacientes femeninas entre los 30 y 50 años. Presenta síntomas como el “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 tiroidea agrandada, conocida como bocio” (Campos, A., et al., 2022).

En concordancia con lo anterior, la evidencia científica ha comparado la microbiota entre pacientes y controles sanos. En EG, se encontró un aumento significativo de 18 taxones bacterianos, y una disminución de 4, sugiriendo que la composición microbiana está alterada en esta enfermedad (Yang et al., 2024). El aumento de *Bifidobacterium* se correlacionó con niveles elevados de anticuerpos anti-TSH, anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea, lo que sugiere que ciertos cambios microbianos podrían estar implicados en los mecanismos inmunes de EG.

A nivel microbiológico, múltiples estudios han documentado una reducción significativa en la diversidad alfa en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, lo que implica una pérdida de riqueza y uniformidad microbiana y, por tanto, una menor

resiliencia funcional del ecosistema intestinal frente a estímulos inflamatorios (Gong et al., 2021). Esta disminución de diversidad favorece la expansión de microorganismos proinflamatorios y compromete la producción de metabolitos inmunorreguladores, particularmente ácidos grasos de cadena corta como el butirato. La relevancia de este metabolito radica en su capacidad de inhibir histona-desacetilasas, promoviendo la expresión de FOXP3 y facilitando la diferenciación y estabilidad de linfocitos T reguladores. Además, mediante la activación de receptores acoplados a proteína G, como GPR43, el butirato modula la respuesta inflamatoria sistémica (Gong et al., 2021).

Como consecuencia, la reducción de bacterias productoras de butirato se asocia con un desplazamiento funcional hacia un predominio de células Th17 (células T auxiliares para producir interleucina-17) y mayor producción de interleuquinas IL-17, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral TNF- α , consolidando un entorno inmunológico propicio para la pérdida de tolerancia (Sawicka-Gutaj et al., 2022). Paralelamente, el incremento de lipopolisacáridos derivados de bacterias gramnegativas puede activar el receptor tipo Toll (TLR4) y amplificar cascadas inflamatorias sistémicas, reforzando este desequilibrio inmunitario.

Adicionalmente, el mimetismo molecular constituye otro mecanismo plausible en la perpetuación de la autoinmunidad tiroidea. Análisis bioinformáticos recientes han identificado similitudes estructurales entre epítomos bacterianos intestinales y autoantígenos tiroideos como tiroglobulina, peroxidasa tiroidea y receptor de TSH, lo que podría inducir activación cruzada de linfocitos T y B en individuos predispuestos genéticamente (Zhu et al., 2024). Este fenómeno permitiría que una respuesta inicialmente dirigida contra componentes microbianos se transforme en una respuesta autorreactiva sostenida, lo que favorece la expansión clonal y producción persistente de autoanticuerpos. Más aún, la implicación de la disbiosis intestinal podría extenderse incluso al terreno neoplásico. Se ha encontrado disbiosis no solo en las AITD, sino también en casos de cáncer de tiroides, donde se ha identificado una mayor presencia de cepas bacterianas con características inflamatorias y potencialmente cancerígenas (Knezevic, J, et al, 2020).

En este contexto, se ha observado que pacientes con carcinoma papilar de tiroides presentan perfiles microbianos diferenciados respecto a controles sanos, incluyendo alteraciones en la proporción Firmicutes/Bacteroidetes y en géneros asociados a inflamación metabólica. En un contexto de inflamación crónica de bajo grado, la activación sostenida de vías como NF- κ B (factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas) puede favorecer proliferación celular, angiogénesis y resistencia a la apoptosis, potenciando procesos carcinogénicos en presencia de mutaciones oncogénicas concomitantes. Si bien la evidencia aún es emergente, estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal podría modular el microambiente tumoral tiroideo mediante mecanismos inflamatorios sistémicos y alteraciones en la inmunovigilancia (Liu et al., 2023).

Interacción entre microbiota y tratamiento tiroideo

No solo la microbiota puede influir en la función tiroidea, sino que el tratamiento farmacológico (p. ej., levotiroxina o antitiroideos como metimazol) también modifica la composición bacteriana: pacientes tratados con levotiroxina muestran cambios en abundancias bacterianas que se correlacionan con dosis. Metimazol y propiltiouracilo generan diferencias microbianas significativas entre sí y respecto a controles sanos (Yang et al., 2024).

De este modo, el tratamiento de la TH busca el control del hipotiroidismo y se envía mediante la administración oral de una hormona sintética, la levotiroxina 4 (L-T4), a una dosis de 1,6-1,8 microgramos por kilo (González, 2021). La terapia de sustitución en ciertos casos debe prolongarse para toda la vida en busca de normalizar los niveles circundantes de tirotrópina, aunque en otros casos puede no ser necesario y solo se necesita un seguimiento médico. Sin embargo, en repetidas ocasiones, aun con el tratamiento médico, los pacientes continúan con numerosos síntomas como fatiga crónica, caída del cabello, deterioro de la calidad de vida, entre otros. Tras un estudio realizado por González (2021), del cual se desarrollará más posteriormente, se ha podido evidenciar cómo una dieta de perfil antiinflamatorio puede presentar variaciones clínicas, en marcadores bioquímicos y en la calidad de vida, de una población de entre 18 y 65 años que sufre de esta patología.

Potencial terapéutico de la modulación de la microbiota

Para establecer la importancia de mantener una microbiota sana, es necesario instituir qué estrategias existen para mejorar la disbiosis. Entre diversas opciones, la más conocida es el uso de probióticos, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Conjuntamente, se manejan estrategias nutricionales para manejar la composición de la microbiota y a su vez evitar la permeabilidad intestinal.

En particular, en cuanto a la estrategia nutricional con altos niveles de probióticos, prebióticos, polifenoles, grasas (provenientes de omega 3) y alimentos fermentados. Asimismo, se proponen dietas como la libre de gluten, lácteos, azúcares y grasas. Dietas que buscan disminuir el proceso de inflamación intestinal. Y en casos de hipotiroidismo, algunas veces se recomienda suplementación que ayude en el proceso de absorción intestinal y así ayude a la tiroides. Por ejemplo, el zinc, la vitamina D, el selenio, el magnesio, el hierro y el yodo (Larrosa, J., 2023).

Asimismo, los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en medida adecuada, pueden dar un beneficio al huésped (Larrosa, J., 2023). Estos “actúan como coadyuvantes en el tratamiento médico” (Campos, A., et al., 2022), su función es buscar mantener un equilibrio saludable entre los distintos microorganismos, además de que tiene influencia a nivel inmunológico. Se reconoce el uso de probióticos como una práctica segura; empero, existe riesgo nocivo mayor en pacientes con EG o sistemas inmunológicos comprometidos, por lo que se debe tomar con precaución. De igual manera, los probióticos no interfieren con la absorción de otros medicamentos usados en la HT, mientras se tomen dos horas después (Campos, A., et al., 2022). Por su parte, los prebióticos son sustratos, alimentos reales no procesados, posibles de ubicar en distintos alimentos como: “hortalizas, tubérculos, frutas, huevos, pescados y carnes de calidad, frutos secos y semillas” (Larrosa, J., 2023).

Por su parte, los polifenoles participan en este proceso mediante su influencia sobre el crecimiento de ciertas especies. Luego, el microbioma intestinal se encarga de transformar los polifenoles en moléculas más pequeñas para que con mayor facilidad puedan ser absorbidos. Algunas opciones donde encontrarlos

son: el cacao, frutos rojos y frutos secos. Adicionalmente, las grasas provenientes de fuentes de omega-3, especialmente con el contenido de EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico), son beneficiosas para el desarrollo de la microbiota por varios motivos, como, por ejemplo: “El omega 3 puede ejercer un efecto benéfico al revertir la composición de la microbiota en enfermedades inflamatorias e incrementar la producción de compuestos antiinflamatorios como lo son los ácidos grasos de cadena corta” (Larrosa, J., 2023).

Por otro lado, según estudios realizados en animales, se comprobó que, en la interacción entre el microbioma intestinal, los ácidos grasos del omega 3 y la inmunidad, estos cuidan la integridad de la pared del intestino y se relacionan con células inmunes del huésped. Y en estudios realizados en humanos también se comprobó que puede influenciar de forma positiva el eje intestino-cerebro, ya que participa en el control de la inflamación o su desarrollo y del mantenimiento del sistema nervioso. Se encuentra en fuentes como mariscos, salmón, pescados azules pequeños como la sardina, caballita, y en frutos secos.

De igual forma, adicionalmente a las grasas presentes en el omega 3, existen beneficios en las grasas monoinsaturadas. Se encuentran en, por ejemplo, el aguacate, aceite de oliva virgen extra. Y por último están los frutos secos, que, al ser estudiado su consumo en humanos, demuestra que el consumo de pistachos y almendras puede presentar un efecto benéfico sobre la microbiota intestinal (Larrosa, J., 2023). Y, por último, los alimentos fermentados, que pueden ser de gran utilidad al intestino, siempre y cuando cumplan la condición de ser frescos o caseros y no pasteurizados (Larrosa, J., 2023).

En este marco, los fundamentos teóricos anteriormente descritos forman parte del marco conceptual del estudio desarrollado por Larrosa (2023), en una muestra de 400 individuos, hombres y mujeres de entre 30 y 45 años, ya con el diagnóstico de hipotiroidismo, en el cual se analizó la hipótesis de que la modulación de la microbiota intestinal, mediante intervención nutricional estructurada y suplementación específica, se conoció que podría favorecer la función tiroidea en pacientes con hipotiroidismo.

De manera complementaria, el estudio desarrollado por González (2021), aleatorizado, dirigido a población adulta de entre 18 y 65 años con diagnóstico confirmado de HT, estudió cómo la influencia de la alimentación puede tener un impacto sobre la modulación inflamatoria en enfermedad tiroidea autoinmune, proponiendo que una dieta antiinflamatoria podría generar mejoras tanto clínicas como bioquímicas en pacientes con HT (González, 2021).

Conclusiones

El conjunto de evidencia posiciona la microbiota intestinal como un pilar fundamental en la fisiopatología, el manejo clínico y las futuras estrategias terapéuticas de las enfermedades tiroideas. Los pacientes con Disbiosis Intestinal, SIBO o Enfermedad Celíaca deberían realizarse pruebas tiroideas para descartar patologías tiroideas, debido a la asociación del eje tiroides-intestino. Integrar la evaluación y modulación del microbioma —junto a la nutrición, el manejo del estrés y la corrección de micronutrientes— representa una oportunidad para optimizar el tratamiento, reducir síntomas persistentes y mejorar resultados clínicos en pacientes con disfunción o autoinmunidad tiroidea.

Referencias

- Campos, A., García, D. & García, M. (2022). Enfermedades tiroideas autoinmunes y la microbiota intestinal. *Janaskakua Revista de Divulgación Científica de la Facultad de Enfermería*. 4 (9): 1-8.
- Correia, A. M., et al. (2023). *Exploring the interaction between the gut microbiota and neuroendocrine stress axis signaling*. *Neural Regeneration Research*. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-00607>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., et al. (2019). The microbiota–gut–brain axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Feng, J., Zhao, F., Sun, J., & Li, Y. (2022). Gut microbiota alterations in thyroid carcinoma: Potential mechanisms and clinical implications. *Frontiers in Oncology*, 12, 918529. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.918529>
- Frankiensztajn, L. M., Elliott, E., & Koren, O. (2020). *The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis, implications for anxiety and stress disorders*. *Current Opinion in Neurobiology*, 62, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.12.003>
- Gong, Y., Liu, X., Li, Y., et al. (2021). Gut microbiome alterations in autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 774362.
- González, S. (2021) Efectos de una dieta antiinflamatoria en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto. [Trabajo de fin de máster, Universitat de les Illes Balears]: 1-39 <http://hdl.handle.net/11201/158696>
- Jiang, W., Lu, G., Gao, D., Lv, Z., & Li, D. (2022). The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 943408. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.943408>
- Knezevic, J, et al. (2020). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*.12; (1769): 1-16. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061769>

- Larrosa, J. (2023). *Efecto de los cambios en la microbiota intestinal como consecuencia de los consejos dietéticos, sobre la función tiroidea en adultos con hipotiroidismo*. [Trabajo de fin de máster, Universitat de les Illes Balears]: 1-37 <http://hdl.handle.net/11201/166349>
- Liu, X., Zhang, L., Wang, Y., & Chen, W. (2023). Gut microbiota and thyroid cancer: Emerging evidence and mechanistic insights. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1182456. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1182456>
- Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. (2016). Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2016, 6757154. <https://doi.org/10.1155/2016/6757154>
- Mendoza, M., Mangalam, J. & Regaldiz, A. (2023). Gut microbiota short-chain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1192216. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1192216>
- Sawicka-Gutaj, N., Gruszczyński, D., Zawalna, N., Nijakowski, K., Muller, I., Karpiński, T., Salvi, M., & Ruchała, M. (2022). Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13450. <https://doi.org/10.3390/ijms232113450>
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Van de Wouw, M., Boehme, M., Lyte, J. M., et al. (2018). Short-chain fatty acids: Microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *Journal of Physiology*, 596(20), 4923–4944. <https://doi.org/10.1113/JP276431>
- Vodička, M., Ergang, P., Hrnčič, T., Mikulecká, A., Kvapilová, P., Vagnerová, K., Šestáková, B., Fajstová, A., Hermanová, P., & Pácha, J. (2018). Microbiota affects the expression of genes involved in HPA axis regulation and local metabolism of glucocorticoids in chronic psychosocial stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 73, 615–624. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.007>

- Wang, J., Liu, S., Xie, Y., & Xu, C. (2023). Association analysis of gut microbiota-metabolites-neuroendocrine changes under hypobaric hypoxia. *Scientific Reports*, *13*, 9225. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35573-y>
- Yan, H., Wang, Y., Liu, Y., et al. (2024). Gut microbiota imbalance contributes to Th17/Treg dysregulation in autoimmune thyroid disorders. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1289452.
- Yan, K., Sun, X., Fan, C., Wang, X., & Yu, H. (2024). Unveiling the role of gut microbiota and metabolites in autoimmune thyroid diseases: Emerging perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(20), 10918. <https://doi.org/10.3390/ijms252010918>
- Yang, C., Xiao, J., Xu, Z., & Wang, Z. (2024). Gut microbiota changes and its potential relations with thyroid disorders: From composition to therapeutic targets. *International Journal of General Medicine*, *17*, 3719–3731. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S481183>
- Zhao, M., Wang, Y., Li, H., et al. (2023). Butyrate enhances glucocorticoid receptor expression and modulates stress responses. *Frontiers in Immunology*, *14*, 1219087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1219087>
- Zhu, Q., Hou, Q., Huang, Y., et al. (2024). Molecular mimicry between gut microbial antigens and thyroid autoantigens: A bioinformatic analysis. *Frontiers in Immunology*, *15*, 1301124.

