



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS,
NUTRACÉUTICOS Y FITOTERÁPICOS PARA
EL TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO**

Autor: Ignacio Vargas Chueca

Tutora: Elena González Burgos

Convocatoria: Julio 2016

RESUMEN

Se estima que la prevalencia de hipotiroidismo en España es del 0,5-1,2%. En la actualidad la monoterapia con L-tiroxina constituye el principal tratamiento del hipotiroidismo. Es importante que los profesionales sanitarios estén al corriente de los suplementos utilizados en diferentes patologías para poder: educar y ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas, indicar suplementos de eficacia demostrada y detectar los efectos adversos derivados del uso de suplementos.

Para la redacción del presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed y Google Académico utilizando las palabras clave en inglés “supplementation”, “hypothyroidism” y “treatment”.

Se han identificado un total de 25 artículos que cumplen con los criterios de inclusión. Dos artículos hacen referencia a suplementos nutracéuticos, diecisiete a suplementos dietéticos y seis a suplementos fitoterápicos.

Con esta revisión bibliográfica queda evidenciada la falta de ensayos clínicos que demuestren la utilidad terapéutica de la mayor parte de los suplementos utilizados en el hipotiroidismo.

Palabras clave: suplementos, dietéticos, nutracéuticos, fitoterápicos, hipotiroidismo.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo en el mundo. Por otro lado, en zonas con suficiencia de yodo la causa más frecuente de hipotiroidismo es una enfermedad autoinmune, la tiroiditis de Hashimoto (TH). Esta patología se caracteriza por la infiltración de linfocitos T en la tiroides y la presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes. El resultado es la muerte celular y depleción gradual de los tirocitos, lo que ocasiona niveles bajos de hormonas tiroideas. En el diagnóstico de la TH es clave la presencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg), anticuerpos anti-tiroperoxidasa (AcTPO) y anticuerpos anti-receptor de TSH (AcRTSH). Los síntomas más comunes del hipotiroidismo son piel seca, intolerancia al frío, fatiga, calambres, cambio de voz y estreñimiento. La disminución de la concentración sérica de T₄ libre sirve para diagnosticar el hipotiroidismo; si es primario la concentración de TSH es elevada, y si es central la concentración de TSH es normal o baja. Desde que se descubrió la conversión de T₄ en T₃, la monoterapia con L-tiroxina (L-T₄) se ha convertido en el principal tratamiento del hipotiroidismo. En el hipotiroidismo primario los niveles de TSH determinan la dosis de L-tiroxina que se debe administrar. En el caso de hipotiroidismo central, la dosis de L-tiroxina la determinan los niveles de T₄ libre¹. Se estima que la prevalencia de hipotiroidismo en España es del 0,5-1,2%².

La *Ley de Salud y Educación sobre suplementos dietéticos de Estados Unidos (DSHEA)* define los suplementos dietéticos como “(A) una vitamina, (B) un mineral, (C) una planta medicinal, (D) un aminoácido, (E) un ingrediente alimenticio para suplementar la dieta al incrementar su ingesta diaria o (F) un concentrado, metabolito, constituyente o extracto de alguno de los anteriores”³.

Según el *Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios* se entiende por complementos alimenticios: “Los productos alimenticios cuyo fin sea complementar la dieta normal y consistentes en fuentes concentradas de nutrientes o de otras sustancias que tengan un efecto nutricional o fisiológico”. Aunque también se reconoce que: “Existe una amplia gama de nutrientes y otros elementos que pueden estar presentes en los complementos alimenticios, incluyendo, entre otros, las vitaminas, minerales, aminoácidos, ácidos grasos esenciales, fibra, diversas plantas y extractos de hierbas”⁴.

Según la definición de la DSHEA los suplementos dietéticos no se limitan a los nutrientes, sino que también pueden contener plantas medicinales. Asimismo, el RD 1487/2009 reconoce que los complementos alimenticios pueden contener “diversas plantas y extractos de hierbas”, aunque no se refiere específicamente a plantas medicinales. Además, en ambos casos, las definiciones parecen incluir los nutracéuticos. Estas normas no establecen diferencias claras entre suplementos dietéticos, nutracéuticos y fitoterápicos, posiblemente porque en muchas ocasiones los preparados contienen más de un tipo de suplemento.

A pesar de ello, en esta revisión se considerarán: (1) suplementos nutracéuticos aquéllos que contienen una sustancia activa concentrada que deriva de un alimento, pero que se presenta en una matriz no alimenticia, y mejora la salud mediante dosis superiores a las que se obtienen del alimento normal⁵; (2) suplementos dietéticos aquéllos que contienen vitaminas, minerales, aminoácidos o ácidos grasos; y (3) suplementos fitoterápicos aquéllos provenientes de plantas medicinales.

Es importante que los profesionales sanitarios estén al corriente de los suplementos utilizados en diferentes patologías porque así pueden: educar y ayudar a los pacientes a tomar decisiones informadas, indicar suplementos de eficacia demostrada y detectar los efectos adversos derivados del uso de los suplementos⁶.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer y profundizar sobre los principales suplementos dietéticos, nutracéuticos y fitoterápicos utilizados en el tratamiento del hipotiroidismo.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica empleando la base de datos PubMed y Google Académico. La búsqueda se ha llevado a cabo utilizando los descriptores en inglés “supplementation”, “hypothyroidism” y “treatment”. Se han tenido en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

1. Los suplementos seleccionados son aquéllos para los que se han encontrado al menos dos artículos publicados en los últimos 25 años.
2. Los artículos incluidos investigan el efecto de un suplemento dietético, nutracéutico o fitoterápico sobre el hipotiroidismo.
3. Los artículos están redactados en inglés o español.
4. Los artículos se refieren a estudios *in vitro*, *in vivo* o ensayos clínicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la revisión se han identificado un total de 25 artículos que cumplen con los criterios de inclusión descritos en la metodología utilizada. Dos artículos hacen referencia a suplementos nutracéuticos^{7,8}, diecisiete a suplementos dietéticos⁹⁻²⁵ y seis a suplementos fitoterápicos²⁶⁻³¹ (Tablas 1, 2 y 3).

Suplementos nutracéuticos

Tiroides disecada. Las preparaciones que contienen hormonas tiroideas se pueden clasificar en dos grandes categorías: biológicas y sintéticas. En 1891 Murray administró por primera vez un extracto de tiroides de oveja para tratar a un paciente con mixedema. Este descubrimiento permitió el uso de tiroides disecada para tratar el hipotiroidismo. Las preparaciones biológicas contienen T₃ y T₄, pero en una proporción que variaba en función de factores como la especie animal, el contenido de yodo en la dieta y la estación del año. Esto supuso un inconveniente en comparación con las preparaciones sintéticas, que combinaban T₃ y T₄ en cantidades bien establecidas. Sin embargo, durante los años 50 se descubrió la conversión periférica de T₄ en T₃, y las preparaciones de L-T₄ sustituyeron a las preparaciones sintéticas que contenían ambas hormonas. Aunque en los años siguientes también se recomendó la sustitución de la tiroides disecada por L-T₄, algunos pacientes continuaron su tratamiento con tiroides disecada por su origen natural⁷.

Recientemente, un estudio doble-ciego cruzado ha comparado la eficacia de la administración de tiroides disecada frente a la de L-T₄ en 70 pacientes hipotiroideos durante 16 semanas. Se midieron la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el peso y parámetros bioquímicos (colesterol, triglicéridos, T₃ total, captación de T₃ por resina, TSH, T₄ total y T₄ libre, entre otros). También se evaluó la presencia de síntomas relacionados con el hipotiroidismo mediante un cuestionario. A pesar del

aumento de T₃ en los pacientes tratados con tiroides disecada (T₃ total de 138,96 ng/dL) con respecto a los pacientes tratados con L-T₄ (T₃ total de 89,93 ng/dL), no hubo diferencias entre ambos grupos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En cambio, el tratamiento con tiroides disecada mejoró los resultados del cuestionario (p-valor: 0,121), redujo el peso más de 1 kg (p-valor: <0,0001) y aumentó el colesterol-HDL (p-valor: 0,028). Además, al final del estudio, el 49% de los pacientes prefirió el tratamiento con tiroides disecada, el 19% prefirió el de L-T₄ y el 33% no tenía preferencia por ninguno de los dos. Dado que no se refirieron efectos adversos en ninguno de los dos tratamientos, y que actualmente el método de obtención de tiroides disecada ha mejorado la estandarización de su contenido en hormonas, este tratamiento podría ser ventajoso porque causa una pérdida de peso modesta y podría mejorar los síntomas de la enfermedad. En este estudio, los niveles de TSH fueron mayores en los pacientes tratados con tiroides disecada (p-valor: 0,0032), por lo que estos efectos no se debieron a una reducción del valor de TSH como consecuencia de una dosis elevada de tiroides disecada, sino que probablemente fueron debidos a la elevación de los niveles séricos de T₃. A pesar de los resultados obtenidos, hacen falta estudios de mayor duración que garanticen la eficacia y la seguridad de la tiroides disecada⁸ (Tabla 1).

Suplementos dietéticos

Ácidos grasos ω -3. Las hormonas tiroideas se unen a receptores nucleares en el cerebro, regulando la expresión de genes que son críticos para su desarrollo normal. El hipotiroidismo, tanto neonatal como maternal, provoca retraso neurocognitivo, pérdida de memoria y déficit de aprendizaje en el neonato. Se ha sugerido que los ω -3 podrían prevenir el daño cerebral causado por hipotiroidismo. Un estudio en ratas comprobó que la suplementación de ω -3 (sólo o combinado con yodo) en madres con deficiencia de yodo potencia la acción de hormonas tiroideas en el cerebro y puede prevenir las alteraciones neurológicas causadas por la deficiencia de yodo en las crías. En este

Tabla 1. Suplementos nutracéuticos.

Suplementos nutracéuticos	Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos	Efectos	Referencias
Tiroides disecada	Ensayo clínico.	Doble-ciego.	T ₃ total	↑	8
		Aleatorizado.	Frec. cardíaca	=	
		Cruzado.	Presión arterial	=	
		70 pacientes hipotiroideos.	Peso	↓	
		36 semanas.	Cuestionario síntomas	✓	
			Colesterol-HDL	↑	
			TSH	↑	

experimento se evaluaron la coordinación motora y cognitiva, y se analizó el cerebelo de las crías tras su disección y homogenización. Los principales resultados de la administración de ω -3 en este estudio fueron los siguientes: (1) aumentó 7 veces la cantidad de ω -3 en el cerebelo; (2) mejoró la coordinación motora y cognitiva; (3) previno el aumento de la apoptosis, ya que normalizó los niveles de células TUNEL y de caspasa-3; (4) redujo el estrés oxidativo al aumentar la expresión de enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido reductasa y GSH); (5) restauró los niveles de neurotrofinas NT-3 y BDNF, que son necesarias para la arborización dendrítica de las células de Purkinje; y (6) recuperó los niveles de TR α , receptor de gran relevancia en el desarrollo neuronal. En resumen, los ω -3, sin modificar los niveles de hormonas tiroideas, mejoran los índices funcionales, morfológicos y bioquímicos en el cerebelo durante el desarrollo. Según estos resultados, la recuperación de la deficiencia de yodo en niños podría ser más rápida y completa si se administran suplementos de ω -3 junto con el yodo⁹.

Otro estudio investigó en ratas el efecto del hipotiroidismo en la memoria y el posible valor terapéutico de la suplementación de ω -3. Los animales se dividieron en 3 grupos: control, hipotirideo (administración de carbimazol) y tratado (administración de carbimazol y ω -3). Todos los parámetros estudiados se encontraban alterados en el grupo hipotirideo y mejoraron en el grupo tratado. La administración de ω -3: (1) incrementó la capacidad antioxidante total del suero; (2) previno la disminución de T₃ y T₄ y el aumento de TSH en plasma, probablemente al modular el receptor de TSH; (3) mejoró los resultados de las pruebas *radial arm maze*, *passive avoidance test* y *novel object recognition test*; (4) aumentó los niveles de GABA y serotonina en el hipocampo. (5) redujo la alteración histológica del asta de Ammon y el giro dentado del hipocampo; y (6) disminuyó la expresión de proteínas Cav 1.2. Esta proteína es una subunidad de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje tipo L. Se ha propuesto que el aumento del flujo de Ca²⁺ a través de estos canales puede ser perjudicial para la memoria. Los resultados sugieren que los ω -3 también pueden ser usados como coadyuvantes neuroprotectores frente a déficits cognitivos asociados con el hipotiroidismo en adultos. Sin embargo, tanto en este estudio como en el anterior, se necesitan ensayos clínicos que confirmen estos usos terapéuticos¹⁰ (Tabla 2).

Vitamina A. El control de la producción de TSH por la pituitaria depende de dos factores: la activación de TR por T₃, y la activación del receptor X retinoide (RXR) por el ácido retinoico. Ambos receptores suprimen la transcripción del gen TSH β en la hipófisis al ocupar un sitio de unión en su promotor. Por tanto, los niveles de vitamina A también modulan la producción de TSH.

La deficiencia de vitamina A a menudo coexiste con la deficiencia de yodo en niños de países en desarrollo. Un estudio en niños investigó los efectos de la deficiencia de vitamina A en el metabolismo tiroideo en un área con deficiencia de yodo severa (por el consumo de sal no yodada).

El retinol sérico se correlacionó negativamente con el volumen de la tiroides y los niveles de TSH, T₄ y tiroglobulina. Por tanto, la deficiencia de vitamina A, aunque incrementa el tamaño de la tiroides por la estimulación de TSH, podría proteger frente al hipotiroidismo al mantener las concentraciones de hormonas tiroideas. Además, este estudio también comparó la eficacia de la ingesta de sal yodada, sola y junto con la suplementación de vitamina A. En el grupo que recibió yodo y vitamina A disminuyeron el volumen de la tiroides, la frecuencia de bocio y los niveles de TSH y tiroglobulina, en comparación con el grupo que sólo recibió yodo. Estos resultados sugieren que la suplementación de vitamina A mejora la eficacia de la suplementación de yodo en el control del bocio en áreas con deficiencia en vitamina A. Los inconvenientes de este estudio fueron la ausencia un grupo control y un grupo tratado solamente con vitamina A. Por lo tanto, se necesitaban más estudios que confirmaran estos hallazgos¹¹.

Los mismos autores realizaron un nuevo estudio sin los inconvenientes del anterior. Los niños fueron asignados en cuatro grupos, cada uno de los cuales recibió una suplementación distinta: (1) yodo y placebo, (2) vitamina A y placebo, (3) yodo y vitamina A, y (4) placebo. Se encontraron dos diferencias respecto al estudio anterior. En primer lugar, se descartó el posible efecto protector frente al hipotiroidismo mediado por la deficiencia de vitamina A, ya que los niños que recibieron vitamina A no mostraron reducción de las concentraciones de hormonas tiroideas, a pesar de la disminución de TSH. Este hecho podría deberse a un aumento de la sensibilidad de la tiroides a TSH y a la alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas. En cuanto a la segunda diferencia, en este estudio la frecuencia de bocio no fue menor en el grupo tratado con yodo y vitamina A que en el grupo tratado solamente con yodo. Es posible que el efecto aditivo de la vitamina A y el yodo sólo se aprecie en caso de deficiencia de yodo severa, cuando la estimulación de la glándula tiroides por TSH es muy elevada. En resumen, los resultados indican que el tratamiento con vitamina A es efectivo en el control de la deficiencia de vitamina A en áreas con deficiencia de yodo, y quizás tenga el beneficio adicional de reducir el riesgo de bocio¹².

Vitamina D. La vitamina D parece ejercer su acción a través del receptor de vitamina D (VDR), un receptor nuclear expresado en células inmunitarias como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B y T. Se ha observado en ratas que el calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) disminuye la capacidad de las células dendríticas para estimular las células T. Además, las células dendríticas de rata defectivas en VDR no disminuyeron su activación en presencia de calcipotriol, por lo que el efecto inhibitorio de los metabolitos de la vitamina D es dependiente de la presencia de VDR. Este efecto inhibitorio sobre las células dendríticas estimula la respuesta Th2 mientras que suprime la Th1. De esta forma, el sistema inmune se vuelve más tolerante, evitando la respuesta autoinmunitaria¹³.

Recientemente, un ensayo clínico evaluó los niveles de vitamina D, mediante la determinación de 25-hidroxi vitamina D (calcifediol), en 218 pacientes eutiroideos con TH en la isla de Creta. Los resultados mostraron que el 85,3% de los pacientes padecían deficiencia de vitamina D. Además, los niveles de calcifediol se correlacionaron negativamente con los de AcTPO, es decir, los niveles de AcTPO fueron mayores cuanto mayor era la deficiencia en vitamina D. El estudio continuó con los pacientes con deficiencia en vitamina D, que recibieron durante 4 meses vitamina D₃ (colecalfiferol) por vía oral. Tras estos cuatro meses, la concentración de AcTPO en suero disminuyó un 20,3%. Este hallazgo sugiere que la deficiencia de vitamina D podría estar relacionada con la patogénesis de TH y su suplementación podría contribuir al tratamiento de pacientes con TH. Sin embargo, la administración de colecalfiferol no pareció mejorar la función tiroidea, puesto que las concentraciones de TSH y T₄ libre en suero no variaron, y el ultrasonido tampoco. Por ello, se necesitan estudios que evalúen a largo plazo el efecto de la suplementación de colecalfiferol en la TH¹⁴.

Vitamina E. Los tirocitos generan H₂O₂ en respuesta a TSH, que sirve como sustrato para la tiroperoxidasa en la síntesis de las hormonas tiroideas. En el hipotiroidismo la síntesis de hormonas es baja y el H₂O₂ se acumula, pudiendo producir daños en la célula si los mecanismos antioxidantes son deficientes. Para protegerse frente a las especies reactivas de oxígeno (ROS) los tirocitos presentan varios antioxidantes, entre los que se incluyen superóxido dismutasas (SOD), catalasa, glutation peroxidasa (GPx), peroxirredoxinas (PRDX), tiorredoxina reductasa (TrxR) y vitamina E. Un estudio evaluó los efectos antioxidantes de la vitamina E en el tratamiento del hipotiroidismo, que fue inducido en ratas por la administración de metamizol. Las ratas se dividieron en tres grupos, cada uno con una dieta distinta: control, metamizol, y vitamina E junto con metamizol. Los resultados obtenidos se enumeran a continuación. (1) La administración de vitamina E junto con metamizol incrementó el peso de la tiroides en menor medida que la administración de metamizol. (2) El estudio histológico mostró que la hipertrofia de la tiroides también fue menor. (3) Los niveles de T₃ y T₄ apenas descendieron. (4) El incremento de los niveles séricos de colesterol fue menos marcado. (5) Además, aunque el aumento de los niveles de malondialdehído (MDA, indicador de peroxidación lipídica) no fue significativo en el grupo tratado con metamizol con respecto al control, el grupo tratado con vitamina E junto con metamizol mostró niveles de MDA significativamente inferiores al grupo tratado sólo con metamizol. En resumen, la administración vitamina E incrementa las defensas antioxidantes y atenúa los efectos dañinos de las ROS en el hipotiroidismo¹⁵.

La administración de yodo, a las dosis recomendadas o excesivas en una región con ingesta deficiente de yodo, exagera el daño en la tiroides y puede acelerar la progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo franco. Por ello, es necesario encontrar una forma de aliviar o evitar la

citotoxicidad inducida por el yodo. Un estudio en ratas evaluó el estrés oxidativo, la expresión de antioxidantes y los cambios estructurales en estos casos e investigó el papel protector de la vitamina E. El bocio se indujo en las ratas tras 12 semanas con una dieta baja en yodo y agua desmineralizada. Después, durante 4 semanas, un grupo siguió con la misma dieta, otro recibió yodo en dosis equivalentes al doble de la recomendada, y el grupo restante recibió vitamina E y la misma dosis de yodo que el grupo anterior. El estudio histológico mostró que los tirocitos del grupo que recibió yodo sufrieron daños mayores que los del grupo que siguió con la dieta baja en yodo, y en los primeros se observó infiltración de células inflamatorias. Además, se midió el estrés oxidativo mediante 4-HNE y 8-OHdG, la expresión de antioxidantes mediante TrxR-1 y PRDX5, y la infiltración de monocitos y macrófagos mediante CD68. En el grupo que recibió yodo, el estrés oxidativo y la infiltración aumentaron, en cambio la expresión de antioxidantes disminuyó, respecto al grupo que continuó con la dieta baja en yodo. Por otro lado, todos estos parámetros mejoraron en el grupo tratado con vitamina E, a excepción de la expresión de PRDX5. Por lo tanto, este estudio concluye que en el déficit de yodo, su administración incrementa el estrés oxidativo provocando citotoxicidad y la administración de vitamina E aumenta la defensa antioxidante e inhibe la citotoxicidad inducida por el yodo. A pesar de estos resultados, se necesitan ensayos clínicos para verificar la utilidad de la vitamina E en la mejora de los efectos adversos de la yodación universal de la sal¹⁶.

Yodo. La deficiencia de yodo se asocia con una mayor prevalencia de bocio¹⁷. Además, puede alterar el desarrollo cognitivo en niños como consecuencia del déficit de hormonas tiroideas¹⁸. La deficiencia de yodo afecta al 30% de la población total, lo que hace que sea considerada la causa más frecuente de retraso mental evitable a nivel mundial. Los alimentos que contienen yodo y el agua contribuyen a alcanzar una ingesta adecuada de este micronutriente. Pero la yodación universal de la sal (tanto para consumo humano como animal) es la medida más importante para evitar la deficiencia de yodo.

Por otro lado, una ingesta de yodo excesiva incrementa el riesgo de tiroiditis autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo y bocio. El aumento de la ingesta de yodo en deficiencias de yodo severas frecuentemente provoca hipertiroidismo, aunque suele ser temporal (remite entre 1 y 10 años después del inicio de la suplementación). Sin embargo, el hipotiroidismo inducido por yodo persiste si la administración de yodo continúa, pero remite rápidamente si se suspende. La inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas debida a elevadas dosis de yodo se denomina efecto de Wolf-Chaikoff. En cuanto a la tiroiditis autoinmune, se ha observado una asociación entre la prevalencia de individuos con anticuerpos tiroideos y la ingesta de yodo. Además, hay que tener en cuenta que el consumo de sal aumenta el riesgo de hipertensión, aterosclerosis, infarto y cáncer¹⁹.

En resumen, la estrategia más económica, práctica y efectiva para controlar la deficiencia de yodo es el uso de sal yodada. En países o áreas donde haya insuficiente acceso de los grupos más vulnerables de la población a la sal yodada, se debe adoptar como medida temporal la suplementación. Así, se asegura la nutrición óptima de yodo a estos grupos, mientras se refuerzan los programas de fortificación de la sal. Los suplementos de KI son preferibles a los suplementos multivitamínicos, ya que estos últimos pueden no contener cantidades adecuadas de yodo. Es necesario ser consciente de los riesgos de la fortificación/suplementación de yodo, aunque los beneficios superan con creces estos posibles riesgos²⁰.

Selenio. La ingesta recomendada de selenio es de 55 µg/día. Se ha sugerido que el selenio puede tener un papel importante en enfermedades inmunitarias de la tiroides al mitigar procesos autoinmunes. Además, constituye las selenoproteínas, algunas de las cuales son indispensables para una adecuada función tiroidea. En la tiroides destacan las 5-desyodiasas (5-DI, isoformas I y II), que catalizan la conversión de T₄ en T₃, y las glutatión peroxidasas (GPx, isoformas 1, 3 y 4) que protegen a la tiroides del H₂O₂ producido en la yodación de la tiroglobulina. La conversión extratiroidea de T₄ en T₃ también depende de la 5-DI (isoformas II y III). Si existe una deficiencia de estas enzimas hay una producción inadecuada de hormonas tiroideas y una protección insuficiente frente a radicales libres en la tiroides (Figura 1). Un estudio en pacientes con niveles adecuados de selenio en plasma (70-130 ng/mL) y sin enfermedad tiroidea, investigó los efectos de la suplementación de selenio sobre las concentraciones de T₃ y T₄. La suplementación no produjo cambios clínicamente relevantes en las concentraciones de hormonas tiroideas, seguramente porque los niveles de selenio al inicio del estudio eran suficientes para una adecuada expresión de selenoenzimas²¹.

Se han realizado gran cantidad de estudios que evalúan el efecto de la suplementación de selenio en pacientes con TH. Aunque la mayoría sugieren que éste ejerce un efecto protector al reducir los niveles de AcTPO, una revisión indica que estos estudios son incompletos porque también deberían evaluar la calidad de vida, síntomas como humor, fatiga y debilidad muscular, efectos adversos y variaciones en la dosis de L-T₄ al final del estudio²².

La tiroiditis postparto es una exacerbación de una tiroiditis autoinmune subyacente que se agrava como consecuencia del rebote inmunológico que sigue a la inmunosupresión parcial inducida

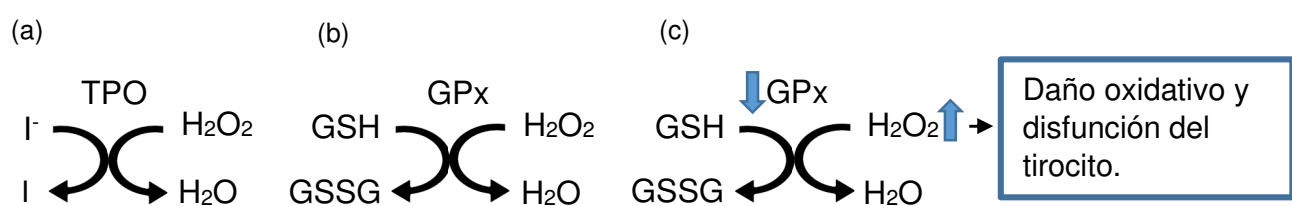


Figura 1. Selenio en la defensa antioxidante de la tiroides. (a) En la oxidación del yoduro se necesita H₂O₂. (b) GPx protege frente a H₂O₂. (c) En la deficiencia de selenio disminuye la actividad de GPx y aumenta el H₂O₂, que daña los tirocitos.

por el embarazo. El 50% de las mujeres embarazadas AcTPO positivas desarrollan tiroiditis postparto, y el 40% de éstas, hipotiroidismo permanente. Un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado por placebo investigó en 169 mujeres AcTPO positivas si la suplementación de selenio, durante y tras el embarazo, influye en la función y la autoinmunidad de la tiroides. En el grupo tratado, se redujeron la incidencia de tiroiditis postparto e hipotiroidismo permanente. De modo que este estudio demostró que el selenio inhibe la progresión de la TH en el embarazo²³.

Zinc. El hecho de que los niveles de zinc sean más bajos en el hipotiroidismo y más altos en el hipertiroidismo muestra una relación entre el zinc y la función tiroidea. Un estudio en ratas investigó los efectos de la administración intraperitoneal de zinc sobre la tiroides. Los animales se dividieron en cuatro grupos: (1) control, (2) sulfato de zinc, (3) melatonina y (4) sulfato de zinc y melatonina. La melatonina se utilizó para suprimir la función tiroidea, pues provoca disminución de hormonas tiroideas y TSH en sangre. Tras cuatro semanas, en el grupo que recibió sulfato de zinc, los valores de T₃ y T₄ libres fueron significativamente superiores en comparación con el control. En cambio, en el grupo que recibió melatonina disminuyeron significativamente las concentraciones de T₃ y T₄ (tanto libres como totales) y también la concentración de TSH, respecto al control. Aunque, la administración de zinc junto con melatonina no mejoró los niveles de hormonas tiroideas totales, sí se observó un incremento significativo en los niveles de hormonas tiroideas libres y TSH. Por lo tanto, los resultados muestran que el zinc incrementa los niveles de hormonas tiroideas libres cuando se administra sólo y previene la inhibición de la función tiroidea si se administra con melatonina²⁴.

Los mismos autores llevaron a cabo otro estudio con el objetivo de determinar el efecto de la deficiencia de zinc y de la suplementación con zinc en los niveles de MDA y GSH en ratas con hipotiroidismo. Los animales se dividieron en cuatro grupos: (1) control, (2) propiltiouracilo, (3) propiltiouracilo y zinc, (4) propiltiouracilo y dieta deficiente en zinc. El propiltiouracilo fue utilizado para inducir el hipotiroidismo. El experimento duró cuatro semanas y al final se midieron los niveles de MDA y GSH en testículos y riñones. Los niveles de MDA muestran la peroxidación lipídica y los de GSH la defensa antioxidante. En el grupo que recibió propiltiouracilo, los niveles de MDA incrementaron, mientras que los de GSH disminuyeron, es decir, incrementó la peroxidación lipídica y disminuyó la defensa antioxidante. La deficiencia de zinc agravó esta situación, en cambio la suplementación de zinc restauró los niveles de MDA y GSH.

En el hipotiroidismo existe un desequilibrio entre el estrés oxidativo y las defensas antioxidantes. Este estudio demuestra que el zinc podría ser útil en el tratamiento del hipotiroidismo al restaurar dicho equilibrio. El efecto antioxidante del zinc podría explicar el aumento en la concentración de hormonas tiroideas descrito en el experimento anterior. Aun así, hacen falta ensayos clínicos que confirmen los efectos de la suplementación de zinc sobre la función tiroidea²⁵.

Tabla 2. Suplementos dietéticos.

Suplementos dietéticos	Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos	Efectos	Referencias
Ácidos grasos ω -3	<i>In vivo</i>	Ratas hembra embarazadas. 300 mg EPA/día. Deficiencia de yodo / deficiencia de yodo + ω -3.	Coordinación motora y cognitiva	↑	9
			ω -3	↑	
			Células TUNEL	↓	
			Caspasa-3	↓	
			Catalasa	↑	
			SOD	↑	
			GSH	↑	
			NT-3	↑	
			BDNF	↑	
			TR α	↑	
Ácidos grasos ω -3	<i>In vivo</i>	Ratas albinas Wistar macho. 900 mg EPA+DHA/kg/día. Carbimazol / carbimazol + ω -3.	Capacidad antioxidante del suero	↑	10
			T ₃ y T ₄	↑	
			TSH	↓	
			Pruebas de memoria	✓	
			GABA y 5-HT ₃ en el hipocampo	↑	
			Estudio histológico del hipocampo	✓	
Vitamina A	Ensayo clínico	138 niños en área con deficiencia de vitamina A y yodo. Doble ciego. 10 meses. No controlado. 200.000 UI/día. Yodo / yodo + vitamina A.	T ₄	=	11
			Frecuencia bocio	↓	

Tabla 2. Suplementos dietéticos.

Vitamina A	Ensayo clínico	404 niños en área con deficiencia de vitamina A y yodo. Doble ciego. 6 meses. Controlado. 200.000 UI/día. Yodo / yodo + vitamina A.	Hormonas tiroideas	=	12
			Frecuencia bocio	=	
Vitamina D	<i>In vitro</i>	Células dendríticas de médula ósea de rata. 200 nM calcitriol + 200 nM calcifediol.	Proliferación de células T	↓	13
			Secreción de IFN γ por linocitos Th1	↓	
	Ensayo clínico	186 pacientes eutiroideos con TH y deficiencia en vitamina D. 4 meses. No controlado. 1.200-4.000 UI/día.	25(OH)D	↑	14
			AcTPO	↓	
			TSH	=	
			T ₄ libre	=	
Ultrasonido	=				
Vitamina E	<i>In vivo</i>	Ratas Wistar macho. 1 g metamizol; 2,5 g vitamina E/kg de dieta. Metamizol / metamizol + vitamina E.	Peso de la tiroides	↓	15
			Estudio histológico	✓	
			T ₃ y T ₄	↑	
			Colesterol	↓	
			MDA	↓	
	<i>In vivo</i>	Ratas hembra con deficiencia de yodo. 25, 50 o 100 veces dosis fisiológica de vitamina E. 2 veces dosis fisiológica de I. Yodo / yodo + vitamina E.	Estudio histológico	✓	16
			4-HNE	↓	
			8-OHdG	↓	
			TxR-1	↑	
			PRDX5	=	
			CD68	↓	

Tabla 2. Suplementos dietéticos.

Yodo	Revisión	3 ensayos clínicos. Administración de aceite yodado a mujeres en el embarazo. 1 mL (480 mg de yodo) o 0,5 mL.	Cretinismo	↓	17
	Estudio epidemiológico	7233 niños y 6408 mujeres. 10 años después de yodación universal de la sal.	Bocio	↓	18
Selenio	Ensayo clínico	34 adultos sanos con niveles de selenio adecuados. 28 meses. No controlado. 200 µg seleniometionina/día.	Selenio	↑	21
			T ₃	↑	
			T ₄	=	
			TSH	=	
	Revisión	4 ensayos clínicos controlados en pacientes con AcTPO. 200 µg/día.	AcTPO	↓	22
	Ensayo clínico	169 mujeres embarazadas eutiroideas con AcTPO. En embarazo y posparto. 200 µg seleniometionina/día.	Selenio	↑	23
AcTPO			↓		
Hipotiroidismo permanente			↓		
Tiroiditis posparto			↓		
Zinc	<i>In vivo</i>	Ratas Sprague-Dawley. 3 mg melatonina; 3 mg sulfato de zinc/kg/día. Melatonina / melatonina + zinc.	T ₃ y T ₄	=	24
			T ₃ y T ₄ libres	↑	
			TSH	↑	
	<i>In vivo</i>	Ratas Sprague Dawley macho. 10 mg propiltiouracilo; 3 mg sulfato de zinc/kg/día. Propiltiouracilo / propiltiouracilo + zinc.	MDA	↓	25
			GSH	↑	

Suplementos fitoterápicos

***Commiphora mukul* (Burseraceae).** *C. mukul* crece en regiones áridas de India. La resina que se obtiene de esta planta se denomina goma de gugal, y ha sido utilizada tradicionalmente por sus actividades hipocolesterolemiantes e hipolipemiantes en la medicina ayurvédica. Estas actividades son consecuencia de su efecto sobre las hormonas tiroideas, que podría deberse a una acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis o a un efecto directo sobre la glándula tiroidea.

Singh y colaboradores estudiaron la acción de *C. mukul* mediante dos experimentos. El primero se realizó en cultivos de tiroides de rata, y comprobó la actividad de un extracto de éter de petróleo (EEP) de *C. mukul*. Las células se cultivaron en medios con distinta composición: (1) control, (2) melatonina, (3) EEP y (4) melatonina y EEP. Los resultados confirmaron la acción directa e inhibitoria de la melatonina sobre la función tiroidea, pues en el medio con melatonina disminuyeron la captación de I^{131} , la captación de T_3 por resina, y la tiroxina libre en el medio. En cambio, en el medio con EEP se observó un incremento significativo de la captación de I^{131} , la captación de T_3 por resina y la tiroxina libre en el medio. Estos resultados sugieren que *C. mukul* estimula de forma directa la función tiroidea. Además, esta estimulación es tan intensa que contrarresta la acción inhibitoria de la melatonina²⁶.

En el segundo experimento, se estudió *in vivo* el efecto de *C. mukul* en ratas. Se diferenciaron tres grupos en función del compuesto administrado: (1) control, (2) melatonina, (3) melatonina y EEP. Como en el caso anterior, se determinaron la captación de I^{131} , la captación de T_3 por resina, y la tiroxina libre en el medio. Los resultados obtenidos en este estudio *in vivo* fueron similares a los del estudio *in vitro*. Además, se realizó un estudio histológico de la tiroides. En el grupo tratado con melatonina, se observó disminución del tamaño de las células foliculares con respecto al control. Sin embargo, la administración de melatonina y EEP dio lugar a un incremento del tamaño de las células foliculares en comparación con el control²⁷.

La actividad de la goma de gugal se atribuye principalmente a la presencia de Z-guggulsterona (Figura 2). Un estudio evaluó la función tiroidea en ratas tratadas con este compuesto en comparación con un grupo control. Para ello se determinaron tres parámetros: la captación de I^{131} , la actividad de enzimas implicadas en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas (peroxidasa y proteasa), y el consumo de O_2 en los tejidos. Los resultados revelaron un incremento significativo en los valores de los tres parámetros en el grupo tratado. El aumento del consumo de O_2 se explica por el incremento de las hormonas tiroideas, que elevan el gasto metabólico basal, y por tanto, la utilización de O_2 por los tejidos²⁸ (Tabla 3).

En resumen, en los tres estudios mencionados se demuestra que la goma guggul, y concretamente la Z-guggulsterona, estimulan la función tiroidea. Aunque estos estudios sugieren un posible uso en el tratamiento del hipotiroidismo, son necesarios estudios que determinen su eficacia en el ser humano.

***Withania somnifera* (Solanaceae).** La actividad farmacológica de la raíz del ginseng indio (*W. somnifera*) se atribuye principalmente a dos withanólidos: withaferina A y withanólido D (Figura 2). El extracto de raíz ha sido utilizado durante cientos de años por la medicina ayurvédica como adaptógeno, es decir, para disminuir y aliviar el estrés físico y mental²⁹.

Un experimento en ratas examinó el papel del extracto de la raíz de *W. somnifera* en la regulación de la concentración de hormonas tiroideas. Los animales fueron divididos en dos grupos, uno sirvió como control y el otro fue tratado con el extracto durante 20 días. En el grupo tratado, la concentración sérica de T₄ aumentó significativamente respecto al grupo control, aunque no se observó aumento de la concentración de T₃. Para evaluar la seguridad de la droga, también se determinaron en el hígado las actividades de glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) y catalasa, y la peroxidación lipídica. Los resultados mostraron un incremento significativo de G6Pasa y catalasa, y una disminución significativa de la peroxidación lipídica. Por lo que se deduce que el extracto de raíz de *W. somnifera* estimula la función tiroidea en ratas y carece de efectos hepatotóxicos. Parece que estimula la liberación de T₄ directamente a nivel de la tiroides³⁰.

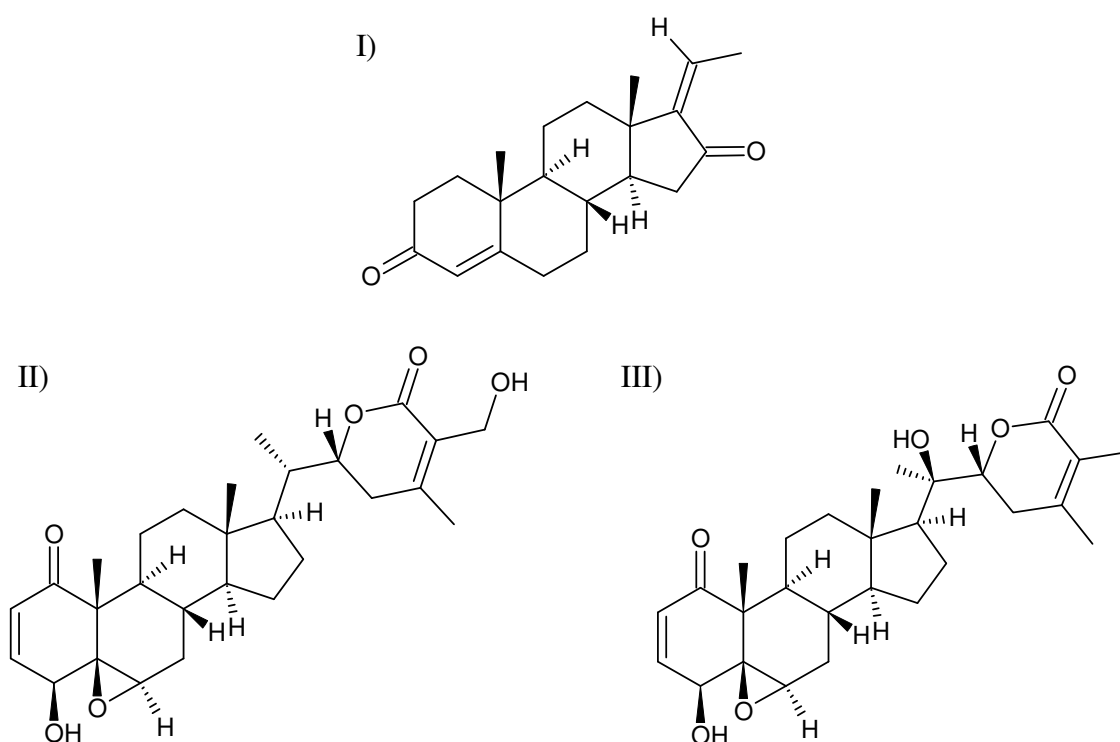


Figura 2. Estructuras químicas de los principios activos de *C. mukul* y *W. somnifera*. I) Z-guggulsterona. II) Withaferina A. III) Withanólido D.

Un ensayo clínico evaluó la administración de un extracto de raíz de *W. somnifera* en el trastorno bipolar. Como los experimentos animales sugieren que esta droga induce un incremento de las hormonas tiroideas y se ha descrito un caso de tirotoxicosis asociado con *W. somnifera* en el ser humano, por seguridad se monitorizaron los niveles de TSH, T₃ y T₄. En este estudio participaron 60 pacientes con trastorno bipolar, que se dividieron en dos grupos, uno de ellos recibió la droga y el otro placebo. Después de 2 meses de tratamiento, los pacientes tratados con *W. somnifera* mostraron niveles superiores de T₄ libre, en comparación con los que recibieron placebo, pero esta diferencia no fue significativa. Por otro lado, hubo tres pacientes de los que recibieron la droga que al inicio del estudio presentaron valores anormales de T₃, T₄ o TSH, y en estos pacientes el incremento de T₄ al final de estudio fue de 12,1%, 7,04% y 23,7%. Este estudio sugiere que podría considerarse el uso de *W. somnifera* para el tratamiento de hipotiroidismo subclínico en el trastorno bipolar. Sin embargo, se necesitan más estudios, con un diseño y tamaño de muestra adecuados, para poder demostrar el efecto de *W. somnifera* sobre la tiroides en el ser humano³¹.

CONCLUSIONES

- La suplementación de yodo en áreas con deficiencia de yodo sin acceso a sal yodada está claramente justificada.
- La suplementación de selenio ha resultado útil en la inhibición de la progresión de la TH en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea.
- Se necesitan más ensayos clínicos que demuestren la utilidad de las vitaminas A y D en el hipotiroidismo, así como los beneficios de la sustitución del tratamiento con L-T₄ por tiroides disecada.
- Se necesitan ensayos clínicos que verifiquen los resultados de la administración de ω-3, vitamina E, zinc, *C. mukul* y *W. somnifera* en estudios *in vivo* e *in vitro*.

Suplementos fitoterápicos	Principios activos	Tipo de estudio	Modelo de estudio	Parámetros medidos	Efectos	Referencias
<i>Commiphora mukul</i> (Burseraceae)	Z-guggulsterona	<i>In vitro</i>	Cultivo de tiroides de ratón. 0,5 ng melatonina; 200 ng extracto/mL. Melatonina / melatonina + extracto.	Captación de I ¹³¹	↑	26
				Captación de T ₃ por resina	↑	
				T ₄ libre	↑	
		<i>In vivo</i>	Ratones macho. 25 mg melatonina; 20 mg extracto/100 g peso. Melatonina / melatonina + extracto.	Captación de I ¹³¹	↑	27
				Captación de T ₃ por resina	↑	
				T ₄ libre	↑	
				Estudio histológico	✓	
		<i>In vivo</i>	Ratones albinos H.M. 1 mg Z-guggulsterona/100 g peso.	Captación de I ¹³¹	↑	28
				Peroxidasa y proteasa	↑	
Consumo de O ₂ en los tejidos	↑					
<i>Withania somnifera</i> (Solanaceae)	Withanólidos	<i>In vivo</i>	Ratones albinos Swiss hembra. 1,4 g/kg/día.	T ₄	↑	30
				T ₃	⊖	
				G6P y catalasa	↑	
				Peroxidación lipídica	↓	
		Ensayo clínico	60 pacientes con trastorno bipolar. Controlado. Diseño inadecuado para el estudio de la función tiroidea. 500 mg extracto/día.	T ₄ (paciente 1)	↑12,1%	31
				T ₄ (paciente 2)	↑7,04%	
				T ₄ (paciente 3)	↑23,7%	

BIBLIOGRAFÍA

1. Garber JR et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028.
2. Morant C, Criado-Álvares JJ, García-Pina R, Pérez B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública* 2001;75:337-44.
3. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994.
4. Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios. (Boletín Oficial del Estado, número 244, de 9-10-09).
5. Zeisel SH. Regulation of “nutraceuticals”. *Science.* 1999;285(5435):1853-5.
6. Mechanick JI, Brett EM, Chausmer AB, Dickey RA, Wallach S. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract.* 2003;9(5):417-70.
7. Cooper DS. Thyroid hormone treatment: new insights into an old therapy. *JAMA.* 1989;261(18):2694-5.
8. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(5):1982-90.
9. Pal A et al. Iodine plus n-3 fatty acid supplementation augments rescue of postnatal neuronal abnormalities in iodine-deficient rat cerebellum. *Br J Nutr.* 2013;110(4):659-70.
10. Abd Allah ES, Gomaa AM, Sayed MM. The effect of omega-3 on cognition in hypothyroid adult male rats. *Acta Physiol Hung.* 2014;101(3):362-76.
11. Zimmermann MB, Wegmüller R, Zeder C, Chaouki N, Torresani T. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5441-7.
12. Zimmermann MB et al. Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1040-4.
13. Karthaus N et al. Vitamin D controls murine and human plasmacytoid dendritic cell function. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1255-64.
14. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med.* 2015;18(3):222-7.
15. Deshpande UR, Joseph LJ, Patwardhan UN, Samuel AM. Effect of antioxidants (vitamin C, E and turmeric extract) on methimazole induced hypothyroidism in rats. *Indian J Exp Biol.* 2002;40(6):735-8.

16. Yu J et al. Vitamin E ameliorates iodine-induced cytotoxicity in thyroid. *J Endocrinol.* 2011;209(3):299-306.
17. Yusuf HK et al. Iodine deficiency disorders in Bangladesh, 2004-05: ten years of iodized salt intervention brings remarkable achievement in lowering goitre and iodine deficiency among children and women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(4):620-8.
18. Delange F. Administration of iodized oil during pregnancy: a summary of the published evidence. *Bull World Health Organ.* 1996;74(1):101-8.
19. Speeckaert MM, Speeckaert R, Wierckx K, Delanghe JR, Kaufman JM. Value and pitfalls in iodine fortification and supplementation in the 21st century. *Br J Nutr.* 2011;106(7):964-73.
20. Caballero L. Suplementación: una estrategia adicional y temporal para corregir deficiencia de yodo en embarazadas de la región andina, Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2013;73(2):116-21.
21. Combs GF et al. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1808-14.
22. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6(6).
23. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1263-8.
24. Baltaci AK, Mogulkoc R, Kul A, Bediz CS, Ugur A. Opposite effects of zinc and melatonin on thyroid hormones in rats. *Toxicology.* 2004;195(1):69-75.
25. Baltaci AK, Mogulkoc R, Ayyildiz M, Kafali E, Koyuncuoglu T. Lipid peroxidation in kidney and testis tissues in experimental hypothyroidism: the role of zinc. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(8):498-501.
26. Singh AK, Prasad GC, Tripathi SN. In vitro studies on thyrogenic effect of *Commiphora mukul* (guggulu). *Anc Sci Life.* 1982;2(1):23-8.
27. Singh AK, Tripathi SN, Prasad GC. Response of *Commiphora mukul* (guggulu) on melatonin induced hypothyroidism. *Anc Sci Life.* 1983;3(2):85-90.
28. Tripathi YB, Malhotra OP, Tripathi SN. Thyroid Stimulating Action of Z-Guggulsterone Obtained from *Commiphora mukul*. *Planta Med.* 1984;50(1):78-80.
29. *Withania somnifera*. *Altern Med Rev.* 2004 Jun;9(2):211-4.
30. Panda S, Kar A. *Withania somnifera* and *Bauhinia purpurea* in the regulation of circulating thyroid hormone concentrations in female mice. *J Ethnopharmacol.* 1999;67(2):233-9.
31. Gannon JM, Forrest PE, Roy Chengappa KN. Subtle changes in thyroid indices during a placebo-controlled study of an extract of *Withania somnifera* in persons with bipolar disorder. *J Ayurveda Integr Med.* 2014;5(4):241-5.