



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Influencia de la suplementación con selenio y vitamina D en la enfermedad de Graves y su posible efecto sobre el tratamiento con Metimazol

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

2025

Autor: Lina Traifi

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Nathalie Zink Lorre

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	6
3. Objetivos.....	9
3.1 Analizar el impacto del selenio y la vitamina D en la función tiroidea y la enfermedad de Graves.....	9
3.2 Evaluar la posible interacción de estos micronutrientes con el tratamiento con metimazol.....	9
4. Material y Métodos.....	10
5. Resultados y Discusión.....	11
5.1 Selenio y su papel en el hipertiroidismo y la enfermedad de Graves.....	11
5.2 Deficiencia de la vitamina D y su impacto en la autoinmunidad tiroidea.....	17
5.3. Efectos del selenio y la vitamina D sobre el Metimazol.....	20
6. Conclusiones.....	26
7. Bibliografía.....	28

1. RESUMEN:

La enfermedad de Graves es una afección del sistema inmunitario que afecta la glándula tiroides y hace que el cuerpo produzca un exceso de hormona tiroidea. Esta afección se conoce como hipertiroidismo y provoca una serie de complicaciones en la salud de los pacientes que la padecen, afectando así la calidad de vida de estas personas (1). Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo observar el efecto de algunos micronutrientes como el selenio y la vitamina D y analizar su influencia sobre la función tiroidea y en la evolución de esta enfermedad. Otro de los objetivos es estudiar los posibles efectos de estos suplementos con el tratamiento farmacológico con Metimazol (Tirodril®).

Mediante una revisión bibliográfica, observamos que ambos micronutrientes tienen propiedades inmunomoduladoras, antioxidantes y reguladoras del sistema endocrino.

Aunque no existen evidencias de interacciones y efectos negativos con el Metimazol, el uso complementario de estos micronutrientes puede resultar muy útil y beneficioso, especialmente en personas con déficit y carencias confirmadas.

La nutrición y suplementación personalizada se consideran la mejor estrategia en personas afectadas por el hipertiroidismo autoinmune.

ABSTRACT :

Graves' disease is an immune system disorder that affects the thyroid gland and causes the body to produce excess thyroid hormone. This condition is known as hyperthyroidism and causes a series of health complications in patients who suffer from it, thus affecting their quality of life (1). This thesis aims to observe the effect of certain micronutrients such as selenium and vitamin D and analyze their influence on thyroid function and the progression of this disease. Another objective is to study the possible effects of these supplements with pharmacological treatment with methimazole (Tirodril®).

Through a literature review, we observed that both micronutrients have immunomodulatory, antioxidant, and endocrine system regulating properties.

Although there is no evidence of interactions or negative effects with methimazole, the complementary use of these micronutrients can be very useful and beneficial, especially in people with confirmed deficiencies.

Personalized nutrition and supplementation are considered the best strategy for people affected by autoimmune hyperthyroidism.

RESUM:

La malaltia de Greus és una afecció del sistema immunitari que afecta la glàndula tiroide i fa que el cos produïska un excés d'hormona tiroidal. Esta afecció es coneix com a hipertiroïdisme i provoca una sèrie de complicacions en la salut dels pacients que la patixen, afectant així la qualitat de vida d'estes persones (1). Este treball de fi de grau té com a objectiu observar l'efecte d'alguns micronutrients com el seleni i la vitamina D i analitzar la seua influència sobre la funció tiroidal i en l'evolució d'esta malaltia. Un altre dels objectius és estudiar els possibles efectes d'estos suplementes amb el tractament farmacològic amb Metimazol (Tirodril ®).

Mitjançant una revisió bibliogràfica, observem que els dos micronutrients tenen propietats immunomoduladores, antioxidants i reguladores del sistema endocrí.

Encara que no existixen evidències d'interaccions i efectes negatius amb el Metimazol, l'ús complementari d'estos micronutrients pot resultar molt útil i beneficiós, especialment en persones amb dèficit i carències confirmades.

La nutrició i suplementació personalitzada es considera la millor estratègia en persones afectades per hipertiroïdisme autoimmune.

2. INTRODUCCION:

La tiroides es una glándula pequeña con forma de mariposa en la parte frontal del cuello. Las hormonas tiroideas controlan la forma en como el organismo usa la energía, por lo que afectan a casi todos los órganos, incluso en la forma en como late el corazón. Al haber exceso de hormona tiroidea, se aceleran muchas de las funciones del organismo. (2)

El funcionamiento de la glándula tiroides depende de un sistema de control hormonal llamado hipotálamo-hipófisis-tiroides (Figura 1), este sistema actúa mediante una retroalimentación negativa: el hipotálamo secreta la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que estimula la hipófisis para que esta libere la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH viaja hasta la tiroides, activa y estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas: Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3). Al aumentar los niveles de estas hormonas en la sangre, el hipotálamo y la hipófisis lo detectan y disminuyen la secreción de TRH Y TSH, lo que reduce la actividad tiroidea (Figura 2). Este mecanismo de retroalimentación permite mantener el equilibrio hormonal y un metabolismo adecuado (3).

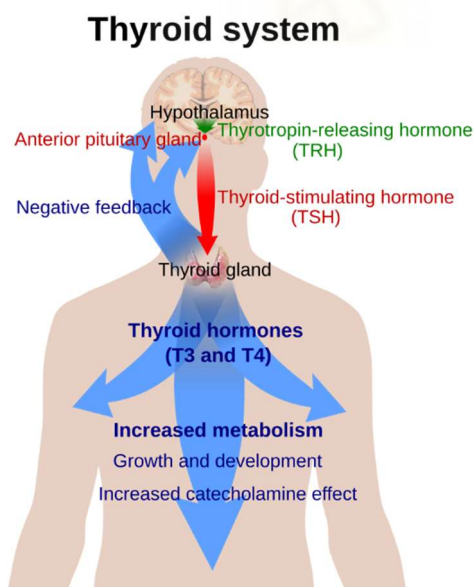


Figura 1. Homeóstasis tiroidea (3)

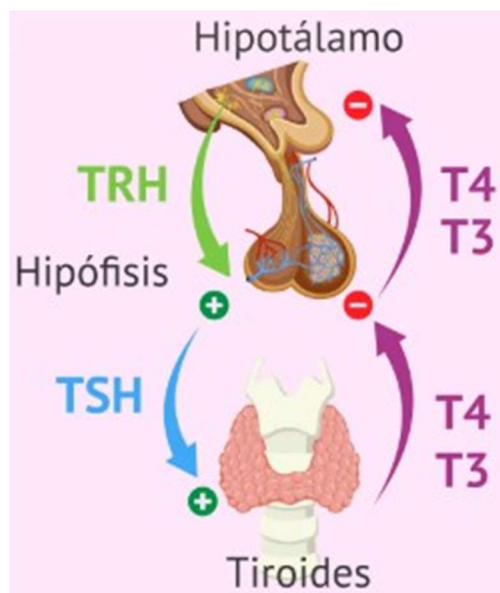


Figura 2. Sistema hipotálamo
hipófisis tiroides (4)

Se presenta hipertiroidismo cuando la glándula tiroides produce más hormonas tiroideas de las que el organismo necesita. Un ejemplo de ello es la enfermedad de Graves. Es la causa más común de hipertiroidismo, y se debe a la presencia de un autoanticuerpo que ataca el receptor tiroideo de la hormona TSH que, a diferencia de la mayoría de los autoanticuerpos que son inhibidores, es un estimulador y promueve la síntesis y la secreción continua de una cantidad excesiva de T4 y T3. (5)

La enfermedad de Graves se asocia a síntomas como nerviosismo, pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor, aumento del apetito y, en ocasiones, la oftalmopatía de Graves. (6)

La oftalmopatía de Graves es una de las afectaciones extratiroides más comunes en pacientes que padecen enfermedad de graves (Figura 3). Esta afectación ocurre cuando los autoanticuerpos también afectan los fibroblastos y tejidos de la órbita ocular provocando inflamación, hinchazón, acumulación de glicosaminoglicanos (especialmente ácido hialurónico), infiltración de grasa y engrosamiento de los músculos extraoculares resultando en el aumento del volumen orbitario y exoftalmos (Figura 4). Pacientes con oftalmopatía de Graves pueden experimentar lagrimeo, visión borrosa, sequedad y dolor ocular. (7)

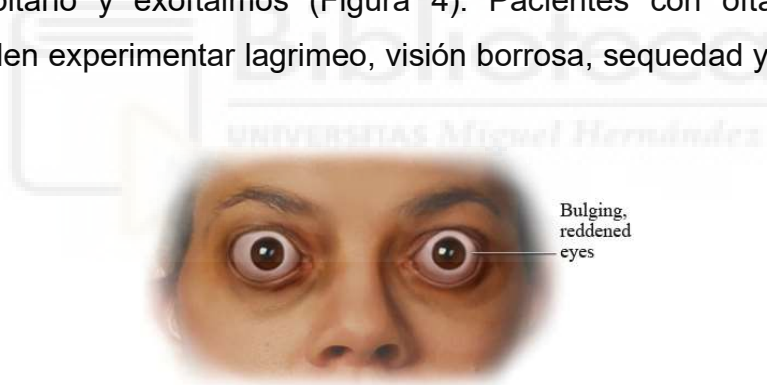


Figura 3. Oftalmopatía de Graves (8)

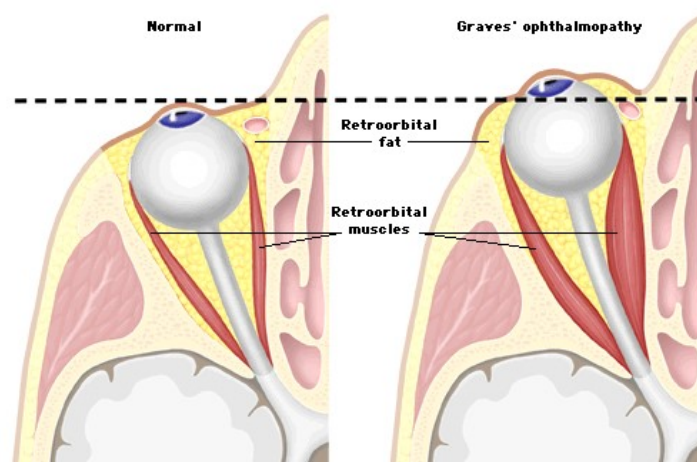


Figura 4. comparación de ojos normales y ojos afectados con Graves (9)

El tratamiento convencional incluye medicamentos antitiroideos como el Metimazol (Figura 5) cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de hormonas tiroideas actuando sobre una enzima clave, la tiroperoxidasa, ejerciendo así un efecto inmunosupresor. (10)



Figura 5. Medicación del hipertiroidismo

En pacientes que padecen la enfermedad de Graves, se ha observado una carencia de selenio y vitamina D, lo que es interesante porque esto puede significar que una suplementación de estos micronutrientes puede ayudar en el funcionamiento del sistema inmune y mejorar los síntomas de esta enfermedad.

El selenio es un elemento absorbido por el cuerpo, está implicado en la síntesis de selenoproteínas (contienen selenocisteína, un aminoácido similar a la cisteína (Figura 6)) que tienen un rol muy importante actuando como antioxidantes y reguladores metabólicos, protegiendo así a la glándula tiroidea del daño oxidativo producido durante la síntesis hormonal (11).

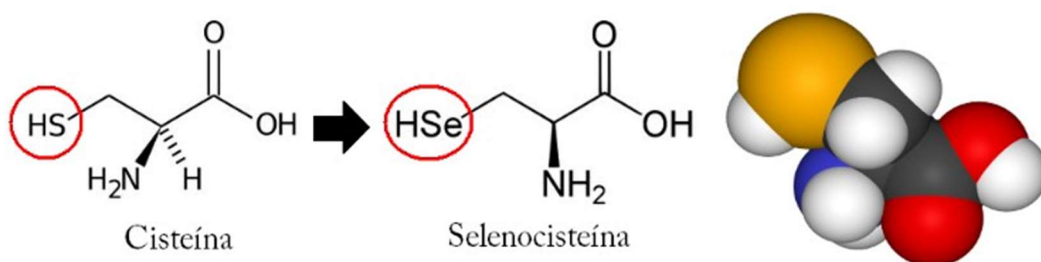


Figura 6. Estructura química de dos aminoácidos (12)

La vitamina D es una molécula esteroidea producida principalmente por la piel, y regula la expresión de muchos genes. Su deficiencia se ha relacionado con un aumento del riesgo de padecer enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves. (13)

3. OBJETIVOS:

Este trabajo tiene como objetivo estudiar y analizar el impacto del selenio y la vitamina D en el hipertiroidismo y enfermedad de Graves, y explorar sus posibles efectos cuando se utilizan junto con el tratamiento convencional con Metimazol para intentar contribuir a un enfoque más integral, completo y personalizado en el tratamiento del hipertiroidismo.

3.1. Analizar el impacto del selenio y la vitamina D en la función tiroidea y la enfermedad de Graves

Este objetivo pretende revisar artículos científicos que describen y examinan la influencia de estos micronutrientes en el funcionamiento de la glándula tiroides, particularmente su papel en la modulación de la respuesta inmune, el estrés oxidativo, la producción de autoanticuerpos tiroideos y su potencial impacto en la remisión o progresión de la enfermedad de Graves.

3.2. Evaluar el posible efecto de estos micronutrientes sobre el tratamiento con Metimazol

Dado que el Metimazol es el medicamento más prescrito en el tratamiento de hipertiroidismo, este objetivo busca determinar si esta suplementación con selenio y vitamina D puede interferir mejorando su eficacia, y si se debe considerar implementar estos micronutrientes como una terapia complementaria en el enfoque y abordaje integral para pacientes con la enfermedad de Graves.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

Este trabajo presenta una revisión bibliográfica enfocada en determinar y analizar el rol del selenio y de la vitamina D en la enfermedad de graves, así como la posibilidad de interferir mejorando el tratamiento con metimazol.

La búsqueda de información se hizo a través de PubMed y Google Académico, empleando combinaciones de palabras claves. Los términos utilizados son:

- En inglés: Selenium, Vitamin D, Hyperthyroidism, Graves Disease, Methimazole.
- En español: Selenio, Vitamina D, Hipertiroidismo, Enfermedad de Graves, Metimazol.

Criterios de inclusión:

- Artículos en inglés o español
- Artículos con total acceso al texto completo
- Artículos publicados en los últimos diez años

Criterios de exclusión:

- Artículos en otros idiomas que el inglés o español
- Artículos sin acceso al texto completo
- Artículos no directamente relacionados con el tema de trabajo

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Selenio y su papel en el hipertiroidismo y la enfermedad de Graves

El selenio, elemento no metálico, es un micronutriente esencial para la biosíntesis de selenoproteínas que contienen selenocisteína. En adultos, la tiroide contiene la cantidad más alta de selenio por gramo de tejido. Las selenoproteínas más conocidas, como la glutatión peroxidasa (GPx), la tiorredoxina reductasa (TR) y las yodotironina desyodasas (DIO), están expresadas en la tiroide y están involucradas en el metabolismo hormonal, regulación del estado redox y el mantenimiento de la homeostasis celular.

Algunos estudios clínicos han mostrado que la falta de selenio puede aumentar la prevalencia de padecer diferentes tipos de enfermedades relacionadas con la tiroide^{3aw}.

Las selenoproteínas están involucradas en el metabolismo de las hormonas tiroideas, y esto es porque una vez el yodo entra a las células tiroideas, este está activado por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) bajo la acción de peroxidasa tiroidea (TPO). El yodo activado se une a residuos de tirosina en moléculas de tiroglobulina bajo la acción de TPO para así producir monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT), que posteriormente se acoplan para producir T3 o T4. La activación y desactivación de tiroxina (T4) necesita la participación de moléculas DIO para completarse. Cuando hay suficiente yodo en el cuerpo, la producción de H_2O_2 es la etapa que limita la síntesis de las hormonas tiroideas. Cuando hay falta de yodo, bajo la alta estimulación de TSH, las células tiroideas producen más H_2O_2 , cuya acumulación daña gradualmente las células tiroideas. Las selenoproteínas como GPx y TR pueden eliminar H_2O_2 , proteger la estructura y la función de las membranas celulares, reparar el sitio del daño y lograr estrés antioxidante y efectos protectores locales contra el estrés oxidativo o la inflamación. En la deficiencia de selenio, la actividad de GPx disminuye, la degradación del H_2O_2 se reduce, las células tiroideas son menos resistentes al estrés oxidativo, se produce apoptosis y muerte celular. Por otro lado, la actividad de DIO se reduce en la deficiencia de selenio, la tiroxina no se

activa y afecta a las hormonas tiroideas para realizar sus funciones biológicas (11).

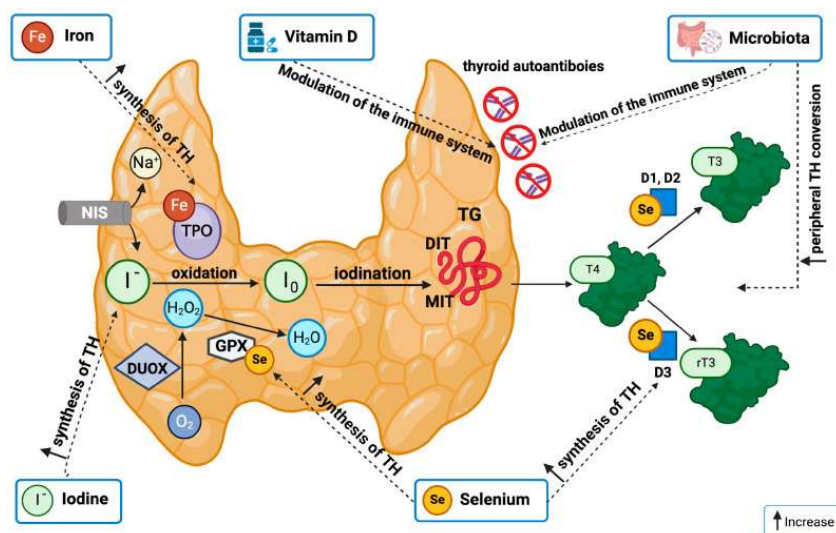


Figura 7. Selenio y producción de hormonas tiroideas (14)

El selenio ha sido recomendado para el tratamiento de enfermedades tiroideas, incluyendo la enfermedad de Graves, la enfermedad orbital de Graves (oftalmopatía de Graves) y la tiroiditis autoinmune crónica (15). En este estado hipermetabólico, el cuerpo libera una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS= Reactive Oxygen Species), lo que puede provocar daño a las células epiteliales tiroideas, activación autoantigena del sistema inmune e inducción del deterioro autoinmune (11). El selenio puede aliviar el daño oxidativo inducido por ROS y la disfunción mitocondrial, así como ejercer efectos antiinflamatorios y antitumorales.

Las selenoproteínas tienen propiedades antioxidantes y enzimáticas, y son altamente expresadas en la glándula tiroidea, afectando así el equilibrio de la actividad redox en las células. Estas selenoproteínas también son esenciales para las células T activadas ya que participan en la regulación de la proliferación de estos linfocitos T en respuesta a la estimulación de sus receptores.

Además, se ha mostrado que la suplementación con selenio promueve la diferenciación de células T CD4+ (linfocitos T helper) en Th1 en lugar de Th2.

En cuanto a la regulación inmunitaria, las selenoproteínas incrementan la citotoxicidad y la actividad de las células NK.

Otros estudios revelan que los niveles séricos del selenio en pacientes con enfermedad de Graves son significativamente más bajos que en individuos sanos y que la suplementación con selenio mejoró la calidad de vida de los pacientes afectados y redujo el riesgo de progresión de la enfermedad (15)

Se han realizado numerosos ensayos clínicos con el objetivo de demostrar y comprobar el efecto de la suplementación con selenio en pacientes afectados con hipertiroidismo en diferentes regiones. Estos estudios clínicos (Tabla 1) han mostrado resultados mayormente positivos:

Por ejemplo, **Bacic Vrca, V.** (2004, 2005) y **Vrca,V.B.** (2012) informan de una mejor regulación de las hormonas tiroideas T4, T3 y TSH alcanzando así una función tiroidea normal más rápidamente que el grupo control.

Este resultado también se refleja en **Calissendorff, J.** (2015) y **Xu,B.** (2019) donde se registran disminuciones de los marcadores inflamatorios y autoinmunes (anti-TPO y anti-TR), junto con mejora hormonal de T3, T4 y TSH.

En el caso de la oftalmopatía de Graves, el estudio **Marcocci,C.** (2011) muestra un progreso significativo en la calidad de vida y una disminución de la afectación ocular.

Sin embargo, estudios clínicos como **Kahaly,G. J.** (2017) y **Leo,M.** (2017) no mostraron una diferencia ni una mejora significativa entre los grupos experimentales y control, esto puede explicarse por el hecho de que estos estudios se han realizado en regiones y zonas con niveles suficientes de selenio, y, por tanto, esto podría haber limitado el efecto y resultado de la suplementación con selenio a corto plazo.

Finalmente, en el estudio **Gallo, D.** (2022) se observaron resultados positivos de esta suplementación, puesto que hubo una gran mejora inmunológica y clínica en el grupo experimental, mostrando también que tener valores óptimos de selenio y vitamina D pueden potenciar la eficacia del tratamiento farmacológico en pacientes afectados.

De estos estudios, podemos decir que la suplementación con selenio, en la mayoría de los casos, resulta beneficiosa y positiva en la regulación de la función tiroidea, especialmente en pacientes con deficiencia de este micronutriente.

First author Year	Country	Characteristics of participants	Interventions dose	Number of participants, n		Follow-up time	Outcome index	Outcome
				Se	control			
Bacic Vrca, V. 2004 (11)	Croatia	newly detected GD	capsule of antioxidants (include 60ug Se)	29	28	2 months	FT4, FT3, TSH, ferritin, transferrin glucose, uric acid and TAS	Experimental group reached normal thyroid function faster
Bacic Vrca, V. 2004 (11)	Croatia	newly detected GD	capsule of antioxidants (include 60ug Se)	29	28	2 months	FT4, FT3, TSH, serum selenium GPx activity	Experimental group reached normal thyroid function faster
Bacic Vrca, V. 2005 (12)	Croatia	newly detected GD	capsule of antioxidants (include 60ug Se)	27	28	2 months	FT4, FT3, TSH, SOD activity, Cu and Zn concentrations in erythrocyte lysate	Experimental group reached normal thyroid function faster
Marcocci, C. 2011 (13)	Holland	mild signs or symptoms of GO of less than 18 months' duration	sodium selenite (100ug twice/day)	54	50	12 months	overall ophthalmic assessment and the GO-QOL score	Selenium treatment is associated with improved quality of life and reduced ocular involvement
Vrca, V. B. 2012 (14)	Croatia	newly detected GD	capsule of antioxidants (include 60ug Se)	27	28	2 months	FT4, FT3, TSH, triglyceride, LDL- and HDL-cholesterol	Experimental group reached normal thyroid function faster
Calissendorff, J. 2015 (15)	Sweden	newly diagnosed and untreated GD (aged 18–55)	Se yeast(200ug/day)	19	19	36weeks	FT4, FT3, TSH, TRAb, TPOAb and self-rated symptoms	Selenium supplementation promotes biochemical recovery
Kahaly, G. J. 2017 (16)	Germany	untreated GD patients	sodium selenite (300ug/day)	35	35	36weeks	the response rate at week 24 and the remission/recurrence rate at week 36	Selenium supplementation did not affect the response or recurrence rate of GD
Leo, M. 2017 (17)	Italy	newly diagnosed hyperthyroid GD	L-selenomethionine (166ug/day)	15	15	90days	control of hyperthyroidism, clinical and biochemical manifestations of it	No auxiliary role of selenium in GD was shown
Xu, B. 2019 (18)	China	newly diagnosed hyperthyroid GD	selenium tablets (150ug twice/day)	44	50	6months	FT4, FT3, TSH, TRAb, TPOAb, TGAb	Combined use of selenium improves thyroid viability in patients
Almanza-Monterrubio, M. 2021 (19)	Mexico	mild and active GO by CAS > 3(≥18years old)	selenium tablets (100ug twice/day)	15	15	6months	visual acuity in LogMAR scale, palpebral aperture (mm), proptosis measured with Hertel exophthalmometer and CAS	Oral Selenium Improves Disease Activity in Patients with mild GO
Gallo, D. 2022 (20)	Italy	newly diagnosed GD with serum Se <120 mcg/l and plasma VitD <30 ng/ml	selenomethionine 83 mcg + selenium yeast 17 mcg(180 days stop)	21	21	270days	FT4 levels mean decrease from baseline to 180 days.biochemical marker, clinical parameters and QoL scores at 45, 180 and 270 days.	Achieving optimal Se and VitD levels can improve the early efficacy of MMI treatment

Tabla 1. Características de los estudios descritos (11)

En cuanto a la oftalmopatía de Graves, estudios actuales sugieren que los fibroblastos se distribuyen en el tejido conectivo globular posterior y el miofilamento ocular. Estos fibroblastos son células dianas y efectoras de la respuesta autoinmune de la oftalmopatía de Graves. En un estudio de **Rotondo Dottore, G.** se mencionó que el H_2O_2 tiene un efecto dual sobre la proliferación celular de fibroblastos: a **bajas** concentraciones induce la proliferación y liberación de citocinas, mientras que a **altas** concentraciones resulta citotóxico disminuyendo la viabilidad celular.

Realizando tratamientos adicionales con selenocisteína (SeMCys) en el tejido adiposo/ conectivo de la región orbital, **Rotondo Dottore, G.** y su equipo encontraron que la selenocisteína podía reducir el efecto tóxico del peróxido de hidrógeno mediante la disminución de la necrosis celular y apoptosis.

Otro estudio realizado por **Kim, B. Y.** confirma los efectos beneficiosos del selenio en los fibroblastos orbitarios mediante el cultivo primario con selenito de muestras orbitarias de pacientes con oftalmopatía de Graves y de sujetos sanos. Estos resultados indican que el selenio también tiene un doble efecto en fibroblastos orbitales:

- En condiciones de estrés oxidativo sin citotoxicidad, el selenio puede inhibir la liberación de factores proinflamatorios y ácido hialurónico.
- En condiciones de estrés oxidativo citotóxico, el selenio puede prevenir daño celular y liberación o exposición de autoantígenos, así como la reducción de los efectos tóxicos de los radicales reactivos de oxígeno.

Además de mejorar la capacidad antioxidante del organismo, estos estudios concluyeron que el selenio afecta directamente el sistema nervioso simpático de los músculos operculares y reduce la inflamación en los músculos de los párpados. (11)

Un metaanálisis de **Zheng H. et al.** (2018) de 10 ensayos aleatorizados controlados con placebo con 796 pacientes mostró la eficacia a corto plazo (3 meses) de la suplementación con selenio en los niveles hormonales de T4 y T3 en pacientes con enfermedad de Graves. A los 3 y 6 meses, los niveles de TSH

eran más altos en el grupo de suplementación con selenio que en el grupo control. Los niveles de TRAb (anticuerpos contra el receptor de tirotropina) disminuyeron y la función tiroidea mejoró con mayor frecuencia después de 6 meses.

En pacientes con oftalmopatía de Graves moderada, se mostró clara evidencia del beneficio del efecto antioxidante del selenio a través de un amplio ensayo clínico aleatorizado realizado por el Grupo Europeo de Oftalmopatía de Graves (EUGOGO). Según las directrices de EUGOGO, a los pacientes con oftalmopatía moderada se les puede ofrecer un tratamiento con selenio de 6 meses de duración. Su uso reduce significativamente el daño ocular y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con oftalmopatía moderada.

Aunque no se midieron los niveles séricos de selenio en el estudio EUGOGO, el selenio puede causar toxicidad si se administra en dosis muy altas. Una dosis de 200 µg al día en pacientes con deficiencia de selenio, o 166 µg al día en pacientes con suficiente selenio se consideran seguras.

En pacientes con oftalmopatía leve, la suplementación con selenio se asocia con una reducción de la actividad de la enfermedad, así como con una mejor calidad de vida.

Los resultados de un metaanálisis realizado por **Bednarczuk T. et al**, (2020) que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados prospectivos, sugieren que la suplementación con selenio puede mejorar la recuperación eutiroidea en el hipertiroidismo y la oftalmopatía de Graves (16).

A partir de los estudios clínicos revisados, podemos confirmar que, en pacientes con hipertiroidismo autoinmune y oftalmopatía de Graves, la suplementación con selenio, sobre todo en personas deficientes, resulta muy beneficiosa.

Se ha demostrado que el selenio juega un rol muy importante en la modulación de la respuesta inmune al regular la proliferación y diferenciación de los linfocitos T e incrementando también la citotoxicidad y actividad de las células NK.

Además, este micronutriente protege la glándula tiroides frente a un exceso de peróxido de hidrógeno producido por una estimulación continua,

disminuyendo el daño celular, bajando la inflamación autoinmune, y reduciendo el estrés oxidativo en células epiteliales y en fibroblastos oculares, lo que puede contribuir a una mejoría en la calidad de vida, una mayor estabilidad de la enfermedad y un incremento en el bienestar general del paciente.

5.2. Deficiencia de la vitamina D y su impacto en la autoinmunidad tiroidea

La vitamina D es una molécula esteroide, producida principalmente en la piel, que regula la expresión de un gran número de genes. El receptor de vitamina D (VDR) se encuentra en la mayoría de los tejidos y células del organismo. La función principal de la vitamina D es regular el metabolismo óseo y la homeostasis del calcio y el fósforo. Evidencias recientes sugieren que la deficiencia de vitamina D, común en todo el mundo, también podría tener efectos no esqueléticos, incluyendo un papel importante en enfermedades autoinmunes, cánceres, síndromes metabólicos, enfermedades cardiovasculares...

Niveles bajos de vitamina D se han asociado con enfermedades tiroideas autoinmunes (AITD), como la enfermedad de Graves (17).

Las vitaminas D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol) son dos formas de la vitamina D que se encuentran en el organismo: sus fórmulas químicas brutas difieren en un único átomo de carbono (Figura 8). Tienen orígenes diferentes: la D2 proviene de un aporte alimentario esencialmente vegetal mientras que la D3, además de tener un origen alimentario animal, es también sintetizada cuando la piel está expuesta a los rayos del sol (18).

La 25(OH)D (caldiol) es la principal forma circulante y almacenada de vitamina D, y sus niveles séricos se consideran el mejor indicador para medir el estado general de vitamina D en todo el organismo (17).

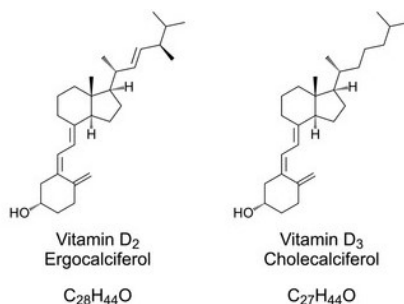


Figura 8. Vitamina D2 y D3 (19)

La vitamina D puede influenciar el desarrollo de la enfermedad de Graves regulando los linfocitos T y B. Si nos centramos en células inmunitarias específicas, descubrimos que la vitamina D está estrechamente relacionada con la inmunidad de las células Th1 y B. La vitamina D puede disminuir el nivel de citocinas inflamatorias Th1 al inhibir IFN- γ , IL-2 e IL-12, regulando así negativamente las células Th1. Además, en el sistema inmunitario, la vitamina D puede regular la función de las células B al reducir la producción de TRAb mediante la inhibición de la proliferación y diferenciación de células B en células plasmáticas, suprimiendo la secreción de inmunoglobulinas (IgG e IgM), obstaculizando la generación de células B de memoria e induciendo la apoptosis en las células B. Por lo tanto, la vitamina D puede atenuar la enfermedad de Graves al regular negativamente los linfocitos Th1 y B (20)

Dos grupos (**Phenekos et al.** y **Nettore et al.**) han demostrado que la vitamina D inhibe la patogénesis de la enfermedad de Graves mediante los siguientes mecanismos inmunomoduladores:

1. La vitamina D inhibe la diferenciación y maduración de las células dendríticas, reduce la secreción de citocinas proinflamatorias y bloquea hipertiroidismo causado por respuestas autoinmunes.
2. La vitamina D puede actuar directamente sobre células Th1 y Th2, e inhibe la aparición de respuestas autoinmunes inhibiendo las células Th1, y regulando la actividad de células Th2 y niveles de citocinas secretadas.
3. La vitamina D inhibe la proliferación de células B, la diferenciación de células plasmáticas, la secreción de inmunoglobulinas y la producción de células B de memoria.

Un estudio de casos y controles (**Ma J. et al.**) observó que cada aumento de 5 nmol/L en los niveles séricos de 25(OH)D reducía el riesgo de padecer la enfermedad de Graves 1,55 veces. **Zhang et al.** han demostrado que cuanto menor es el nivel de vitamina D mayor es el nivel sérico de anticuerpos contra el receptor de tirotropina (TRAb) en pacientes con Graves. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia en vitamina D podría ser uno de los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de la enfermedad de Graves.

Ahn et al. examinaron a pacientes diagnosticados con la enfermedad de Graves tras estar un año en suspensión de tratamiento con fármacos antitiroideos. Este estudio ha demostrado que bajos niveles de 25(OH)D están altamente correlacionados con la incidencia de recurrencia de la enfermedad de Graves, y que la 25(OH)D sérica podría ser un factor de riesgo independiente para predecir la recurrencia esta enfermedad tras la interrupción del tratamiento con antitiroideos.

Las estadísticas epidemiológicas y los estudios clínicos actuales respaldan una asociación entre la vitamina D y enfermedades tiroideas autoinmunes (AITD), donde la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de AITD (21)

También, otros estudios realizados por **Mazokopakis et al.** informaron una correlación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y la producción de anticuerpos anti-TPO en pacientes con hipertiroidismo y función tiroidea normal.

La vitamina D afecta la respuesta inmune modulando la producción de citocinas, inhibiendo la presentación antigénica y promoviendo la tolerancia inmunológica. La vitamina D tiene un rol prominente en la regulación del sistema inmune, así como en enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves.

De los estudios que reforzaron la relación entre los niveles de vitamina D y la enfermedad de Graves, podemos encontrar **Yasuda et al.** que demostraron que la deficiencia de vitamina D era mucho más común en pacientes con Graves que en los controles. Además, se encontró una correlación significativa entre niveles de vitamina D y el volumen tiroideo.

Los niveles bajos de vitamina D se han asociado con una menor probabilidad de remisión y una mayor tasa de recaída durante el tratamiento con medicamentos antitiroideos (22).

A partir de los estudios revisados, podemos afirmar la existencia de una relación entre la deficiencia de vitamina D y la enfermedad de graves.

Al suplementar un paciente con deficiencia y corregir sus niveles de vitamina D, hemos observado una mejoría en la enfermedad ya que esta vitamina tiene efectos positivos sobre el sistema inmune.

La vitamina D ejerce un efecto inmunomodulador mediante la regulación de los linfocitos B, e inhibe su proliferación, diferenciación y generación de células memoria, disminuyendo así la producción de inmunoglobulinas, autoanticuerpos (TRAb y anti-TPO) y evitando una reactivación autoinmune.

Esta vitamina regula también los linfocitos T mediante una disminución del nivel de células Th1 para así reducir la inflamación autoinmune. Además, la vitamina D inhibe la maduración y diferenciación de las células dendríticas, reduce la secreción de citocinas proinflamatorias y bloquea el hipertiroidismo causado por respuestas autoinmunes.

5.3. Efectos del selenio y la vitamina D sobre el Metimazol

El Metimazol, metabolito activo del carbimazol, es un fármaco antitiroideo que actúa inhibiendo la oxidación y la organificación del yodo tiroideo y, por tanto, inhibe la síntesis de hormonas tiroideas; también tiene un efecto beneficioso sobre las anomalías inmunitarias presentes en el hipertiroidismo de la enfermedad de Graves (23).

Se han observado niveles séricos reducidos de selenio y vitamina D en pacientes afectados con enfermedad de Graves. A partir de los estudios anteriores hemos podido confirmar que una suplementación de estos micronutrientes tiene un efecto beneficioso en la modulación y regulación de la enfermedad en pacientes deficientes.

Varios estudios clínicos sugieren que el uso de la suplementación con selenio y vitamina D como tratamiento complementario para corregir las deficiencias junto con el Metimazol, han demostrado un efecto beneficioso y un mejor manejo y mayor remisión de la enfermedad.

En el estudio de **Sheriba et al.** se hizo una evaluación sobre la relación entre la enfermedad de Graves y la deficiencia en vitamina D y se ha confirmado que existe una fuerte correlación entre el volumen tiroideo, grado de exoftalmos y niveles de vitamina D.

Se informó que la administración de 200.000 UI de vitamina D junto con Metimazol durante 3 meses a pacientes con enfermedad de Graves tuvo efectos positivos en la reducción del volumen tiroideo y el grado de exoftalmos.

En el estudio de **L.N. Guerra et al.** mostró que la suplementación con selenio (15 µg al día) tiene un mejor efecto en el control bioquímico y clínico en pacientes con hipertiroidismo que el uso exclusivo de Metimazol (15).

En el grupo de investigación de **XU et al.** hicieron un estudio con dos grupos de pacientes, el primero tratado con Metimazol exclusivamente y el segundo con una combinación de selenio y Metimazol.

La combinación Metimazol + selenio mostró buenos resultados en el tratamiento del hipertiroidismo, ya que sus mecanismos de acción son muy similares. Ambos pueden inhibir la actividad de la peroxidasa tiroidea e impedir que los iones de yodo se oxiden a yodo activo y por lo tanto impedir la reacción de yodación y también de condensación de la tirosina resultando en la inhibición la síntesis de T3 y T4.

Tras 6 meses de tratamiento, los resultados mostraron que los niveles de T3 y T4 en el grupo Metimazol + selenio fueron significativamente inferiores a los del grupo Metimazol, y el nivel de TSH fue mayor en el grupo Metimazol + selenio que en el grupo tratado con solo Metimazol, lo que indica que el efecto de la terapia combinada sobre el hipertiroidismo es más pronunciado que el de Metimazol en monoterapia.

Por lo tanto, estos resultados demuestran que el Metimazol combinado con selenio puede reducir el nivel tiroideo de los pacientes y mejorar su actividad tiroidea (24).

El estudio **Gallo et al.** trata un ensayo de intervención controlado, aleatorizado y simple ciego, donde los pacientes fueron divididos en dos grupos, el grupo 1 fue tratado con Metimazol en monoterapia y el grupo 2 tratado con Metimazol combinado con selenio y vitamina D. La dosis diaria inicial de Metimazol osciló entre 15 y 30 mg. Después de 30 días, se evaluó la función tiroidea para ajustar la dosis del Metimazol. Los pacientes del grupo 2,

comparados con el grupo 1, presentaron una forma más grave de la enfermedad y peores puntuaciones de calidad de vida al inicio.

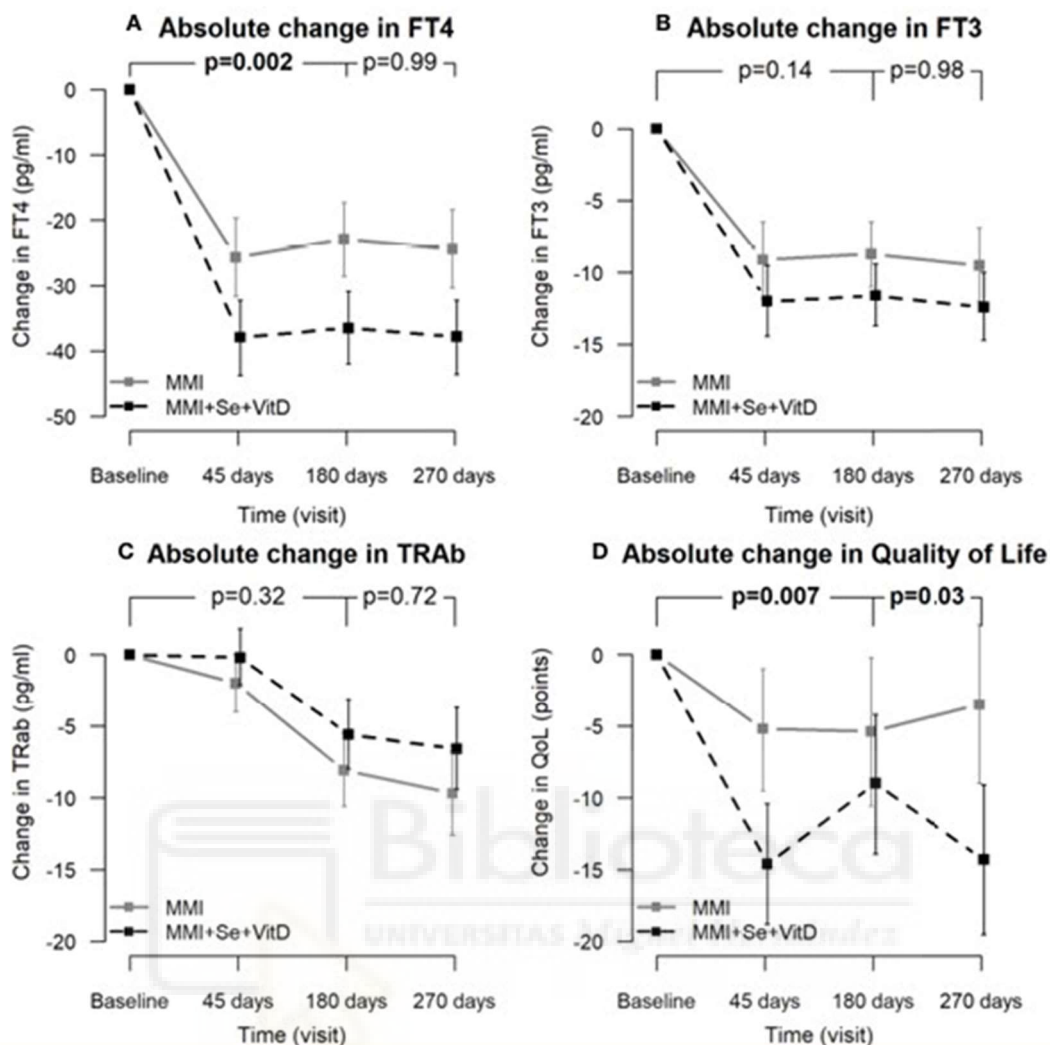


Figura 9. Cambios temporales en los niveles de T4 (A), T3 (B), TRAb (C) y calidad de vida (D) entre los dos grupos.

El principal resultado de este estudio fue que la suplementación con selenio y vitamina D en pacientes afectados con Graves favorece un control significativamente mejor del hipertiroidismo tanto en evaluaciones a corto plazo (45 días) como a largo plazo (180 y 270 días).

A partir de los gráficos de la Figura 9, se observó una disminución más rápida de los niveles de T4 en el grupo 2, lo que permitió una mayor reducción de la dosis de Metimazol después de 30 días de tratamiento en comparación con el grupo 1 de monoterapia con el fármaco.

Los dos grupos de estudio informaron de una disminución similar en niveles de anticuerpos contra el receptor de tirotrópina (TRAb). Dado que la

disminución de T4 en el grupo 2 fue mayor, se predijo una tendencia similar en los niveles de TRAb. Sin embargo, este grupo presentaba una afección más grave, por lo que, alcanzar niveles medios de TRAb similares a los del grupo con Metimazol podría demostrar el impacto favorable de la suplementación.

El tratamiento combinado podría tener un efecto más fuerte sobre la inmunidad celular e innata que sobre la inmunidad humoral. Esta hipótesis está apoyada por los efectos de la vitamina D y selenio sobre la proliferación, diferenciación y reclutamiento de células dendríticas, células T helper y T reguladoras.

También se observó un impacto significativamente mayor y positivo en la calidad de vida, ya que, según los resultados del cuestionario ThyPRO (cuestionario utilizado para medir la calidad de vida en pacientes con hipertiroidismo) se logró una mejora más pronunciada tanto en la puntuación compuesta como en las subescalas sociales y cognitivas en el grupo 2 suplementado (25).

También, se investigó si este tratamiento combinado tenía efectos inmunomoduladores que pudieran haber contribuido a una mayor mejora de la función tiroidea. Los pacientes que padecen la enfermedad (GD) presentaron frecuencias significativamente mayores de células NK totales y CD56^{bright} que los controles sanos (HC) (Figura 10). Se espera que las células NK, y en particular el subconjunto CD56^{bright}, participen en la autoinmunidad debido a su capacidad para distinguir entre células transformadas/estresadas y células sanas.

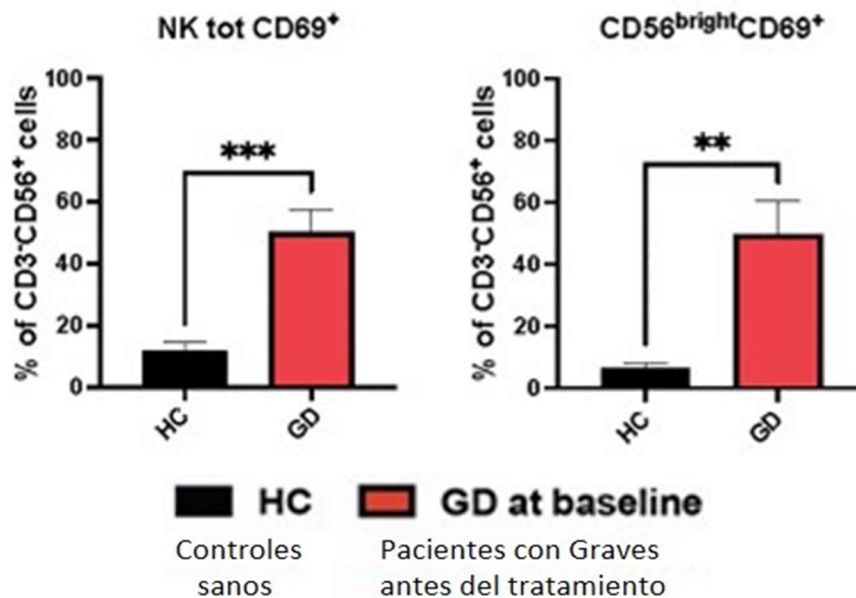


Figura 10. Porcentaje de células NK totales y CD56^{bright} entre dos grupos

	MMI		MMI+ViD+Se		p*	p**
	mean	Δ (CI 95%)	mean	Δ (CI 95%)		
Total NK, %						
baseline	11	-	17.2	-		0.10
180 days	7.4	-3.6 (-9; 1.8)	6.9	-10.3 (-15.8; -4.8)	0.09	0.69
CD56 ^{bright} NK, %						
baseline	13.4	-	16.4	-		0.37
180 days	12.5	-0.9 (-4.4; 2.6)	9.9	-6.5 (-10.1; -3)	0.03	0.31
CD56 ^{dim} NK, %						
baseline	82.1	-	80.5	-		0.70
180 days	85.3	3.2 (-1; 7.4)	87.4	6.9 (2.6; 11.1)	0.23	0.44
Treg, %						
baseline	7.7	-	7.3	-		0.55
180 days	7	-0.7 (-1.5; 0.1)	8.3	1.1 (0.4; 1.7)	0.002	0.09

Tabla 2. Cambios temporales en los porcentajes de células NK y células Treg

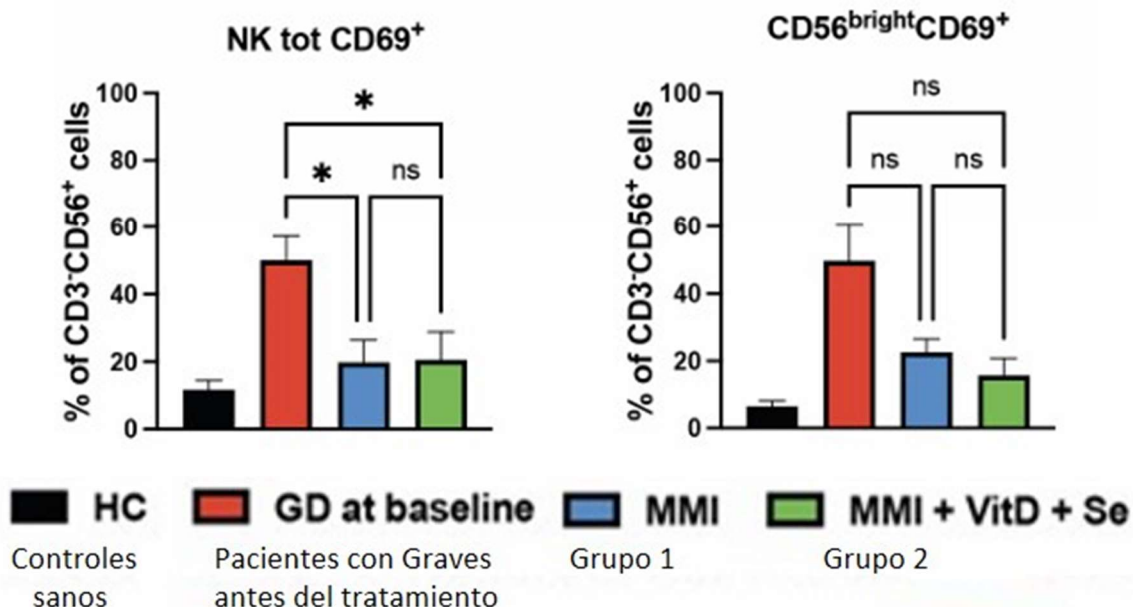


Figura 11. Cambios temporales en los porcentajes de CD56^{bright}CD69⁺

Durante el tratamiento, el porcentaje de células NK, y especialmente las células NK CD56^{bright} CD69⁺, disminuyó en ambos grupos de tratamiento (Tabla 2, Figura 11), pero de forma más consistente en el grupo 2 de intervención, que mostró una recuperación significativamente mayor y más rápida del hipertiroidismo. Es probable que el porcentaje de células NK siguiera la evolución de la enfermedad con un papel protector. El efecto antiinflamatorio y protector de la suplementación con micronutrientes sobre el microambiente tiroideo podría haber contribuido a la mayor reducción de células NK activadas y desreguladas en el grupo 2 suplementado. El porcentaje de células Treg aumentó a lo largo de la terapia exclusivamente en el grupo de intervención, lo que probablemente facilitó la remisión clínica de la enfermedad de Graves (26).

Por lo tanto, los resultados de este estudio en pacientes con Graves, con niveles séricos bajos de selenio y deficiencia de vitamina D, sugieren que la suplementación con estos micronutrientes facilita la restauración del eutiroidismo, potencia la mejora de la calidad de vida (25) y puede contribuir a la restauración de la homeostasis inmunitaria durante el tratamiento con Metimazol (26).

6. CONCLUSION

En primer lugar, los resultados de estos estudios revisados en este trabajo, en cuanto al selenio, demostraron que este efecto beneficioso del selenio no es universal, sino que se observa principalmente en pacientes con deficiencia y con niveles bajos de selenio, ya que esta suplementación contribuye a mejorar la regulación de la función tiroidea, reducir la inflamación autoinmune, influir de forma beneficiosa en la calidad de vida, disminuir y atenuar la progresión de la enfermedad y aliviar el malestar e hinchazón producida por la oftalmopatía.

En segundo lugar, a partir de otros estudios clínicos, hemos podido confirmar la presencia de una relación importante entre la deficiencia de la vitamina D y la afectación por la enfermedad de Graves. La vitamina D actúa regulando el metabolismo, la inmunidad innata y la adaptativa, además de ser un modulador clave del sistema inmunitario.

Entre sus principales acciones, esta vitamina contribuye a impedir las respuestas autoinmunes mediante la regulación de las funciones de células T y la modulación de la actividad de las células dendríticas reduciendo así la secreción de citocinas proinflamatorias, además de su rol en la regulación de la función de células B, controlando y reduciendo así la producción de inmunoglobulinas y autoanticuerpos, así como evitar la reactivación autoinmune.

Finalmente, basándonos en los estudios clínicos explorados en combinación con las evidencias citadas anteriormente, podemos confirmar la importancia de una suplementación con selenio y vitamina D, en pacientes deficientes, como terapia complementaria junto con el Metimazol. Este tratamiento combinado demostró beneficios superiores a la monoterapia farmacológica con Metimazol.

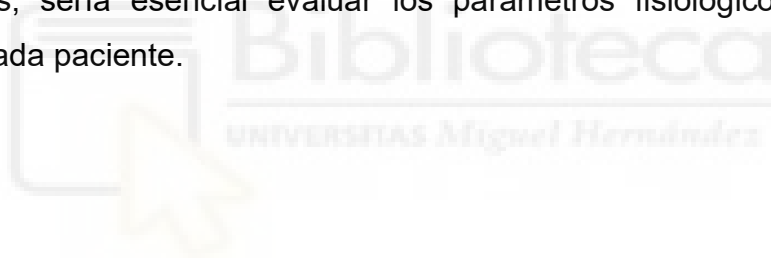
Esto se debe a la actividad antitiroidea similar entre el selenio, la vitamina D y el Metimazol, ya que el conjunto presenta efectos sobre la inmunidad innata donde se observó una gran disminución del porcentaje de células NK totales y

CD56^{bright} aumentando así el equilibrio celular y una mayor recuperación de hipertiroidismo.

También se vio afectada la inmunidad celular adaptativa mediante la modulación de linfocitos T dónde se notó un aumento de células Treg proporcionando una mayor regulación celular e inmunitaria, además de la disminución de los niveles de los autoanticuerpos TRAb y la inhibición de la actividad de la peroxidasa tiroidea inhibiendo así un exceso de síntesis de las hormonas tiroideas T3 y T4.

Por lo tanto, podemos concluir que la suplementación con selenio y vitamina D juega un papel muy importante en el manejo de la enfermedad de Graves, por lo que se puede usar como una medida adicional para potenciar el tratamiento y formar parte de la estrategia terapéutica complementaria dentro del enfoque individualizado del paciente afectado.

No obstante, esta suplementación no debe ser utilizada de forma generalizada, ya que, al no tener resultados consistentes en todos los grupos de pacientes, sería esencial evaluar los parámetros fisiológicos y clínicos previos de cada paciente.



7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Enfermedad de Graves [Internet]. Mayoclinic.org. [citado el 1 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/graves-disease/symptoms-causes/syc-20356240>
- (2) Hipertiroidismo (tiroides hiperactiva) [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [citado el 3 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-endocrinas/hipertiroidismo>
- (3) Wikipedia contributors. Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Eje_hipotal%C3%A1mico-hipofisario-tiroideo&oldid=159545322
- (4) Miguel DLG, Gómez MB, de Segura DRG. Esquema del hipotiroidismo [Internet]. Reproducción Asistida ORG. [citado el 3 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/hipotiroidismo-embarazo/esquema-hipotalamo-hipofisis-tiroides-hipotiroidismo/>
- (5) Boucai L. Hipertiroidismo [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Manuales MSD; 2024 [citado el 3 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-tiroideos/hipertiroidismo>
- (6) Enfermedad de Graves [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 3 de julio de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000358.htm>

- (7) Fernández-Hermida RV, Piñar S, Muruzábal N. Manifestaciones clínicas de la oftalmopatía tiroidea. Anales Del Sistema Sanitario De Navarra [Internet]. 2008 [citado el 3 de julio de 2025];31:45–56. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600005
- (8) Graves' ophthalmopathy [Internet]. Alberta.ca. [citado el 3 de julio de 2025]. Disponible en:
<https://myhealth.alberta.ca/Health/pages/conditions.aspx?hwid=zm2732>
- (9) Graves' Ophthalmopathy [Internet] Aboutcancer.com. [citado el 6 de agosto de 2025]. Disponible en:
<https://www.aboutcancer.com/graves.htm>
- (10) Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Iglesias-López RA, Mories Álvarez MT. Tratamiento médico del hipertiroidismo. Rev ORL [Internet]. 2019 [citado el 3 de julio de 2025];11(3):8. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000300005
- (11) Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. [Internet]. 2023;14:1133000. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37033262/>
- (12) Las selenoproteínas [Internet]. Crg.eu. [citado el 4 de julio de 2025]. Disponible en:
<https://bioinformaticaupf.crg.eu/2011/projectes11/Ey/introduccion.html>
- (13) Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2017;18(9). Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895880/>
- (14) Tapia M. Hablemos sobre el hipotiroidismo, una condición frecuente y que es mucho más que “un metabolismo lento” [Internet].

2024 [citado el 4 de agosto de 2025]. Disponible en:

<https://es.linkedin.com/pulse/hablemos-sobre-el-hipotiroidismo-una-condici%C3%B3n-frecuente-tapia--sw8xc>

- (15) Yuan S, Wen Q, Li M. Efficacy of selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism during methimazole treatment. [Internet]. 2024;14(9):e081302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39317500/>
- (16) Kravchenko V, Zakharchenko T. Thyroid hormones and minerals in immunocorrection of disorders in autoimmune thyroid diseases. [Internet]. 2023;14:1225494. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37711890/>
- (17) Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2017;18(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895880/>
- (18) ¿Cuáles son las diferencias entre la vitamina D2 y la vitamina D3? [Internet]. Supersmart.com. SuperSmart; 2020 [citado el 6 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.supersmart.com/es/blog/fortalecimiento-organismo/cuales-son-las-diferencias-entre-vitamina-d2-vitamina-d3-s204>
- (19) Vitamina D2 y vitamina D3, estructura: vector de stock (libre de regalías) 1891270564 [Internet]. Shutterstock. [citado el 29 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.shutterstock.com/es/image-vector/vitamin-d2-d3-chemical-structure-skeletal-1891270564?dd_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
- (20) Pang B, Li L, Liu X, Cao Z, Pang T, Wang Q, et al. Association between serum vitamin D level and Graves' disease: a systematic review and meta-analysis. Nutr J [Internet]. 2024;23(1):60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849834/>

- (21) Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory function of vitamin D and its role in autoimmune thyroid disease. [Internet]. 2021;12:574967. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7933459/>
- (22) Taşkent Sezgin B, Kizilgöl M, Özçelik Ö, Demirci T, Bostan H, Gül Ü, et al. Effects of vitamin D replacement combined with Graves' disease therapy: a retrospective cohort study. [Internet]. 2025;55(1):87–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40104316/>
- (23) Casallo Blanco S, Valero MA, Marcos Sánchez F, de Matías Salces L, Blanco González JJ, Martín Barranco MJ. Hepatitis aguda tóxica por metimazol y propiltiouracilo. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 [citado el 11 de agosto de 2025];30(5):268–70. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-hepatitis-aguda-toxica-por-metimazol-13101979>
- (24) Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with Graves' disease. Turk J Med Sci [Internet]. 2019;49(3):715–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31023005/>
- (25) Gallo D, Mortara L, Veronesi G, Cattaneo SA, Genoni A, Gallazzi M, et al. Add-on effect of selenium and vitamin D combined supplementation in early control of Graves' disease hyperthyroidism during methimazole treatment. [Internet]. 2022;13:886451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35784564/>
- (26) Gallo D, Bruno A, Gallazzi M, Cattaneo SAM, Veronesi G, Genoni A, et al. Immunomodulatory role of vitamin D and selenium supplementation in newly diagnosed Graves' disease patients during methimazole treatment. [Internet]. 2023;14:1145811. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37124743/>