

Recientes avances en la comprensión del eje intestino-sistema endocrino

Recent Advances in the Understanding of the gut–endocrine Axis

Vicente Manuel MARTÍNEZ CÁRDENAS¹, Vivian R. MENA MIRANDA²

¹ Children's Medical Center, Lake City, Florida, USA.

² Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana, La Habana, Cuba.

Recibido: 21/agosto/2025. Aceptado: 22/octubre/2025.

RESUMEN

Introducción: La microbiota intestinal ha emergido como un actor clave en la regulación endocrina sistémica. Su interacción con el sistema endocrino da lugar al llamado eje intestino-endocrino, que influye en la homeostasis metabólica, la función tiroidea, la secreción de insulina y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Objetivo: Explorar los avances recientes en el entendimiento del eje intestino-sistema endocrino y sus implicaciones clínicas.

Método: Revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2019 y 2025 en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Se analizaron artículos originales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos sobre microbiota y regulación endocrina.

Resultados: Se identificaron mecanismos clave de comunicación entre la microbiota y el sistema endocrino, incluyendo metabolitos como ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), derivados del triptófano y endotoxinas que modulan la secreción hormonal. Se observó influencia de la microbiota en la resistencia a la insulina, disfunción tiroidea, obesidad y eje HHA. El ensayo **REIMAGINE**, presentado en ENDO 2025 y publicado por Medscape, reportó una prevalencia de sobrecrecimiento

bacteriano intestinal significativamente mayor en pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina frente a controles (**33% vs. 15%**), con patrones microbianos específicos incluso en ausencia de SIBO.

Conclusiones: El eje intestino-endocrino representa una nueva dimensión en la fisiopatología de trastornos metabólicos y endocrinos, abriendo puertas a intervenciones terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota.

PALABRAS CLAVE

Interacciones microbiota-hormonas, comunicación microbiota-endocrino, metabolismo energético, eje HHA, endocrinología trasnacional.

ABSTRACT

Introduction: The gut microbiota has emerged as a key regulator of endocrine homeostasis. Its interaction with the endocrine system defines the gut–endocrine axis, influencing metabolism, thyroid function, insulin secretion, and HPA axis regulation.

Objective: To explore recent advances in understanding the gut–endocrine axis and its clinical implications.

Methods: Narrative review of scientific literature from 2019 to 2025 in databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. Included original articles, systematic reviews, and clinical trials addressing microbiota and endocrine regulation.

Results: Key communication mechanisms between microbiota and endocrine organs were identified, including SCFAs,

Correspondencia:
Vicente Manuel Martínez Cárdenas
vicente7757@yahoo.com

tryptophan metabolites, and endotoxins modulating hormonal secretion. Evidence shows microbiota influences insulin resistance, thyroid dysfunction, obesity, and HPA axis.

Conclusions: The gut–endocrine axis represents a novel dimension in the pathophysiology of metabolic and endocrine disorders, offering new therapeutic targets based on microbiota modulation.

KEYWORDS

Microbiota–hormone interactions, microbiota–endocrine communication, energy metabolism, HPA axis, translational endocrinology.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal se ha consolidado como un componente esencial en la regulación de múltiples sistemas fisiológicos, más allá del aparato digestivo. Entre ellos, el sistema endocrino ha mostrado ser particularmente sensible a los productos derivados de la fermentación microbiana, lo que ha llevado al concepto emergente del **eje intestino-sistema endocrino**. Este eje abarca una red de señales bioquímicas entre la microbiota, las células enteroendocrinas y órganos endocrinos como el páncreas, la tiroides, las glándulas suprarrenales y el tejido adiposo. Los avances en metagenómica, transcriptómica y metabolómica han permitido identificar vías de comunicación con implicaciones en enfermedades como la diabetes tipo 2, el hipotiroidismo, la obesidad y el síndrome metabólico¹⁻⁴.

En este contexto, el eje endocrino intestinal constituye una pieza clave de dicha interacción, al representar la conexión entre el tracto gastrointestinal y el sistema endocrino mediante la liberación de hormonas que regulan funciones como la digestión, el metabolismo y el apetito^{5,6}. Las células enteroendocrinas, dispersas a lo largo del epitelio intestinal, detectan estímulos como la ingesta de alimentos o la presencia de nutrientes y, en respuesta, secretan hormonas que actúan localmente o a distancia⁵⁻⁷⁻¹⁴. Entre las principales hormonas intestinales se encuentran la grelina (que estimula el apetito), el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el péptido YY (PYY), ambos supresores del apetito, así como la colecistoquinina (CCK), involucrada en la regulación de la digestión y la saciedad^{6,9}. Estas hormonas pueden alcanzar órganos distantes a través del torrente sanguíneo (vías endocrinas), incluyendo el cerebro, o activar señales nerviosas a través del nervio vago y otras vías neuronales, estableciendo así una comunicación bidireccional que integra el eje intestino-cerebro^{7,8}.

Este sistema interconectado refuerza la importancia de la microbiota como reguladora endocrina e ilustra cómo su alteración puede contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos, digestivos y neuroendocrinos^{6-9,15-18}.

Esta interacción involucra mecanismos inmunológicos, neuroendocrinos y metabólicos que influyen sobre la homeostasis hormonal, la respuesta al estrés, el metabolismo energético y la función inmunitaria. Sin embargo, persisten vacíos en la integración sistemática de estos hallazgos y en la evaluación crítica de su aplicabilidad clínica.

El objetivo de este artículo es revisar y sintetizar los avances más recientes en la comprensión del eje intestino-sistema endocrino, destacando sus mecanismos fisiopatológicos, su relevancia en diferentes patologías y su potencial como diana terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura científica con el objetivo de sintetizar el conocimiento actual sobre el eje endocrino intestinal, el papel de las células enteroendocrinas, la secreción de hormonas intestinales (grelina, GLP-1, PYY, CCK) y su interacción con la microbiota intestinal y el sistema nervioso central.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos **PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar**, abarcando publicaciones entre **enero de 2013 y julio de 2025**. Se emplearon términos MeSH y palabras clave combinadas con operadores booleanos, incluyendo: "*enteroendocrine cells*", "*gut hormones*", "*gut-brain axis*", "*intestinal microbiota*", "*SCFA*", "*GLP-1*", "*PYY*", "*vagus nerve*" y "*microbiota-gut-endocrine signaling*".

Se identificaron inicialmente **112 artículos**. Tras aplicar los criterios de selección, se incluyeron finalmente **27 artículos** en la revisión.

Los **criterios de inclusión** contemplaron artículos originales, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y metaanálisis, siempre que se tratara de estudios realizados en humanos o en modelos animales con relevancia fisiológica. Se aceptaron publicaciones en inglés o en español, con acceso a texto completo, aparecidas entre 2013 y 2025, que abordaran de manera directa la fisiología, los mecanismos moleculares o las implicaciones clínicas del eje endocrino intestinal y su interacción con la microbiota.

Por su parte, los **criterios de exclusión** comprendieron artículos duplicados, publicaciones anteriores a 2013, estudios de opinión sin evidencia experimental, trabajos centrados exclusivamente en patologías no relacionadas con la interacción microbiota–intestino–sistema endocrino, así como artículos no revisados por pares o con deficiencias metodológicas relevantes.

Los estudios seleccionados fueron analizados y organizados temáticamente, integrando los hallazgos más relevantes en los apartados de introducción, desarrollo y discusión del presente manuscrito.

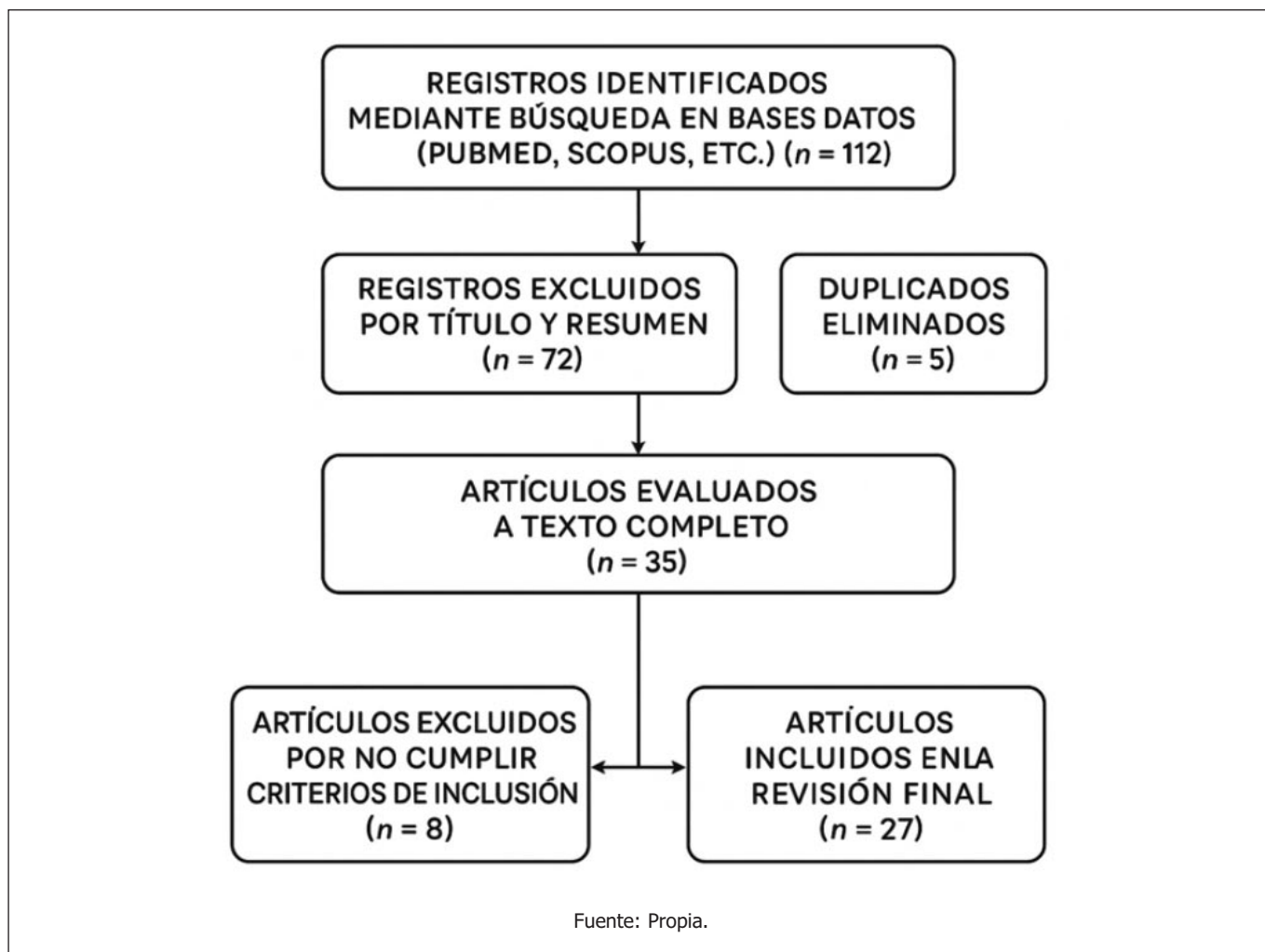


Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de los artículos en la revisión narrativa

RESULTADOS

Se analizaron 27 artículos seleccionados tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, agrupando los hallazgos en tres ejes: mecanismos de comunicación microbiota-endocrino, implicaciones clínicas y perspectivas terapéuticas.

1. Mecanismos de comunicación entre la microbiota intestinal y el sistema endocrino

Los estudios identificaron tres vías principales mediante las cuales la microbiota regula funciones endocrinas: (Ver figura 1).

- **Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs):** como el acetato, propionato y butirato, estimulan la secreción de GLP-1 y PYY al activar los receptores GPR41 y GPR43 presentes en las células enteroendocrinas⁵.
- **Derivados del triptófano:** como el ácido indolacético, interactúan con el receptor AhR, modulando tanto la

producción hormonal como la respuesta inmune en el epitelio intestinal⁶.

- **Lipopolisacáridos (LPS):** en estados de disbiosis, se incrementa la translocación de LPS al torrente sanguíneo, lo que induce inflamación sistémica de bajo grado, alterando la señalización de insulina y promoviendo resistencia metabólica⁷.

2. Implicaciones clínicas del eje intestino-endocrino

Se evidenció una asociación directa entre la composición de la microbiota intestinal y diversas enfermedades endocrinas:

- En **diabetes tipo 2 y obesidad**, se reportaron alteraciones microbianas que afectan la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético. El uso de probióticos mostró efectos positivos en la regulación glucémica y parámetros metabólicos en adultos con prediabetes^{8,9}.

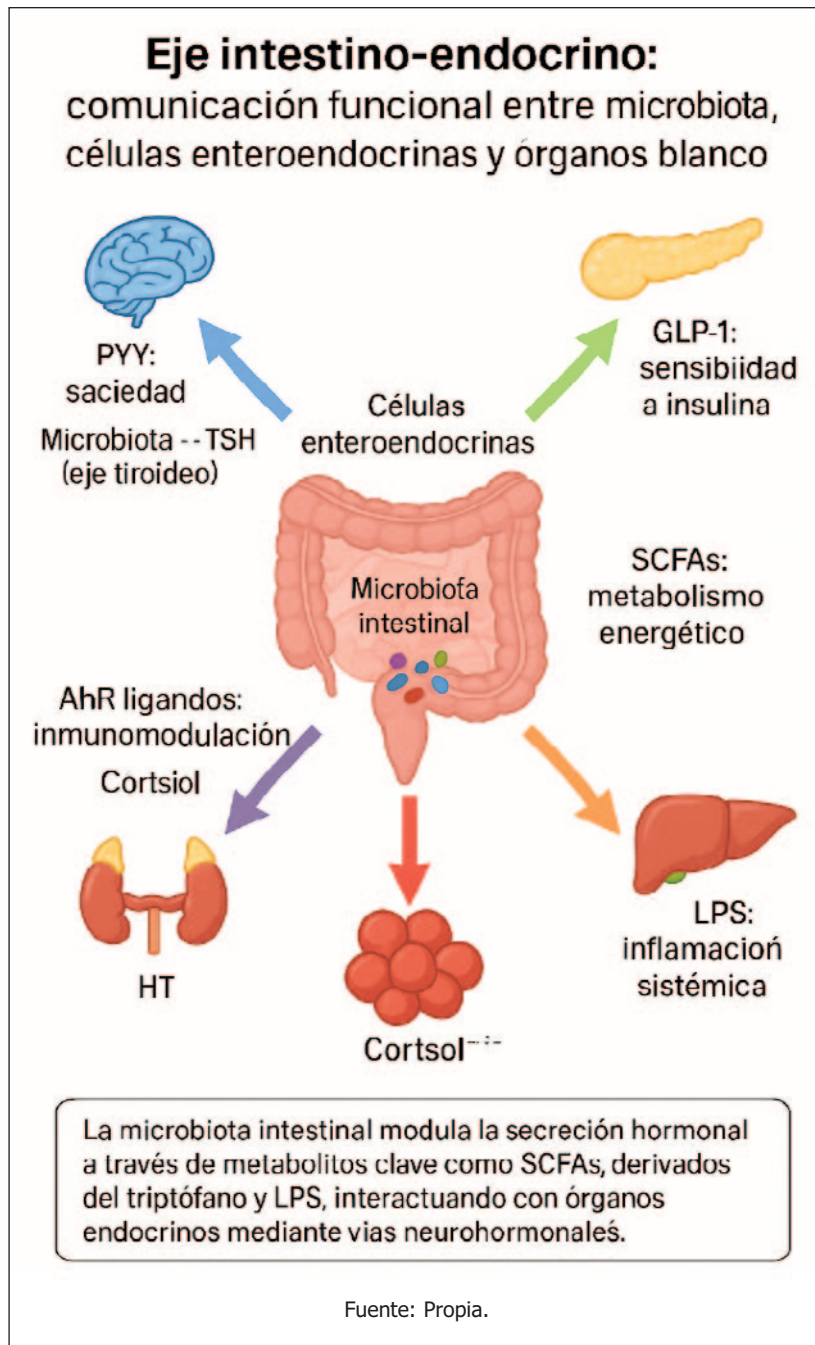


Figura 1. Eje Intestino-Sistema Endocrino

Diversos estudios han evidenciado una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la diabetes mellitus, especialmente en los tipos 1 (DM1) y 2 (DM2). Esta interacción bidireccional influye en procesos fisiológicos clave para el metabolismo de la glucosa, como la respuesta inmunitaria, la digestión de nutrientes, la integridad de la barrera intestinal y la secreción hormonal. La microbiota intestinal no solo modula la eficacia y el metabolismo de los fármacos antidiabéticos, sino que también se ve alterada por ellos, afectando la

homeostasis metabólica y el riesgo de complicaciones asociadas.

La relación entre la microbiota intestinal y el metabolismo de la glucosa ha sido objeto de creciente interés en la última década. Diversos estudios recientes han evidenciado que los individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan una composición microbiana intestinal alterada, caracterizada por una menor diversidad y riqueza bacteriana, así como por una disminución de géneros productores de butirato como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Roseburia spp*^{18,19}. Esta pérdida de eubiosis se asocia directamente con un incremento en la resistencia a la insulina (RI), un hallazgo consistente en estudios epidemiológicos de gran escala, como el Dutch LifeLines DEEP cohort¹⁹.

El butirato, un ácido graso de cadena corta (SCFA), se ha identificado como un metabolito clave en la mejora de la sensibilidad a la insulina, debido a su capacidad para modular la inflamación intestinal y sistémica, mantener la integridad epitelial y activar vías de señalización beneficiosas como la AMPK (proteína quinasa activada por AMP)¹⁸. La disminución de su producción en pacientes con DM2 contribuye a un ambiente proinflamatorio que perpetúa la disfunción metabólica.

Por otro lado, la disbiosis también compromete la integridad de la barrera intestinal, favoreciendo el paso de productos bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS) al torrente sanguíneo. Esta condición, conocida como "intestino permeable" o *leaky gut*, estimula la inflamación crónica de bajo grado y exacerba la RI²⁰. Estos mecanismos coinciden con el paradigma emergente que posiciona a la microbiota no solo como consecuencia, sino como causa potencial de la inflamación metabólica en la DM2.

En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), aunque su etiología es predominantemente autoinmune, también se ha reportado una composición microbiana alterada. Estudios recientes han demostrado diferencias significativas en la microbiota de pacientes con DM1 de larga evolución, relacionadas con el control glucémico y la presencia de complicaciones microvasculares²¹. La conexión entre microbiota e inmunidad se vuelve particularmente relevante, dado que la disbiosis puede influir en la maduración de células T reguladoras, la tolerancia inmunológica y la respuesta inflamatoria sistémica²².

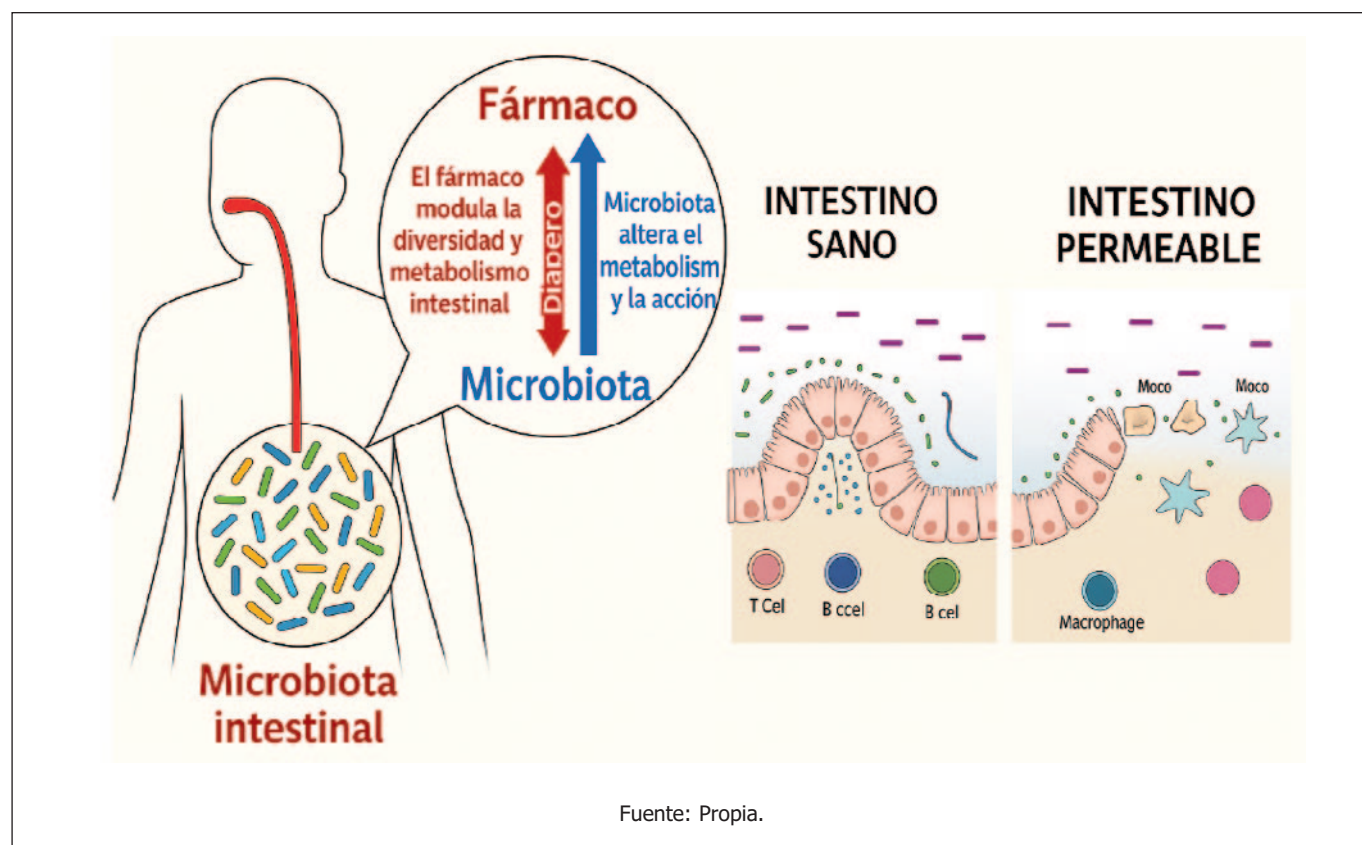


Figura 2. Interacción entre la microbiota intestinal, la farmacoterapia antidiabética y la integridad de la barrera intestinal

Frente a esta compleja interacción, se han propuesto estrategias terapéuticas orientadas a modular la microbiota como complemento en el tratamiento de la diabetes. Las intervenciones dietéticas basadas en una alta ingesta de fibra, frutas, vegetales y granos enteros han demostrado mejorar la diversidad microbiana y reducir la inflamación asociada a la RI²³. De igual manera, el uso de probióticos y simbióticos ha sido investigado por su potencial para restaurar la eubiosis, reforzar la barrera intestinal y mejorar el metabolismo de la glucosa²⁴. Aunque los resultados son prometedores, aún se requiere estandarizar las cepas, dosis y duración del tratamiento.

Una intervención emergente es el trasplante de microbiota fecal (FMT), que ha mostrado mejoras en la sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico; sin embargo, su aplicación en el contexto diabético todavía está en evaluación y debe abordarse con precaución²⁵.

En síntesis, el eje microbiota-intestino-metabolismo representa un campo en expansión dentro de la medicina endocrina personalizada. Si bien la evidencia respalda su participación en la patogénesis y progresión de la diabetes, aún se requieren estudios longitudinales y ensayos clínicos controlados que permitan traducir estos hallazgos en terapias eficaces y seguras.

- En **enfermedades tiroideas autoinmunes**, particularmente la tiroiditis de Hashimoto, múltiples estudios mostraron una disminución de especies protectoras y aumento de bacterias proinflamatorias¹⁰.

Datos recientes del ensayo REIMAGINE, presentados en el Congreso ENDO 2025 y publicados por Medscape, revelaron que pacientes con hipotiroidismo tratados con levotiroxina presentaron una prevalencia significativamente mayor de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) frente a controles (33% vs. 15%), con presencia de patrones microbianos específicos incluso en ausencia de SIBO¹².

Además, un análisis poblacional sobre más de dos millones de registros clínicos encontró que los pacientes con hipotiroidismo tenían más del doble de riesgo de presentar SIBO, riesgo que se redujo en aquellos bajo tratamiento con levotiroxina¹¹.

La evidencia actual apunta a una participación activa de la microbiota intestinal en la regulación de la función tiroidea, particularmente en el contexto de enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto (HT) y la enfermedad de Graves (EG). Este vínculo se manifiesta a través de múltiples mecanismos inmunológicos, metabólicos y endocrinos que integran el denominado eje intestino-tiroides²⁶.



Figura 3. Microbiota intestinal y enfermedades tiroideas autoinmunes

Uno de los mecanismos más relevantes es la **modulación inmunológica**. La microbiota intestinal contribuye a la maduración del sistema inmune y al mantenimiento de la tolerancia inmunológica. En presencia de disbiosis, se ha observado una activación de linfocitos T proinflamatorios, una disminución de T reguladores, y una alteración del equilibrio entre citoquinas pro y antiinflamatorias, que favorecen la aparición de fenómenos autoinmunes²⁷. Estas alteraciones pueden ser desencadenantes de procesos patológicos como los observados en HT, donde se produce una destrucción progre-

siva de los folículos tiroideos mediada por autoanticuerpos y células T citotóxicas.

Asimismo, la **disbiosis intestinal afecta la integridad de la barrera epitelial**, aumentando la permeabilidad intestinal. Esta condición permite el paso de antígenos bacterianos y otros componentes microbianos al torrente sanguíneo, induciendo una respuesta inflamatoria sistémica que puede contribuir al inicio o exacerbación de la autoinmunidad tiroidea²⁸.

La microbiota también participa en la **absorción y biodisponibilidad de micronutrientes esenciales para la síntesis y función hormonal tiroidea**, tales como el yodo, el hierro, el selenio y el zinc²⁹. Deficiencias en estos elementos —frecuentes en personas con disbiosis— pueden afectar la síntesis de hormonas tiroideas o aumentar la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes por fallas en la tolerancia inmune y mecanismos antioxidantes celulares.

El concepto del **eje intestino-tiroides** ha sido propuesto para describir esta red de señalización bidireccional entre el intestino, la microbiota y la glándula tiroidea. A través de la interacción con el sistema inmune, el sistema nervioso entérico y el metabolismo de micronutrientes, la microbiota puede influir en la producción, conversión y sensibilidad de las hormonas tiroideas^{26,30}. En particular, algunas especies bacterianas pueden modificar la conversión periférica de tiroxina (T_4) a triyodotironina (T_3), la forma activa de la hormona tiroidea, mediante la actividad de enzimas desyodinasas o indirectamente a través de la regulación de la inflamación³⁰.

Desde el punto de vista terapéutico, se ha propuesto que la **modulación de la microbiota intestinal mediante probióticos, prebióticos y dietas ricas en fibra fermentable** podría restaurar la eubiosis y disminuir la carga inflamatoria sistémica, mejorando el perfil inmunológico en pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes³¹.

Estudios piloto han observado beneficios clínicos modestos en la reducción de títulos de autoanticuerpos o en la mejora del bienestar general en pacientes con HT tras intervenciones dietéticas dirigidas al microbioma³². Sin embargo, aún se requiere evidencia de mayor calidad para validar su implementación clínica rutinaria.

Por último, es fundamental considerar que la disbiosis asociada a estas patologías puede ser también modulada por fac-

tores ambientales, genéticos y conductuales como el uso crónico de antibióticos, el estrés psicosocial, y los hábitos alimentarios, lo que refuerza la necesidad de un enfoque integral en el tratamiento de los trastornos tiroideos autoinmunes³³.

- En cuanto al **eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)**, se identificó que el microbioma modula la respuesta al estrés mediante la regulación de la secreción de cortisol y sus ritmos circadianos, con potencial implicación en trastornos como ansiedad y disfunciones metabólicas relacionadas con el estrés¹¹.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es una de las principales vías neuroendocrinas responsables de la respuesta al estrés. Recientemente, la investigación ha revelado que existe una interacción bidireccional entre el HHA y la microbiota intestinal, lo que constituye un componente fundamental del llamado **eje intestino-cerebro**. Esta comunicación se da a través de rutas neuronales, inmunológicas y endocrinas, y está mediada por metabolitos microbianos, citoquinas, neurotransmisores y hormonas del estrés^{34,35}.

Mecanismos fisiopatológicos de interacción

Activación del eje HHA por disbiosis intestinal

La disbiosis puede inducir una activación exagerada del eje HHA. En modelos animales libres de gérmenes (germ-free), se ha demostrado una hiperrespuesta al estrés con aumento de la liberación de corticotropina (ACTH) e incremento de los niveles plasmáticos de cortisol. Esta respuesta puede ser atenuada mediante la recolonización con microbiota comensal o con ciertos probióticos (*Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*)^{34,36}.

Influencia del eje HHA sobre la microbiota

Por otro lado, la activación sostenida del eje HHA genera una elevación crónica de glucocorticoides, lo que afecta la motilidad intestinal, la permeabilidad epitelial, la secreción de moco y la composición de la microbiota, favoreciendo un entorno proinflamatorio^{35,37}.

Vía inmunológica

El estrés crónico activa células inmunitarias (macrófagos, mastocitos), que liberan citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) capaces de alterar la microbiota. A su vez, la microbiota regula el tono inmunitario sistémico y la producción de citoquinas que actúan a nivel hipotalámico para modular la secreción de CRH (hormona liberadora de corticotropina)^{37,38}.

Producción microbiana de neuromoduladores

Algunas bacterias intestinales pueden producir GABA, serotonina (5-HT), dopamina y SCFAs (ácidos grasos de cadena corta) que modulan directamente la función del sistema nervioso entérico, el nervio vago y el eje HHA^{36,37}.

Implicaciones clínicas

Trastornos del estado de ánimo: Numerosos estudios han vinculado la disbiosis intestinal con ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático (TEPT), en parte debido a la activación desregulada del eje HHA. La administración de psicobióticos (probióticos con efecto sobre el SNC) ha demostrado beneficios modestos en la modulación de cortisol y mejoría de síntomas afectivos^{36,38}.

Enfermedades inflamatorias y autoinmunes: Alteraciones del eje HHA y la microbiota contribuyen a la fisiopatología de enfermedades como el síndrome del intestino irritable (SII), enfermedades autoinmunes, obesidad, diabetes tipo 2 y trastornos neuroinflamatorios^{35,39}.

Intervenciones terapéuticas: El uso de prebióticos, probióticos y modificaciones dietéticas ha mostrado capacidad para modular la actividad del eje HHA, reducir niveles de cortisol y mejorar la homeostasis neuroendocrina e inmune^{38,39}.

3. Perspectivas terapéuticas emergentes

Las intervenciones terapéuticas identificadas incluyen:

- El uso de **probióticos específicos** como *Lactobacillus reuteri* y *Bifidobacterium longum*, que han demostrado capacidad para mejorar la secreción de insulina y reducir la inflamación sistémica^{12,13,31,32}.
- El **trasplante de microbiota fecal (FMT)** como herramienta experimental con resultados prometedores en el restablecimiento de la eubiosis intestinal en pacientes con disfunción endocrina relacionada^{4,13}.
- La **modulación del ritmo circadiano intestinal**, emergió como una estrategia innovadora para sincronizar la secreción hormonal con los ciclos fisiológicos del huésped, especialmente en el contexto de disfunción del eje HHA¹⁴⁻¹⁶.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta revisión refuerzan la concepción del eje microbiota-intestino-endocrino como un sistema de comunicación interorgánica con efectos amplios en la regulación hormonal, metabólica e inmunológica del organismo¹⁻⁴. Este eje actúa a través de metabolitos bacterianos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), los derivados del triptófano y los lipopolisacáridos (LPS), los cuales han sido identificados como moduladores clave de la secreción hormonal intestinal y de la homeostasis endocrina⁵⁻⁷.

La implicación de los SCFAs en la activación de receptores como GPR41 y GPR43 en células enteroendocrinas ha sido consistentemente demostrada, fortaleciendo su rol como mediadores entre el contenido luminal y la señalización hormonal sistémica⁵. De igual forma, los derivados del triptófano, al interactuar con el receptor AhR, vinculan la actividad micro-

biana con la inmunomodulación y la regulación del eje neuroendocrino⁶. Por su parte, la translocación de LPS en estados de disbiosis promueve una inflamación crónica de bajo grado, fenómeno descrito como “endotoxemia metabólica”, que altera profundamente la sensibilidad a la insulina y la secreción hormonal⁷.

Estas vías mecánicas tienen implicaciones clínicas relevantes. En el contexto de la diabetes tipo 2 y la obesidad, la evidencia revisada confirma que la composición microbiana intestinal influye directamente sobre la regulación de la glucosa, la sensibilidad a la insulina y el almacenamiento energético. Ensayos clínicos han demostrado que la suplementación con probióticos puede mejorar el perfil metabólico de individuos con prediabetes, lo que valida su potencial como intervención complementaria^{8,9}.

Particularmente significativo resulta el vínculo entre la disbiosis intestinal y las enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto (HT). Estudios recientes han identificado alteraciones específicas en la microbiota intestinal de pacientes con HT, incluso en ausencia de síntomas digestivos. El ensayo REIMAGINE aportó evidencia robusta al mostrar una mayor prevalencia de SIBO en estos pacientes tratados con levotiroxina, así como un patrón microbiano característico, incluyendo un aumento en bacterias gramnegativas como *Neisseria*¹². Esta asociación sugiere que la disbiosis no es únicamente consecuencia del estado hormonal, sino un posible desencadenante de la autoinmunidad, planteando una hipótesis fisiopatológica inversa.

Además, los hallazgos de un análisis poblacional a gran escala, en el que los pacientes con hipotiroidismo mostraron un riesgo más del doble de desarrollar SIBO —riesgo atenuado por la administración de levotiroxina— refuerzan el papel modulador del tratamiento hormonal sobre el ecosistema intestinal¹². Esta bidireccionalidad entre microbiota y función tiroidea posiciona al intestino delgado como una diana diagnóstica y terapéutica emergente en la endocrinología clínica.

Otro eje importante abordado es el hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), cuya regulación también parece estar influenciada por la microbiota intestinal¹⁵. La modulación de la secreción de cortisol y de sus ritmos circadianos por parte del microbioma ha sido documentada en modelos preclínicos, lo cual permite vincular estados de disbiosis con trastornos como la ansiedad, la depresión y la disfunción del eje del estrés^{11,37,38}.

Desde una perspectiva terapéutica, los hallazgos sustentan la aplicación de estrategias basadas en la manipulación del microbioma. Probióticos específicos han demostrado mejorar la secreción de insulina y reducir la inflamación endocrina, mientras que el trasplante de microbiota fecal (FMT) emerge como una intervención prometedora para restaurar la eubiosis intestinal en pacientes con trastornos metabólicos y autoinmunes^{12,13}. La modulación del ritmo circadiano intestinal,

aún en fase experimental, representa una estrategia innovadora para sincronizar los patrones de secreción hormonal con los ciclos fisiológicos del huésped^{14-17,40}.

En conjunto, esta revisión destaca la necesidad de incorporar el análisis de la microbiota intestinal en la evaluación de pacientes con enfermedades endocrinas, no solo como un marcador de disfunción, sino como una potencial herramienta diagnóstica y terapéutica. El eje microbiota-intestino-endocrino se perfila así como una frontera emergente en la medicina traslacional, integrando aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos bajo un enfoque holístico.

Limitaciones: A pesar de los avances recientes en la comprensión del eje intestino-sistema endocrino, este artículo presenta limitaciones relevantes. La mayoría de los estudios revisados son preclínicos o de diseño transversal, lo que restringe la extrapolación a la práctica clínica. Existe heterogeneidad en las metodologías, poblaciones y biomarcadores utilizados, además de una escasa estandarización en la caracterización de la microbiota. Factores confusores como dieta, uso de antibióticos y estilo de vida no siempre son controlados, y las intervenciones terapéuticas propuestas (probióticos, prebióticos, dieta) aún carecen de evidencia robusta y seguimiento a largo plazo. Estos aspectos limitan la formulación de recomendaciones clínicas definitivas.

CONCLUSIONES

La evidencia revisada confirma que el eje microbiota-intestino-endocrino desempeña un papel fundamental en la regulación hormonal, metabólica e inmunológica del organismo. Los metabolitos bacterianos, como los SCFAs, los derivados del triptófano y los LPS, actúan como mediadores clave en la señalización entre el contenido intestinal y los sistemas endocrinos distales, influyendo en la secreción de hormonas como GLP-1, PYY, cortisol y hormonas tiroideas.

Los hallazgos clínicos relacionados con enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y la obesidad, así como con patologías autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, consolidan la importancia de la disbiosis como factor fisiopatológico más allá de sus manifestaciones gastrointestinales. El vínculo entre hipotiroidismo y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO), respaldado por estudios poblacionales y ensayos clínicos recientes, subraya el papel del intestino como actor activo en la disfunción endocrina.

Desde una perspectiva terapéutica, las intervenciones dirigidas a modular la microbiota —incluyendo probióticos específicos, trasplante de microbiota fecal y estrategias de crononutrición— abren nuevas oportunidades en el manejo clínico de las enfermedades endocrinas. En este contexto, se hace necesario profundizar en estudios clínicos controlados que validen estas intervenciones y permitan su implementación en la práctica médica basada en evidencia.

En conclusión, el abordaje del eje microbiota-intestino-endocrino representa una prometedora frontera en la medicina endocrina, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas que podrían transformar el manejo de múltiples patologías crónicas.

En este contexto, futuras investigaciones deberían enfocarse en estudios longitudinales y ensayos clínicos bien controlados que evalúen la modulación de la microbiota como estrategia terapéutica en trastornos endocrinos, así como en el desarrollo de métodos estandarizados para el análisis funcional del microbioma y su interacción con sistemas hormonales específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015 Feb 2;26:26191. doi:10.3402/mehd.v26.26191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651997/>
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jan; 20(1):40-54. doi:10.1038/s41577-019-0198-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388093/>
- Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014 Aug;28(8):1221-1238. doi:10.1210/me.2014-1108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24892638/>
- Wu J, Wang K, Wang X, Pang Y, Jiang C. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell.* 2021 May;12(5):360-373. doi:10.1007/s13238-020-00814-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346905/>
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016 Jul 14;165(6):1332-1345. doi:10.1016/j.cell.2016.05.041. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259147/>
- Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018 Jun 13;23(6):716-724. doi:10.1016/j.chom.2018.05.003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29902437/>
- Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol.* 2021 Jan 10;11:594150. doi:10.3389/fimmu.2020.594150. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.594150/full>
- Sun C, Liu Q, Ye X, Li R, Meng M, Han X. The role of probiotics in managing glucose homeostasis in adults with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res.* 2024 Mar 18;2024:5996218. doi:10.1155/2024/5996218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38529045/>
- Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013 Sep;341(6150):1079-1083. doi:10.1126/science.1241214. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1241214>
- Sawicka-Gutaj N, Gruszczyński D, Zawalna N, Nijakowski K, Muller I, Karpiński T, Salvi M, Ruchala M. Microbiota alterations in patients with autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 3;23(21):13450. doi:10.3390/ijms232113450. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362236/>
- Reemst K, Tims S, Yam K, Mischke M, Knol J, Brul S, Schipper L, Korosi A. The role of the gut microbiota in the effects of early-life stress and dietary fatty acids on later-life central and metabolic outcomes in mice. *mSystems.* 2022;7(3):e00180-22. doi:10.1128/msystems.00180-22. Available from: <https://doi.org/10.1128/msystems.00180-22>
- No pude acceder directamente al enlace de Medscape, pero la cita correcta en estilo Vancouver, tal como debe figurar en tu bibliografía, es la siguiente:
- Melville NA. Hypothyroidism linked to gut microbiome disturbances [Internet]. *Medscape Medical News*; 2025 Jul 22 [cited 2025 Jul 19]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/hypothyroidism-linked-gut-microbiome-disturbances-2025a1000je6>
- Chao J, Coleman RA, Keating DJ, Martin AM. Gut microbiome regulation of gut hormone secretion. *Endocrinology.* 2025;166(4):bqaf004. doi:10.1210/endo/bqaf004. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/166/4/bqaf004/8046870>
- Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio.* 2024;15(1):e02032-23. doi:10.1128/mbio.02032-23. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.02032-23>
- Loh JS, Mak WQ, Tan LK, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:37. doi:10.1038/s41392-024-01743-1. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01743-1>
- Sittipo P, Choi J, Lee S, et al. The function of gut microbiota in immune-related neurological disorders: a review. *J Neuroinflammation.* 2022;19:154. doi:10.1186/s12974-022-02510-1. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02510-1>
- Meyer RK, Duca FA. Endocrine regulation of metabolic homeostasis via the intestine and gut microbiome. *J Endocrinol.* 2023 Jul 11;258(2):e230019. doi:10.1530/JOE-23-0019. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/258/2/JOE-23-0019.xml>
- Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, Shulzhenko N. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine.* 2020 Jan;51:102590. doi:10.1016/j.ebiom.2019.11.051. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901868/>
- Arora T, Tremaroli V. Therapeutic potential of butyrate for treatment of type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2021 Nov 22;12:761834. doi:10.3389/fendo.2021.761834. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.761834/full>
- Yang F, Li J, Wei L, Qin S, Shi Q, Lu S, Chu S. The characteristics of intestinal microbiota in patients with type 2 diabetes and the correlation with the percentage of T-helper cells. *Front Microbiol.* 2024

- Sep 27;15:1443743. doi:10.3389/fmicb.2024.1443743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39397795/>
22. Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, Tripathi S, Arthur TD, Vehik K, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*. 2018 Oct;562(7728):589-594. doi:10.1038/s41586-018-0620-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30356183/>
 23. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, Vatanen T, Hyötyläinen T, Hämäläinen AM, et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015 Feb 11;17(2):260-273. doi:10.1016/j.chom.2015.01.001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662751/>
 24. Xu J, Lian F, Zhao L, Zhao Y, Chen X, Zhang X, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *ISME J*. 2015 Mar;9(3):552-562. doi:10.1038/ismej.2014.177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25279787/>
 25. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H, et al. Fructooligosaccharide (FOS) and galactooligosaccharide (GOS) increase *Bifidobacterium* but reduce butyrate-producing bacteria with adverse glycemic metabolism in healthy young population. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11789. doi:10.1038/s41598-017-10722-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924143/>
 26. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med*. 2021 Jul;27(7):1272-1279. doi:10.1038/s41591-021-01399-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226737/>
 27. Zhao F, Feng J, Li J, Zhao L, Liu Y, Chen H, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients. *Front Immunol*. 2021 Jul 12;12:579140. doi:10.3389/fimmu.2021.579140. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.579140/full>
 28. Zhao L, Shen X, Tang J, Huang Y, Song X, Liu Y, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 25;12:774362. doi:10.3389/fendo.2021.774362. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.774362/full>
 29. Gao R, Xie M, Jin H, Liu L, Wang W. Unraveling the gut-thyroid axis in Hashimoto's thyroiditis for improved patient care [Internet]. *J Med Sci Grad Res*. 2024 [cited 2025 Jul 27]. Available from: <https://jmsgr.tamhsc.edu/unraveling-the-gut-thyroid-axis-in-hashimotos-thyroiditis-for-improved-patient-care/>
 30. Giammanco M, Bonfiglio VME, Giammanco MM, Carini F. The role of selenium in autoimmune thyroiditis. *J Biol Res (Boll Soc Ital Biol Sper)*. 2024 Mar;95(1):12050. doi:10.4081/jbr.2024.12050. Available from: https://www.researchgate.net/publication/379176582_The_role_of_selenium_in_autoimmune_thyroiditis
 31. Yan K, Sun X, Fan C, Wang X, Yu H. Unveiling the role of gut microbiota and metabolites in autoimmune thyroid diseases: emerging perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct;25(20):10918. doi:10.3390/ijms252010918. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/20/10918>
 32. Fang L, Ning J. Recent advances in gut microbiota and thyroid disease: pathogenesis and therapeutics in autoimmune, neoplastic, and nodular conditions. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Dec 24;14:1465928. doi:10.3389/fcimb.2024.1465928. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39776440/>
 33. Shu Q, Kang C, Li J, Hou Z, Xiong M, Wang X, Peng H. Effect of probiotics or prebiotics on thyroid function: a meta-analysis of eight randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024 Jan 11;19(1):e0296733. doi:10.1371/journal.pone.0296733. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0296733>
 34. Rusch JA, Layden BA, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 18;14:1130689. doi:10.3389/fendo.2023.1130689. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10316519/>
 35. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-275. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133062/>
 36. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89. doi:10.1016/j.gtc.2016.09.007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164854/>
 37. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013 May;36(5):305-312. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23384445/>
 38. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome*. 2014 Feb;25(1-2):49-74. doi:10.1007/s00335-013-9488-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281320/>
 39. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 18;14:1130689. doi:10.3389/fendo.2023.1130689. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1130689/full>
 40. Moya-Pérez A, Neef A, Sanz Y. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 reduces obesity-associated inflammation by restoring the lymphocyte-macrophage balance and gut microbiota structure in high-fat diet-fed mice. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7):e0126976. doi:10.1371/journal.pone.0126976. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126976>