

Maria Teresa Alfonso Blasco.pdf

by María Teresa ALFONSO BLASCO

Submission date: 25-Jul-2025 03:53PM (UTC+0200)

Submission ID: 2720374235

File name: Maria_Teresa_Alfonso_Blasco.pdf (1.61M)

Word count: 16797

Character count: 94997

“Suplementación con L- Glutamina en Enfermedad de Hashimoto y Celiaquía: impacto en la permeabilidad intestinal y en la absorción de Levotiroxina”

TRABAJO ¹FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN
NUTRICIÓN CLÍNICA

Autor/a: D. / Dña. María Teresa Alfonso Blasco

Tutor/a: Dr. / Dra. María Hidalgo Jerez

Curso académico: 2024-2025

*Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
D. / Dña. María Teresa Alfonso Blasco*

*Agradecimientos a mi tutora por
acompañarme en este trabajo,
y a mi familia y amigos por estar
a mi lado y apoyarme en este camino.*

1

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25
D. / Dña. María Teresa Alfonso Blasco

RESUMEN

Marco teórico: La enfermedad de Hashimoto y la celiaquía son patologías autoinmunes que pueden coexistir en un mismo paciente, con una prevalencia estimada del 5-15%. En ambas se experimenta un aumento de la permeabilidad intestinal, dificultando la absorción de nutrientes y de medicamentos, como la levotiroxina. La L-glutamina, un aminoácido no esencial, contribuye en la integridad de la mucosa intestinal y, su suplementación, puede mejorar la permeabilidad intestinal.

Objetivos: El objetivo principal es evaluar si la suplementación con L-glutamina en pacientes con ambas patologías resulta tener un efecto positivo en la permeabilidad intestinal, mejorando la absorción de levotiroxina y, así, reducir la dosis de este fármaco. También se plantean objetivos específicos asociados a marcadores bioquímicos, síntomas digestivos y calidad de vida.

Metodología: Se propone un ensayo clínico cruzado (cross-over), aleatorizado y doble ciego con un total de 139 pacientes adultos, de ambos sexos, diagnosticados con ambas enfermedades en la comunidad de Madrid. Los pacientes se dividirán aleatoriamente en dos grupos (A, n = 69 y B, n = 70) para recibir una de las dos intervenciones: L-glutamina (30 g/día) o maltodextrina (30 g/día) manteniendo una dieta sin gluten normoproteica. El estudio consta de dos fases de 8 semanas, con un periodo de lavado (wash – out) entre ambas, donde los grupos intercambiarán intervenciones. Se harán mediciones, tanto al inicio como al final de la intervención, de las variables de estudio.

Resultados esperados: Se esperan resultados estadísticamente significativos y positivos en la permeabilidad intestinal y absorción de levotiroxina, que lleven a una reducción de su dosis; así como una mejora en los parámetros bioquímicos de las enfermedades, en la sintomatología gastrointestinal y en la calidad de vida.

Conclusiones: Los resultados esperados podrían impulsar la continuación de nuevas investigaciones en este área con el propósito de mejorar el tratamiento de estos pacientes y reducir los costes económicos.

Palabras clave: enfermedad de Hashimoto, enfermedad celíaca, L-glutamina, levotiroxina, permeabilidad intestinal.

ABSTRACT

Background: Hashimoto's disease and coeliac disease are autoimmune diseases that can coexist in the same patient, with an estimated prevalence of 5-15%. In both, increased intestinal permeability is experienced, making the absorption of nutrients and drugs, such as levothyroxine, difficult. L-glutamine, a non-essential amino acid, contributes to the integrity of the intestinal mucosa and supplementation may improve intestinal permeability.

Objectives: The main objective is to assess whether L-glutamine supplementation in patients with both pathologies has a positive effect on intestinal permeability, improving levothyroxine absorption and thus reducing the dose of this drug. Specific objectives associated with biochemical markers, digestive symptoms and quality of life are also proposed.

Methods: We propose a randomised, double-blind, cross-over clinical trial with a total of 139 adult patients of both sexes, diagnosed with both diseases in the community of Madrid. Patients will be randomly divided into two groups (A, n=69 and B, n=70) to receive one of the two interventions: L-glutamine (30 g/day) or maltodextrin (30 g/day) while maintaining a normoprotein gluten-free diet. The study consists of two 8-week phases, with a wash-out period in between, where the groups will exchange interventions. Measurements will be taken both at the beginning and at the end of the intervention for the study variables.

Expected Results: Statistically significant and positive results are expected on intestinal permeability and absorption of levothyroxine, leading to a reduction of its dose; as well as an improvement in biochemical disease parameters, gastrointestinal symptomatology and quality of life.

Conclusion: The expected results could spur further research in this area with the aim of improving the treatment of these patients and reducing economic costs.

Key words: Hashimoto disease, celiac disease, L-glutamine, levothyroxine, intestinal permeability.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ACRÓNIMOS	7
1. MARCO TEÓRICO	9
1.1. ENFERMEDAD DE HASHIMOTO	9
1.1.1. Epidemiología	9
1.1.2. Etiopatogenia	10
1.1.3. Sintomatología	15
1.1.4. Tratamiento	16
1.2. SUPLEMENTOS DE L-GLUTAMINA.....	20
1.3. ENFERMEDAD DE HASHIMOTO Y CELIAQUÍA	21
2. JUSTIFICACIÓN	23
3. OBJETIVOS.....	25
3.1. Objetivo principal	25
3.2. Objetivos específicos	25
4. METODOLOGÍA	26
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	26
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO	26
4.2.1. Criterios de inclusión	26
4.2.2. Criterios de exclusión.....	27
4.3. MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DE ESTUDIO	28
4.4. INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO	32
4.4.1. Cronograma.....	36
4.4.2. Equipo de trabajo	36

4.4.3.	Presupuesto	37
4.5.	GESTIÓN DE LOS DATOS - ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
4.6.	LIMITACIONES	40
4.7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
5.	RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN	42
5.1.	NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	44
6.	CONCLUSIÓN	45
7.	BIBLIOGRAFÍA	47
8.	ANEXOS	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores implicados en la etiopatogenia de la Enfermedad de Hashimoto. Fuente: adaptado de (7).....	13
Figura 2. Barrera intestinal. La barrera intestinal consta de 4 capas: microbiológica, química, física e inmunológica. Bajo la influencia de factores exógenos o endógenos, la barrera intestinal se destruye. Este fenómeno se denomina «intestino permeable o leaky gut». Fuente: (16).....	14
Figura 3. Signos y sintomatología del déficit de hormona tiroidea. Fuente: (2).....	15
Figura 4. Resumen de los cambios anatómicos y funcionales que pueden reducir o ralentizar la absorción de levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Fuente: (14).....	19
Figura 5. Esquema de la intervención y seguimiento del ensayo clínico cruzado (cross-over). Fuente: elaboración propia en Canva.....	35
Figura 6. Cronograma. Fuente: elaboración propia en Canva.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distintas formulaciones de Levotiroxina (líquida y gel) y para qué situaciones están indicadas. Fuente: tabla traducida de (6).....	17
Tabla 2. Agentes y condiciones que presentan un impacto en la absorción de la Levotiroxina. Fuente: traducción (29).....	18
Tabla 3. Tabla de las variables a analizar en el proyecto. Fuente: elaboración propia.	31
Tabla 4. Tabla de alimentos que son fuente de L-glutamina. Fuente: elaboración propia.....	33
Tabla 5. Distribución de las tomas de L-glutamina a lo largo de un día. Fuente: elaboración propia.....	34
Tabla 6. Tabla resumen de las características del estudio. Fuente: elaboración propia.....	35
Tabla 7. Tabla desglosada del presupuesto hipotético del estudio. Fuente: elaboración propia.	38

ACRÓNIMOS

T3 – Triyodotironina

T4 – Tiroxina

Células T CD4+ - Linfocitos T colaboradores/ cooperadores/ efectores

Células T CD8+ - Linfocitos T citotóxicos

Anti-TPO – Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea

Anti-TG – Anticuerpos antitiroglobulina

HLA – Sistema del Antígeno Leucocitario Humano

CTLA-4 – Antígeno – 4 asociado al Linfocito T Citotóxico

PTPN22 – Gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22

TG – Tiroglobulina

VDR – Gen del receptor de vitamina D

ROS – Especies Reactivas de Oxígeno

NLRP3 – Criopirina

HIF-1 α – Subunidad alfa del factor 1 inducible por Hipoxia

NIS – Simportador de sodio/yoduro

TPO – Tiroperoxidasa

TG2 – Transglutaminasa tisular

Anti-TG2-Ab – Anticuerpos antitransglutaminasa tisular

Anti-EMA – Anticuerpos antiendomisio

L-T4 – Levotiroxina

TSH – Tirotropina

ESPEN – Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

EFSA – Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

EII – Enfermedad Inflamatoria Intestinal



SIBO – Sobrecrecimiento Bacteriano del Intestino Delgado

PCR – Proteína C Reactiva

SII – Síndrome del intestino irritable

GSRS – Cuestionario de Escala de Gravedad de Síntomas Gastrointestinales

SF-36 – Cuestionario Short Form 36

AESAN – Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición¹⁴

VIH – Virus de Inmunodeficiencia Humana

CEIC – Comité de Ética de Investigación Clínica



1. MARCO TEÓRICO

1.1. ENFERMEDAD DE HASHIMOTO

La enfermedad de Hashimoto forma parte de las enfermedades tiroideas, aquellas que afectan a la glándula tiroides e impiden su capacidad de mantener concentraciones normales en sangre de las hormonas tiroideas, triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). Dentro de este grupo de enfermedades, además de la enfermedad de Hashimoto, también encontramos las siguientes patologías: hipotiroidismo, hipertiroidismo, bocio, enfermedad de Graves – Basedow, nódulo y cáncer de tiroides. Se tratan de las afecciones más relevantes del sistema endocrino, con una prevalencia en España del 9,9% (14,4 % en mujeres y 5,3% en hombres) y, una estimación a nivel mundial de aproximadamente 300 millones de personas (1).

La denominación “Enfermedad de Hashimoto” fue descrita por el médico japonés Hakaru Hashimoto en 1912 (2–4). Se trata de una patología autoinmune caracterizada por una infiltración linfocítica, principalmente de células T (CD4+ y CD8+) y células B, en el tejido de la glándula tiroides. Esta respuesta inmunitaria a nivel celular conlleva una elevada carga inflamatoria y procesos de apoptosis, causando destrucción tisular y disfunción tiroidea. Con el tiempo, el tejido tiroideo es sustituido gradualmente por tejido fibroso (fibrosis), junto con la atrofia de los tirocitos y del parénquima tiroideo, proceso modulado por la acción de autoanticuerpos (antitiroperoxidasa o anti-TPO y antitiroglobulina o anti-TG). Si la inflamación tiroidea y el daño tisular continúa en el tiempo sin ser tratada, podría derivar en hipotiroidismo y, por ende, en manifestaciones extratiroideas (3,5).

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Hashimoto se ha incrementado velozmente en las últimas tres décadas, siendo, actualmente, una de las enfermedades tiroideas más comunes a nivel global (3). El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta según distintos determinantes de la salud como la edad, es decir, a más edad mayor es el riesgo de padecerla; la raza blanca tiene un mayor riesgo que la negra debido a una variación en la prevalencia de anticuerpos antitiroideos; y, el determinante más importante que se ha identificado es el sexo, las mujeres presentan una mayor incidencia y prevalencia que los hombres (3,6).

Se estima que la incidencia mundial de la enfermedad de Hashimoto es 2,2/100.000 al año en hombres y 498,4/100.000 al año en mujeres (7). Y la prevalencia a nivel mundial del 7,5% aproximadamente (8).

Además, existe una heterogeneidad geográfica. Por un lado, se ha visto una mayor ¹⁰prevalencia de la enfermedad de Hashimoto en regiones con suficiencia de yodo que en aquellas con insuficiencia de yodo (3,6). Un estudio (9) realizado en diferentes regiones de China, donde tenían en cuenta la topografía del país, también se vieron diferencias en la prevalencia de la enfermedad, aumentando en las zonas con altitudes mayores que en menores. Dicho estudio sugiere la posible explicación de la influencia ambiental, factores genéticos, diferencias en la microbiota y factores dietéticos (ingesta de yodo y selenio). Un reciente estudio (10) ha investigado por primera vez el SNP rs1126797 localizado en el exón 11 del gen TPO, en una población polaca de origen caucásico que sufren de tiroiditis autoinmune. Si es cierto que no se obtuvo una asociación significativa estadísticamente hablando entre el polimorfismo y el riesgo de la enfermedad, pero sí se observó una tendencia que sugiere la relación entre los genotipos del rs1126797 y el volumen de la glándula tiroides de estos pacientes. Es decir, sugieren que pueda tener un efecto modulador en el fenotipo de la enfermedad, en vez de un papel como factor de riesgo de la condición patológica.

1.1.2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la enfermedad de Hashimoto ha sido muy estudiada en los últimos años, permitiendo reconocer una multitud de factores que afectan en el desencadenamiento de la enfermedad. La mayoría de los estudios sugieren la interacción entre los factores genéticos y ambientales.

La predisposición genética ⁸desempeña un papel muy importante en la pérdida de tolerancia a los autoantígenos y los loci relacionados con genes modificadores del sistema inmunitario, como ³los antígenos leucocitarios humanos (HLA de clase I y II), y los genes CTLA-4 y PTPN22, podrían estar implicados en el proceso autoinmunitario. También se han encontrado los genes TG y VDR que presentan asociación con la enfermedad de Hashimoto y otras enfermedades autoinmunes. Las interacciones entre estos loci y los factores ambientales podrían influir en ⁵el fenotipo y la gravedad de la enfermedad (3,4,6,7).

Entre ⁵los factores de riesgo ambientales modificables encontramos la alimentación, el hábito tabáquico, la contaminación, los agentes químicos, el estrés y el clima; y entre los factores de riesgo no modificables se encuentran la edad y el sexo. A lo que se refiere con factores nutricionales destacamos tres nutrientes: yodo, selenio y vitamina D. El yodo es un oligoelemento esencial, relacionado estrechamente con la glándula tiroides, participando en el proceso de síntesis de las hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3); de manera que, si el aporte de yodo no es suficiente, la glándula tiroides no puede producir y sintetizar

suficientes hormonas tiroideas, lo que puede llevar a problemas de salud como el hipotiroidismo. Además de su papel en la síntesis de hormonas tiroideas, el yodo también es importante porque afecta a la inducción y modulación de la autoinmunidad tiroidea (11). En cuanto a su ingesta a través de la dieta (sal yodada, algas marinas, pescados de mar, mariscos, lácteos, huevos, carne de res y cerdo, pan industrial, cereales, granos, frutas y verduras), se ha observado que su excesiva ingesta está relacionada con el desarrollo de tiroiditis de Hashimoto por diversos motivos:

- El exceso de la ingesta de yodo induce piroptosis en las células tiroideas a través de las especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la activación del inflammasoma NLRP3 que contribuye en el desarrollo de la inflamación característica de la enfermedad de Hashimoto (12).
- También promueve la apoptosis de las células tiroideas a través de la activación de la vía de hipoxia mediada por HIF-1 α (13).
- Puede producirse el efecto de Wolff-Chaikoff: se trata de un mecanismo regulador intrínseco de la glándula tiroidea que tiene como objetivo proteger de la hipofunción, es decir, del desarrollo de hipotiroidismo en presencia de un exceso de yodo. Este yodo se transporta mediante el simportador de sodio/yoduro (NIS) y genera sustancias con capacidad inhibitoria sobre la actividad de la tiroperoxidasa (TPO), con el propósito de impedir la secreción de hormonas tiroideas y, así, evitar los elevados niveles en sangre de dichas hormonas. En una situación normal, tiene lugar un fenómeno de “escape” para la restauración de la función tiroidea, lográndose mediante la disminución en la expresión del NIS. De esta manera, se impide el transporte del yodo a la glándula tiroidea y la síntesis de sustancias inhibitorias de la TPO. El efecto tiene una duración en torno a 24-48 horas. Un fallo en el fenómeno de “escape” puede llevar al desarrollo de hipotiroidismo, siendo común en individuos susceptibles como aquellos que sufren tiroiditis de Hashimoto (14,15).

De esta manera, en las zonas con adecuado abastecimiento de yodo es donde existe una mayor prevalencia de la enfermedad en comparación con las zonas deficientes en yodo. Por otro lado, el selenio también es un oligoelemento esencial, desempeñando un papel importante en la glándula tiroidea debido a que dicha glándula es el mayor reservorio de selenio de todo el cuerpo humano, donde este mineral se incorpora a las selenoproteínas (glutación peroxidasa, selenoproteína P, tiorredoxina reductasa y yodotironina deiodinasas). Estas selenoenzimas **desempeñan un papel fundamental en el metabolismo de la** hormona tiroidea al actuar como antioxidantes e inmunomoduladores (11,16). Su déficit en la dieta se relaciona con la disfunción inmunológica siendo, por tanto, **un factor de riesgo para el desarrollo de tiroiditis de Hashimoto**, así como

el empeoramiento de la enfermedad. Las fuentes dietéticas principales de selenio son las nueces de Brasil, pescados y mariscos, carnes, huevos, lácteos (leche y yogur, principalmente), cereales integrales, legumbres y semillas y frutos secos. Estudios epidemiológicos muestran una reducción del 50% de la ingesta de selenio en Europa en los últimos 30 años, pudiéndose relacionar este dato con el aumento de la incidencia de tiroiditis de Hashimoto (3). Otro nutriente importante como factor etiológico de la tiroiditis de Hashimoto es la vitamina D, siendo la exposición al sol su mayor fuente, aunque también se puede obtener a través de la dieta con alimentos ricos en esta vitamina, principalmente alimentos grasos como el pescado azul (atún, caballa, bonito, salmón, sardinas, arenque...). La vitamina D desempeña diversas funciones en el organismo, incluyendo proliferación y diferenciación celular e inmunomodulación (11). Además, se ha observado que la vitamina D es capaz de suprimir el eje IFN- γ -IP10 (17). Los estudios han observado niveles bajos de vitamina D en pacientes con tiroiditis de Hashimoto respecto a los grupos control (pacientes sanos), pudiendo estar relacionado con los cambios metabólicos del hipotiroidismo (3,6,18).

Recientemente los estudios apuntan hacia la importancia entre la relación de la microbiota intestinal y el desarrollo de la enfermedad de Hashimoto debido a la alta evidencia de que la disbiosis intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de la permeabilidad intestinal (*leaky gut*) favorecen el desarrollo de esta enfermedad. Además, la microbiota intestinal puede afectar a las concentraciones de hormonas tiroideas al controlar la captación de yodo, la degradación y el reciclaje enterohepático de estas hormonas, así como la biodisponibilidad de levotiroxina (19–21).

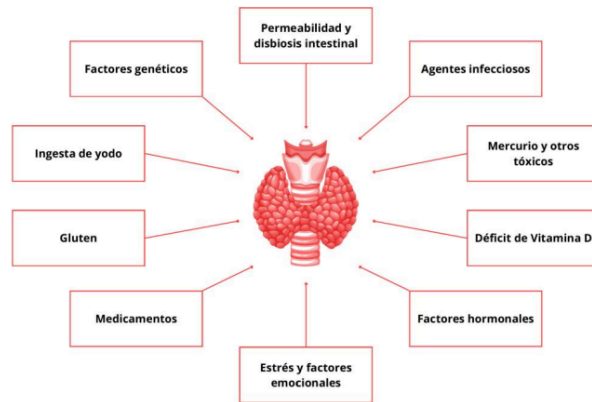


Figura 1. Factores implicados en la etiopatogenia de la Enfermedad de Hashimoto. Fuente: elaboración propia en Canva (7).

1.1.2.1. PERMEABILIDAD INTESTINAL - CELIAQUÍA

El epitelio intestinal es un punto de contacto entre el medio externo y el medio interno. La función de la barrera epitelial gastrointestinal es proteger contra la entrada de antígenos, agentes tóxicos y microorganismos extraños, así como de permitir la entrada de nutrientes esenciales, agua y electrolitos. El transporte de estos fluidos y solutos es regulado por unas células denominadas *tight junctions* o uniones estrechas situadas entre los enterocitos (22).

Las *tight junctions* desempeñan un papel importante como barrera intestinal. Se componen de proteínas que incluyen ocludina, claudina y moléculas de adhesión; éstas se unen a las proteínas de actina. Estas proteínas son el elemento diana de las moléculas que regulan la función de las *tight junctions* y, por lo tanto, son responsables de la regulación de la permeabilidad de la barrera intestinal (22,23).

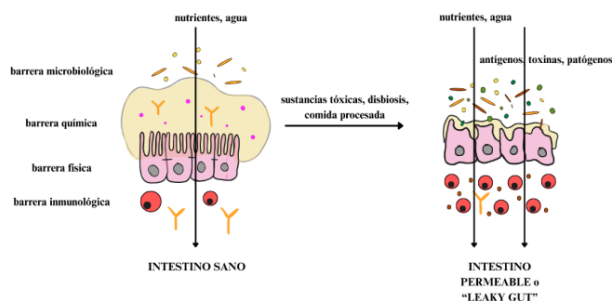


Figura 2. Barrera intestinal. La barrera intestinal consta de 4 capas: microbiológica, química, física e inmunológica. Bajo la influencia de factores exógenos o endógenos, la barrera intestinal se destruye, dejando pasar sustancias al torrente sanguíneo.

Este fenómeno se denomina «intestino permeable o leaky gut». Fuente: elaboración propia en Canva (22)

El aumento de la permeabilidad intestinal permite que endotoxinas y exotoxinas entren en el torrente sanguíneo, desencadenando respuestas inmunitarias e inflamación sistémica. Además, una permeabilidad intestinal elevada puede perjudicar la función de las células epiteliales y reducir la eficacia de la absorción de nutrientes. Diferentes factores pueden afectar la integridad de la barrera intestinal, incluyendo el estrés, invasiones microbianas y respuestas inmunes a infecciones. Otro factor muy importante que también afecta en la permeabilidad intestinal es la ingesta alimentaria. Se ha observado que una dieta alta en grasas o alta en azúcares se relaciona con el aumento de la permeabilidad intestinal y de la inflamación; por el contrario, una dieta alta en fibra y, nutrientes específicos como la glutamina, mejoran y reducen la permeabilidad intestinal, manteniendo así la salud y la función de la barrera intestinal (22,23).

Por otro lado, diversas enfermedades autoinmunes pueden afectar la permeabilidad intestinal, como la enfermedad celíaca (20–22,24). La enfermedad celíaca afecta al 0,5-2% de la población mundial según datos del año 2022 (25) y, en España, el porcentaje es similar, afectando a 450.000 personas aproximadamente. De nuevo, la prevalencia de esta enfermedad es mayor en mujeres que en hombres (proporción 2:1) (26). Se trata de una enfermedad autoinmune a nivel intestinal donde la gliadina del gluten desencadena una respuesta inmunitaria relevante. La gliadina, potenciada por la transglutaminasa tisular (TG2), se une a las células presentadores de antígenos HLA-DQ2/DQ8 y, por tanto, induce una cascada mediada por células T CD4+. Por un lado, las células T CD4+ activadas provocan una reacción inflamatoria mediada por citocinas, atraen a las células T CD8+ citotóxicas, que destruyen los enterocitos inflamados y,

por otro lado, activan las células B. Las células B empiezan entonces a producir anticuerpos contra la gliadina, la transglutaminasa tisular propia del organismo (anti-TG2-Ab) y el endomisio (anti-EMA). Todo ello provoca una inflamación grave de la mucosa intestinal, atrofia de las vellosidades del intestino delgado y aumento de la permeabilidad intestinal. Los síntomas pueden variar y abarcar desde la malabsorción y las molestias gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, hinchazón) hasta manifestaciones extraintestinales como la carencia de hierro, la pérdida de peso, la fatiga crónica y otros síntomas inespecíficos (21).

1.1.3. SINTOMATOLOGÍA

Al comienzo, el paciente que sufre de tiroiditis de Hashimoto no presenta síntomas. Sin embargo, con el agravamiento de la enfermedad deriva a hipotiroidismo y, en este momento, se expresan tanto síntomas como signos en el paciente con tiroiditis de Hashimoto ligados a su evolución a hipotiroidismo como consecuencia del déficit de hormona tiroidea. Los síntomas y signos del hipotiroidismo son diversos, afectando a todos los sistemas: nervioso, gastrointestinal, circulatorio, reproductor, respiratorio, hematopoyético, urinario, muscular y dermatológico (2,27).

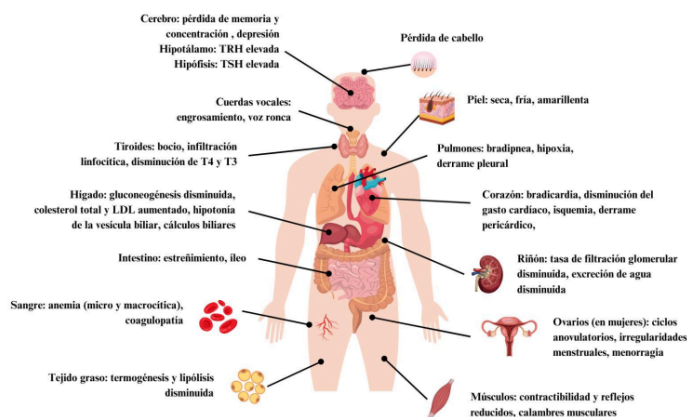


Figura 3. Signos y sintomatología del déficit de hormona tiroidea. Afectación a nivel sistémico que desencadena en una sintomatología a distintos niveles: neurológico, capilar, dermatológico, endocrino, pulmonar, gastrointestinal, renal, muscular, en compartimentos grasos y hematológicos. Fuente: elaboración propia en Canva (2)

1

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

D. / Dña. María Teresa Alfonso Blasco

Sistémicamente, el sistema gastrointestinal se ve afectado por el descenso de peristalsis, el cual deriva en estreñimiento. Además, la hipotonía de la vesícula biliar y la alteración en la composición de la bilis puede provocar la formación de cálculos biliares. Estos pacientes presentan un perfil lipídico alterado, principalmente sufren hiperlipidemia que contribuye al desarrollo y empeoramiento de la cardiopatía isquémica. A nivel hematopoyético, un paciente con hipotiroidismo puede desarrollar diferentes tipos de anemia: anemia normocítica debida a la reducción de la síntesis renal de eritropoyetina; anemia microcítica debida a defectos en la absorción del hierro; y, anemia megaloblástica debida a una gastritis autoinmune asociada que provoca deficiencia de vitamina B12. Finalmente, algunos pacientes pueden llegar a desarrollar lo que se conoce como mixedema, una complicación extremadamente rara del hipotiroidismo, caracterizada por marcadores positivos en anticuerpos TPO, niveles altos de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, cambios corticales inespecíficos en la resonancia magnética y respuestas variables al tratamiento con esteroides. Por otro lado, otros síntomas y signos comunes en pacientes con hipotiroidismo incluyen: fatiga, depresión, pérdida de memoria, dificultad para concentrarse, aumento de peso, dificultad para tolerar el frío, dolor articular y muscular, estreñimiento, piel y cabello secos, problemas menstruales (ciclos irregulares, infertilidad...) y ritmo cardíaco lento; además del posible aumento de tamaño de la glándula tiroides (bocio) (2).

1.1.4. TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento para la enfermedad de Hashimoto es controlar el hipotiroidismo, consistiendo en la administración oral de hormona de tiroxina sintética denominada Levotiroxina (L-T4), la cual se absorbe en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno y en el ileon (28).

Las dosis diarias de Levotiroxina deben estar entre 1,5-1,8 µg/kg y deben tomarse en ayunas (30-60 min. antes del desayuno) ya que los alimentos pueden alterar la digestión y la absorción del medicamento (20). Esta terapia sustitutiva se prolonga durante toda la vida para poder alcanzar los niveles normales de TSH circulante. La Levotiroxina se puede encontrar en diferentes formatos o fórmulas (tableta, soluciones líquidas, cápsulas de gel) según las necesidades y situación del paciente (3,6), como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distintas formulaciones de Levotiroxina (líquida y gel) y para qué situaciones están indicadas. Fuente: tabla traducida de (6).

Formulaciones de L-T4	Indicaciones de la terapia
Solución líquida	<ul style="list-style-type: none">▪ Pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer de tiroides (sin malabsorción).▪ Pacientes con intolerancia a la lactosa.▪ Pacientes con malabsorción debido a interferencias con café o comida durante el desayuno.▪ Pacientes sometidos a cirugía bariátrica.▪ Pacientes con un aumento en el pH gástrico, una condición que puede ocurrir cuando el paciente usa inhibidores de la bomba de protones o padece de gastritis atrófica.▪ Embarazo, recién nacidos y niños.
Cápsula de gel	<ul style="list-style-type: none">▪ Pacientes con gastritis.▪ Pacientes con malabsorción relacionada con el café.

Se ha observado que una gran cantidad de pacientes requieren de un aumento de dosis de levotiroxina para que ésta tenga efectividad, debido a factores que reducen su absorción. Entre estos factores encontramos enfermedades gastrointestinales, interacciones con medicamentos e interacciones con alimentos (20,24,28).

Tabla 2. Agentes y condiciones que presentan un impacto en la absorción de la Levotiroxina. Fuente: traducción (29).

Alteraciones del estómago y del intestino delgado	Interacciones con fármacos	Interacciones con alimentos
<ul style="list-style-type: none">▪ Gastritis autoinmune▪ Cirugía bariátrica▪ Enfermedad celiaca▪ Gastroparesia▪ Infección por <i>Giardia</i>▪ Infección por <i>Helicobacter pylori</i> (y gastritis atrófica)▪ Malabsorción de lactosa▪ Cirrosis hepática▪ Colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none">▪ Tratamientos antiácidos (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2, sucralfato)▪ β-bloqueantes▪ Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y colesvelam)▪ Sales de calcio (carbonato, citrato y acetato)▪ Resinas de intercambio catiónico (Kayexelate)▪ Carbón vegetal▪ Cromo▪ Ciprofloxacina▪ Sulfato ferroso▪ Lantano▪ Multivitaminas (que contengan sulfato ferroso o carbonato cálcico)▪ Bifosfonatos orales▪ Orlistat▪ Aglutinantes del fosfato (sevelamer, hidróxido de aluminio)▪ Sulfonato de poliestireno▪ Rifampicina▪ Raloxifeno▪ Simeticona▪ Antidepresivos tricíclicos	<ul style="list-style-type: none">▪ Café▪ Fibra▪ Pomelo▪ Ingesta con comida▪ Papaya▪ Soja y semillas de soja

Una gran parte de los pacientes con enfermedad de Hashimoto sufren también problemas gastrointestinales como celiaquía, intolerancia a la lactosa, reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, alergias alimentarias, infección por *H. Pylori*, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, gastritis, etc. que afectan en la absorción de levotiroxina y, como consecuencia, se les aumenta la dosis. En el caso de la enfermedad celíaca y la intolerancia a la lactosa se debe a un aumento en la permeabilidad intestinal, así como la atrofia de la mucosa (20,24).

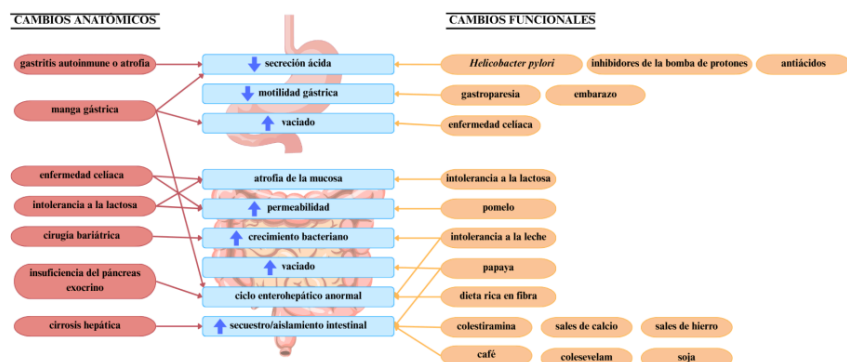


Figura 4. Resumen de los cambios anatómicos y funcionales que pueden reducir o ralentizar la absorción de levotiroxina en el tracto gastrointestinal. Fuente: elaboración propia en Canva (20).

La enfermedad celíaca a menudo no suele ser diagnosticada en los pacientes con enfermedad de Hashimoto. En el caso de que el paciente muestre resistencia al tratamiento con levotiroxina, se le realizaría una biopsia y se podría diagnosticar la celiaquía (30). Además, son diferentes estudios los que relacionan la malabsorción de levotiroxina con la enfermedad celíaca no tratada (31,32). Varios estudios han reportado mejoras en la absorción de levotiroxina en estos pacientes tras el tratamiento con una dieta sin gluten, pudiendo reducir las dosis de levotiroxina (33,34). Por otro lado, también hay estudios que confirman la mejora en la absorción de levotiroxina cuando los pacientes con intolerancia a la lactosa siguen una dieta sin lactosa (24).

A nivel nutricional, encontramos alimentos y nutrientes que interaccionan con la levotiroxina disminuyendo su absorción y aumentando la permeabilidad intestinal. Entre ellos se encuentran (35):

- Pomelo y zumo de pomelo.
- Leche de vaca.
- Soja y derivados.
- Fibra dietética.
- Café.
- Papaya.
- Suplementos de calcio y de hierro.

Un estudio (36) recomienda la realización de cuestionarios de cribado que midan el riesgo de malabsorción que tiene el paciente con tiroiditis de Hashimoto y/o hipotiroidismo. Este cuestionario aborda los problemas gastrointestinales previamente mencionados (celiaquía, intolerancia a la lactosa, gastritis, reflujo gastroesofágico, infección por H. Pylori, alergias alimentarias, etc.) así como ciertos hábitos dietéticos (ingesta de soja, alcohol, cítricos, etc.) (20).

1.2. SUPLEMENTOS DE L-GLUTAMINA

La L-glutamina es un aminoácido no esencial que se sintetiza en el organismo (músculo esquelético principalmente) a partir del aminoácido glutamato mediante una reacción con amoníaco catalizada por la enzima glutamina sintetasa. Desempeña un importante papel en la división de las células epiteliales del tracto gastrointestinal, sirviendo como sustrato energético para los enterocitos y las células inmunitarias como los leucocitos y los linfocitos T. La depleción de glutamina durante infecciones, lesiones o estrés metabólico, debido a su alta demanda, provoca atrofia e hiperpermeabilidad de las células epiteliales intestinales (23).

Dentro de la función de síntesis proteica se ha demostrado que la glutamina favorece la expresión de algunas proteínas de las *tight junctions*, como las claudinas y las ocludinas, a través de las cuales refuerza la función de barrera y reduce la permeabilidad intestinal (23).

Actualmente, existen controversias respecto a la dosis y la duración óptimas de la suplementación oral con L-glutamina. Se han llevado a cabo varios estudios con este suplemento en diferentes poblaciones que presentaban diversas enfermedades: enfermedad de Crohn, cáncer, pancreatitis aguda severa, enfermedades hepáticas, cirugías, enfermedades renales, enfermedades cardiovasculares o del sistema hematopoyético

(23). Sin embargo, los datos mostrados en una revisión de metaanálisis (23) concluyen que una duración de máximo 2 semanas resulta ser efectiva sobre la permeabilidad intestinal respecto a los estudios de una duración mayor. Sin embargo, uno de los estudios analizados (37) sí reporta una disminución ⁵ de la permeabilidad intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn. Éste mismo estudio se vuelve a analizar en una revisión sistemática de ¹² la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) (38) donde se incluyen cuatro ensayos clínicos con pacientes que sufren de enfermedad de Crohn; tres de ellos no tienen resultados significativos sobre la permeabilidad intestinal, pero uno de ellos sí (37). En él se habla de la administración de 0,5 g/Kg/día de glutamina durante 8 semanas, respecto a los otros ensayos donde la duración era menor (2 y 4 semanas). Por otro lado, un ensayo clínico (39) en pacientes con síndrome de intestino irritable post-infección, se les administran 15g/día de glutamina durante 8 semanas, y sí se encuentran resultados significativos respecto a la reducción de la permeabilidad intestinal. Finalmente, un ensayo cruzado (40) se centra en pacientes que realizan ejercicio físico, pautando dosis de 0,25 g/Kg hasta 0,9 g/Kg progresivamente. En él se obtienen resultados significativos acerca de la reducción de la permeabilidad intestinal y, además, menciona que a mayor dosis mayor efectividad. Esto último también es apoyado por el metaanálisis (23).

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) sigue sin determinar una posología concreta acerca del suplemento de L-glutamina para la mejora de la permeabilidad intestinal. En el documento (41) se menciona una dosis mínima de 5g/día asociada con diversas situaciones beneficiosas: la disminución de la permeabilidad de las células intestinales, el restablecimiento de los niveles plasmáticos de glutamina tras un episodio de estrés metabólico, la contribución a la síntesis proteica y la reposición de las reservas de carbohidratos en el músculo y el hígado (41). Este suplemento es comúnmente utilizado en el ámbito deportivo con el objetivo de estimular la síntesis proteica, empleando la dosis mencionada. Sin embargo, no podemos comparar ambas situaciones ya que tienen objetivos totalmente distintos.

1.3. ENFERMEDAD DE HASHIMOTO Y CELIAQUÍA

Existe un gran número de personas que sufren ambas patologías autoinmunes: la prevalencia de la enfermedad celíaca en pacientes con enfermedad de Hashimoto oscila entre el 5% y el 15% (42). En los últimos años, se ha comenzado con el estudio del tratamiento para estos pacientes con ambas condiciones porque se está viendo la relación entre el aumento de dosis de Levotiroxina y su malabsorción, como

consecuencia del daño en ⁷ la barrera intestinal y el aumento de la permeabilidad. En los recientes estudios, se afirma la mejora de la absorción de levotiroxina tras una dieta sin gluten en estos pacientes y, por ende, la reducción de la dosis de levotiroxina (24).

Por otro lado, existen estudios sobre la suplementación de L-glutamina para disminuir la permeabilidad intestinal y, como consecuencia, mejorar la absorción de nutrientes y función de la barrera intestinal. A pesar de estos resultados, no existen estudios que aborden de manera conjunta los conceptos explicados.

2. JUSTIFICACIÓN

Por todo lo expuesto anteriormente, se propone pautar ⁴ una dieta sin gluten suplementada con L-glutamina en pacientes en tratamiento con levotiroxina cuya sintomatología no mejora, con el fin de reforzar y mejorar la recuperación de la barrera y permeabilidad intestinal y, por lo tanto, seguir reduciendo la dosis de levotiroxina.

La presente investigación tiene el potencial de aportar beneficios significativos tanto a nivel clínico como en la calidad de vida de los pacientes afectados por ambas patologías autoinmunes, al tiempo que contribuye a mejorar su bienestar mediante la disminución de las comorbilidades asociadas. La enfermedad de Hashimoto y la celiaquía están estrechamente relacionadas con la disfunción ⁷ de la barrera intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal, por ello, la suplementación de este aminoácido es clave para el mantenimiento del buen funcionamiento de la mucosa intestinal, pudiendo reducir la activación del sistema inmunológico, beneficiando al mismo tiempo en la evolución de ambas enfermedades. Como consecuencia, se mejoraría y facilitaría la absorción de nutrientes y medicamentos como la Levotiroxina y, por ende, reducir la dosis necesaria de este medicamento para mantener los niveles óptimos de hormonas tiroideas en sangre, lo que minimizaría la variabilidad de respuesta al tratamiento y reduciría el riesgo de efectos adversos asociados a dosis elevadas de levotiroxina. Además, la combinación de una mejor absorción intestinal de nutrientes y medicamentos y una reducción de la inflamación intestinal podría contribuir a una disminución de ⁷ síntomas digestivos como hinchazón, malestar abdominal y fatiga crónica, entre otros, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, la mayoría de los enfoques terapéuticos de la enfermedad de Hashimoto y la celiaquía se centran en la sustitución hormonal y la eliminación del gluten en la dieta, respectivamente. La suplementación con L-glutamina podría suponer un avance significativo al ofrecer un tratamiento complementario basado en la modulación de la función intestinal. Además, conseguiríamos una mayor adherencia y personalización del tratamiento, permitiendo al paciente tener un régimen terapéutico más estable al reducir la necesidad de ajustes frecuentes de la dosis de levotiroxina. Por otra parte, debido al aumento de las enfermedades autoinmunes, el hecho de encontrar estrategias nutricionales y terapéuticas que mejoren la eficacia de los tratamientos actuales podrían tener un impacto significativo en la carga del sistema de salud, disminuyendo la necesidad de consultas frecuentes, optimizando los recursos médicos y reduciendo los costes.

Finalmente, este proyecto promueve nuevas líneas de investigación sobre el papel de los aminoácidos en la regulación de enfermedades autoinmunes y su potencial para mejorar la eficacia de tratamientos convencionales.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Este proyecto plantea evaluar un tratamiento integral con dieta, fármaco y ⁹ el efecto de la suplementación con L-glutamina en pacientes que cursan con enfermedad de Hashimoto y celiaquía simultáneamente, con el fin de reducir la permeabilidad intestinal de estos pacientes, mejorar la absorción de Levotiroxina y reducir las dosis de este fármaco.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar el efecto de la suplementación con L-glutamina sobre la integridad de la barrera intestinal, a través de marcadores de permeabilidad e inflamación intestinal.
2. Determinar la variación en la absorción y biodisponibilidad de la levotiroxina en los pacientes que reciben la suplementación con L-glutamina.
3. Evaluar los cambios en la función tiroidea y en la respuesta autoinmune mediante los niveles de hormonas tiroideas (TSH, T4, T3) y de anticuerpos antitiroideos (anti-TPO y anti-TG), respectivamente.
4. Establecer la dosis y duración óptimas del tratamiento con L-glutamina para maximizar los efectos beneficiosos observados.
5. Cumplir el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) de salud y bienestar en nutrición clínica: mejorar la calidad de vida de estos pacientes tras la intervención con L-glutamina, mejorando los síntomas gastrointestinales, así como la estabilidad del tratamiento hormonal.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio experimental, concretamente un ensayo clínico cruzado (cross-over), aleatorizado y doble ciego. Este tipo de estudio nos permitirá que cada sujeto actúe como su propio control.

17

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

La población de estudio está compuesta por pacientes adultos, tanto mujeres como hombres, diagnosticados simultáneamente con enfermedad de Hashimoto y enfermedad celíaca. Nuestra muestra se centrará en aquellos pacientes con residencia actual en la comunidad de Madrid y, se llevará a cabo un muestreo aleatorizado simple entre aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha utilizado el software EPIDAT 4.2. Al no existir datos de la prevalencia de personas que cursen con ambas condiciones en la comunidad de Madrid, se hará el cálculo a partir de la población total actual de esta comunidad (7.001.715) como tamaño de la población y el porcentaje medio estimado que sufren celiaquía y enfermedad tiroidea autoinmune (10%) conjuntamente (42). Se ha considerado un nivel de confianza de 95% y una precisión de 5%. El resultado obtenido es de 139 sujetos, pero se le debe sumar un 10% de las personas que podrían abandonar el proyecto. Finalmente, quedaría un resultado de 153 sujetos.

A continuación, se explican los criterios de inclusión y exclusión para el reclutamiento de pacientes:

4

4.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de enfermedad de Hashimoto y enfermedad celíaca de manera simultánea (con diagnóstico médico confirmado).
- Sexo: masculino y femenino.
- Edad: 18-65 años.
- IMC entre 18.5 – 30 Kg/m².
- Residencia en la comunidad de Madrid.



- Todas etnias y nacionalidades.
- Pacientes que lleven una dieta normoproteica.
- Pacientes en tratamiento sustitutivo con Levotiroxina de manera estable (al menos 3 meses previos al inicio del estudio)
- Pacientes que sigan una dieta estricta sin gluten (al menos 6 meses previos al inicio del estudio).
- Pacientes sin enfermedades digestivas de malabsorción o mentales.
- Compromiso de no iniciar nuevos tratamientos farmacológicos, nutricionales o de suplementación durante el ensayo.
- Firma del consentimiento informado y aceptación de la participación de manera voluntaria.
- Disponibilidad para realizar los dos periodos de intervención y el periodo de lavado (wash-out).

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con otras enfermedades autoinmune añadidas (lupus, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1, gastritis autoinmune, ect.)
- Presencia de enfermedades digestivas activas o no controladas que presenten un impacto sobre la absorción intestinal y/o requieren de tratamiento inmunosupresor.
- Presencia de alergias y/o intolerancias alimentarias (a parte de la celiaquía).
- Pacientes que presenten insuficiencia renal, hepática o cardíaca que contraindiquen la suplementación con L-Glutamina.
- Pacientes que estén consumiendo suplementos de L-Glutamina y/o inmunomoduladores en los 3 meses previos al estudio.
- Pacientes que estén llevando una dieta hiperproteica.
- ¹⁶ Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con alcoholismo y/o adicción a otras drogas y/o fumadores.
- Participación simultánea en otro estudio clínico o experimental.
- Pacientes con dificultad para adherirse al tratamiento y/o al seguimiento (por motivos médicos, cognitivos o personales).
- Rechazo al firmar el consentimiento informado.

Inicialmente se consideró excluir todo tipo de enfermedades digestivas (EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), SIBO, síndrome del intestino irritable, gastroparesia, infección por *Helicobacter pylori*, gastritis...), pero se ha valorado únicamente descartar aquellas que comprometan la absorción intestinal debido al pequeño tamaño muestral. En la historia clínica de los pacientes se incluirán los datos sobre patologías digestivas de cada paciente, pudiendo incluso, según los resultados, realizar análisis secundarios.

³ En el caso de que el paciente presente otra condición no nombrada anteriormente que, a juicio del investigador, pueda comprometer la validez de los resultados o la seguridad del paciente y la adherencia al protocolo, será motivo de exclusión.

4.3. MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DE ESTUDIO

El reclutamiento tendrá lugar en los hospitales tanto públicos como privados y los centros de salud de la comunidad de Madrid a través de folletos y posters, así como su comunicación en las consultas de endocrinología, digestivo y nutrición. Aquellos pacientes que muestren interés se les evaluará según los criterios de inclusión y exclusión para poder ser seleccionados como muestra de estudio. En esta selección, los pacientes candidatos serán citados con el investigador. se les explicará el estudio completo y se les proporcionará una hoja informativa sobre ello. También se deberá verificar el cumplimiento de los criterios y la firma del consentimiento informado y, finalmente, se les entregará el material necesario.

En cuanto a las variables y los métodos de recogida de datos de cada una de ellas se explica a continuación de manera detallada. Este proyecto tiene como variable independiente la suplementación con L-Glutamina que se administrará durante la intervención según el ensayo diseñado (cross-over). Esta variable influirá en los distintos parámetros (variables dependientes) que evaluaremos a lo largo del ensayo.

Para poder cuantificar y analizar ⁹ el efecto de la suplementación con L-Glutamina (variable independiente) en los pacientes, debemos medir diversas variables dependientes, cuyos valores de referencia se encuentran en Anexo 1:

- Para evaluar la permeabilidad intestinal se realizarán dos pruebas:
 - *Test de lactulosa/manitol*: Esta prueba nos indica si hay alteraciones/daños en ³ la mucosa del intestino delgado, concretamente de la permeabilidad intestinal.

Consiste en la ingesta oral de una solución con estos dos azúcares (100 ml de agua, 18,2 g de manitol y 18,2 g de lactulosa) tras un ayuno de toda la noche que, posteriormente, se recolectará la orina durante las próximas 5 h y serán medidos mediante cromatografía. Se calculará el ratio lactulosa/manitol (43).

- *Zonulina en heces*: proteína encargada de la regulación de las uniones estrechas intestinales (*tight junctions*). Si los niveles de zonulina están elevados, significa que las uniones estrechas se encuentran abiertas de forma prolongada, permitiendo el paso de todo tipo de sustancias (*leaky gut*) (44).
- Se medirán los niveles de vitamina B12 en sangre como parámetro de referencia para evaluar la absorción intestinal. La vitamina B12 se absorbe en el íleon, último fragmento del intestino delgado, por ello, este dato nos permitirá valorar los cambios en la absorción a nivel intestinal.
- Para medir los niveles hormonales de TSH, T4 y T3 se realizarán analíticas de sangre.
- La medición de los niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-TG también se evaluará a través de una analítica de sangre.
- Para evaluar la inflamación intestinal y sistémica se analizarán dos biomarcadores:
 - *Proteína C reactiva (PCR) en sangre*: la elevación en sangre de esta proteína nos indica inflamación sistémica.
 - *Calprotectina fecal*: niveles altos en heces nos indica inflamación intestinal (45). Se emplea principalmente para ayudar en el diagnóstico entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el síndrome del intestino irritable (SII), así como otras enfermedades, entre ellas la enfermedad celíaca.
- También se evaluarán los síntomas gastrointestinales mediante el Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Se trata de un cuestionario validado que consta de 15 preguntas/ítems combinados en cinco grupos de síntomas: reflujo, dolor abdominal, indigestión, diarrea y estreñimiento. Se puntúa en una escala que va de 1 a 7 puntos, siendo 1 la ausencia de síntomas y 7 la presencia de síntomas muy molestos (46,47) (Anexo 2).

- Respecto a la calidad de vida del paciente se medirá a través del cuestionario SF-36. Este cuestionario está compuesto por 36 preguntas/ítems con el fin de recoger información acerca del estado de salud del paciente, donde se incluyen los siguientes aspectos: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Para cada uno de estos aspectos se puede corresponder una puntuación, de tal forma que a mayor puntuación mejor es el estado de salud del paciente (48) (Anexo 3).
- La dosis de Levotiroxina que se le administra al paciente será ajustada por el endocrinólogo en todo momento a lo largo del ensayo según los niveles de TSH, T4 y T3. Finalmente, se medirá la variación mediante las siguientes ecuaciones:

$$\text{Diferencia absoluta} = \text{Dosis final } (\mu\text{g/día}) - \text{Dosis basal } (\mu\text{g/día})$$

$$\% \text{ de reducción} = (\text{Dosis basal} - \text{Dosis final}) / \text{Dosis basal} \times 100$$

¹² **Tabla 3.** Tabla de las variables a analizar en el proyecto. Fuente: elaboración propia.

Variable	Tipo (Dependiente/Independiente)	Instrumento de medida	Momento de recogida
<i>Suplementación con L-Glutamina</i>	Independiente	Intervención	Durante la intervención
<i>Permeabilidad intestinal</i>	Dependiente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Test de lactulosa/manitol (orina) ▪ Zonulina en heces 	Basal y tras la intervención
<i>Absorción intestinal (vitamina B12 sérica)</i>	Dependiente	Análisis de sangre	Basal y tras la intervención
<i>Niveles hormonales (TSH, T4, T3)</i>	Dependiente	Análisis de sangre	Basal y tras la intervención
⁶ <i>Niveles de anticuerpos (anti-TPO y anti-TG)</i>	Dependiente	Análisis de sangre	Basal y tras la intervención
<i>Marcadores inflamatorios (PCR y Calprotectina)</i>	Dependiente	Análisis de sangre Análisis en heces	Basal y tras la intervención
<i>Síntomas gastrointestinales</i>	Dependiente	Cuestionario validado: Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)	Basal y tras la intervención
⁴ <i>Calidad de vida</i>	Dependiente	Cuestionario SF-36	Basal y tras la intervención
<i>Dosis de Levotiroxina</i>	Dependiente	¹⁴ Revisión de la historia clínica del paciente: trabajar juntamente con el endocrinólogo	Basal, seguimiento y tras la intervención

4.4. INTERVENCIÓN Y SEGUIMIENTO

En primer lugar, una vez seleccionada nuestra muestra de estudio ($n = 139$) según los criterios de inclusión y exclusión, la muestra se dividirá aleatoriamente en dos grupos, la mitad en cada uno (grupo A con $n = 69$ y grupo B con $n = 70$). Al inicio del ensayo, se tendrá una primera visita para la elaboración de la historia clínica, la medición de las variables dependientes y la recogida de los datos basales de los pacientes en los respectivos hospitales públicos de Madrid: permeabilidad intestinal, absorción intestinal (vitamina B12 sérica), niveles hormonales (TSH, T4 y T3), ⁶ niveles de anticuerpos (anti-TPO y anti-TG), marcadores inflamatorios (PCR y calprotectina), síntomas gastrointestinales, calidad de vida y dosis de levotiroxina. También, se les darán las instrucciones sobre la administración del suplemento (L-glutamina o placebo) y de las visitas de seguimiento al hospital de referencia.

Posteriormente, a cada grupo (A y B) se le asignará una intervención:

- **Intervención I:** los pacientes tomarán un placebo (maltodextrina) con dosis de 30g/día durante 8 semanas, siguiendo las indicaciones del endocrinólogo sobre las dosis de levotiroxina y del dietista-nutricionista sobre la dieta sin gluten normoproteica.
- **Intervención II:** los pacientes tomarán suplementos de L-glutamina oral con dosis de 30g/día, durante 8 semanas, continuando con las indicaciones del endocrinólogo sobre las dosis de levotiroxina y del dietista-nutricionista sobre la dieta sin gluten normoproteica.

Se hace hincapié en el seguimiento de una dieta normoproteica ($0,8 - 1 \text{ g/Kg/día}$) pautada por el dietista-nutricionista correspondiente, para evitar sesgos y resultados falsos o que den a confusión, ya que, si no sabemos la proteína que está consumiendo el paciente en su día a día a través de la alimentación, no sabremos si el efecto sobre la permeabilidad intestinal se debe al suplemento de L-glutamina o a la dieta hiperproteica; además de otras interpretaciones erróneas. Por otro lado, se tendrán en cuenta los alimentos que de forma natural contienen L-glutamina, ¹⁴ siendo principalmente aquellos de origen animal, aunque también encontramos de origen vegetal, tal y como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Tabla de alimentos que son fuente de L-glutamina. Fuente: elaboración propia.

Alimentos de origen animal	Alimentos de origen vegetal
<ul style="list-style-type: none">▪ Carne de res magra▪ Pollo▪ Pavo▪ Pescado (azul y blanco)▪ Huevos▪ Productos lácteos: leche, yogur natural, queso	<ul style="list-style-type: none">▪ Soja▪ Tofu▪ Lentejas▪ Garbanzos▪ Espinacas▪ Perejil▪ Repollo▪ Arroz integral

Considerando que el contenido de L-glutamina en las proteínas es de un 6% aproximadamente (49), en una dieta normoproteica (0,8 – 1 g/Kg/día) estaríamos hablando que cada paciente consume un total de 0,05 – 0,06 gramos de L-glutamina/Kg/día a través de los alimentos. Además, el resto de la dieta será controlada por el dietista-nutricionista siguiendo las recomendaciones dietéticas de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de una alimentación saludable y sostenible.

Por lo explicado anteriormente en el apartado “suplementos de L-glutamina”, en este proyecto se propone una suplementación de L-glutamina con dosis de 30g/día (dosis alta) con una duración de 8 semanas. A pesar de lo que el metaanálisis (23) concluye sobre la duración, como en él se analizan patologías muy diversas (desde la enfermedad de Crohn hasta VIH, pancreatitis aguda, sepsis, procesos quirúrgicos, etc.) y, el estudio que obtiene resultados más prometedores es acerca de la enfermedad de Crohn, enfermedad más relacionada con la enfermedad celíaca y la permeabilidad intestinal, se ha escogido de referencia este último que, también es utilizado en la revisión sistemática de la ESPEN (38) y comparado con otros estudios con la misma patología. Y, respecto a la dosis, en todos ellos coincide en administrar altas dosis para obtener resultados.

Para la suplementación con L-glutamina se ha elegido L-glutamina kyowa en formato polvo de la marca Scientific Nutrition por su calidad y evidencia científica respaldada, así como por su facilidad de uso para conseguir la dosis de 30 g/día. La administración del suplemento se dividirá en 3 tomas de 10 gramos (1 cazo) cada una al día: por la mañana al levantarse, por la tarde y antes de dormir.

Tabla 5. Distribución de las tomas de L-glutamina a lo largo de un día. Fuente: elaboración propia.

Tomas		Suplemento L-glutamina
Toma 1 (por la mañana)		10 gramos (1 cazo) + Agua
Toma 2 (por la tarde)		10 gramos (1 cazo) + Agua
Toma 3 (antes de dormir)		10 gramos (1 cazo) + Agua
TOTAL		30 gramos/día

Y, en cuanto al placebo, que se utilizará maltodextrina, utilizaremos las del mismo laboratorio, Scientific Nutrition, de nuevo por su formato, precio y evidencia científica respaldada.

En la Fase 1, el grupo A comenzará con la intervención I (placebo) y el grupo B con la intervención II (L-glutamina) durante 8 semanas. Tras las 8 semanas de intervención, tendrá lugar la segunda visita de seguimiento en el hospital de referencia para la recogida de datos (variables dependientes); además, se le explicará que en las 2 próximas semanas no habrá intervención con el suplemento (periodo de wash-out o lavado). Una vez acabada la semana, tendrán la tercera visita de seguimiento en el hospital de referencia para explicar la fase 2 de la intervención: el grupo A comenzará con la intervención II (L-glutamina) y el grupo B la intervención I (placebo), de nuevo, durante 8 semanas. Tras ello, tendrá lugar la cuarta visita de seguimiento en el hospital de referencia para recoger, de nuevo, los datos obtenidos (variables dependientes). Finalmente, obtendremos los resultados de todas las visitas, los cuales analizaremos con programas estadísticos y sacaremos conclusiones.

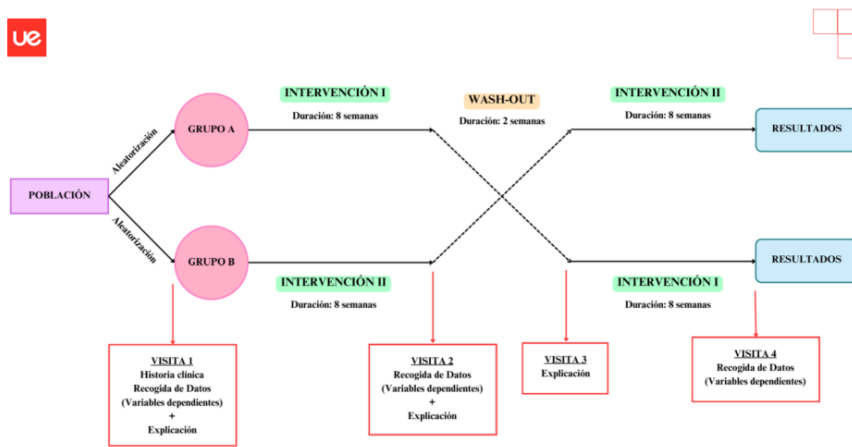


Figura 5. Esquema de la intervención y seguimiento del ensayo clínico cruzado (cross-over). Fuente: elaboración propia en Canva.

Tabla 6. Tabla resumen de las características del estudio. Fuente: elaboración propia.

Muestra total y división en grupos	Rango de edad y sexo	Intervención		Duración de la intervención	Patologías	Dieta y tratamiento	Tipo de estudio
		Intervención I	Intervención II				
N = 139 Grupo A (n = 69) Grupo B (n = 70)	18-65 años Masculino y femenino	30g/día maltodextrina	30g/día suplemento de L-glutamina	8 semanas	Tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad Celiaca	Dieta sin gluten normoproteica Levotiroxina	Cross-over

4.4.1. CRONOGRAMA



Figura 6. Cronograma. Fuente: elaboración propia en Canva.

4.4.2. EQUIPO DE TRABAJO

Respecto al equipo de trabajo, va a estar formado por dietistas-nutricionistas, médicos endocrinólogos y digestivos, enfermeros y técnicos de laboratorio.

El investigador principal seré yo y me acompañarían otros investigadores como dietistas-nutricionistas y médicos (endocrinólogos y digestivos). Nos encargaríamos del reclutamiento de pacientes (comunicación a través de la consulta y folletos/posters informativos), posteriormente, también llevaríamos a cabo el papeleo para que los pacientes puedan participar en el ensayo, así como la explicación, la redacción de su historia clínica y seguimiento de la dieta sin gluten normoproteica. En cada visita también nos encargaríamos de las explicaciones pertinentes. También nos encargaríamos de los cálculos estadísticos, evaluaríamos y analizaríamos los resultados obtenidos, seguido de la discusión y las conclusiones.

Trabajo Fin de Máster Universitario en Nutrición Clínica – 2024/25

D. / Dña. María Teresa Alfonso Blasco

Los enfermeros se encargarían de la recogida de datos (variables) a través de las distintas pruebas (analíticas de sangre, heces, cuestionarios...). Por otro lado, también participarían técnicos de laboratorio para la realización del análisis de las pruebas mencionadas.

4.4.3. PRESUPUESTO

Para la elaboración del presupuesto se han tomado de referencia los siguientes precios (aproximados):

- Suplemento de L-glutamina y la maltodextrina: Scientific Nutrition
- Pruebas de laboratorio: Laboratorio Calderón
- Impresión: Copistería
- Material fungible: Labolan
- Software estadístico: IBM SPSS statistics

El presupuesto detallado se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Tabla desglosada del presupuesto hipotético del estudio. Fuente: elaboración propia.

Partida	Detalle	Coste estimado (€)
Suplementación (L-Glutamina)	30 g/día x 60 días (8 semanas) x 2 intervenciones x 139 pacientes = 500.400 g = 500,4 Kg x 60 €/Kg = 30.024 €	30.024 €
Placebo	30g/día maltodextrina x 60 días (8 semanas) x 2 intervenciones x 139 pacientes = 500.400 g = 500,4 Kg x 10 €/Kg = 5.004 €	5.004 €
Pruebas de laboratorio	3 visitas por paciente (139 pacientes): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Test lactulosa/manitol: 3 visitas x 139 pacientes x 70 € = 29.190 € ➤ Zonulina en heces: 3 visitas x 139 pacientes x 50 € = 20.850 € ➤ Calprotectina en heces: 3 visitas x 139 pacientes x 50 € = 20.850 € ➤ Análisis de sangre (PCR, TSH, T4, T3, anti-TPO y anti-TG): 3 visitas x 139 pacientes x 70€ = 29.190 € 	100.080 €
Cuestionarios e impresión	GSRS = 139 pacientes x 3 visitas x 3 hojas x 0,03 €/hoja = 38 € SF-36 = 139 pacientes x 3 visitas x 4 hojas x 0,03 €/hoja = 50 € Consentimientos = 139 pacientes x 3 visitas x 4 hojas x 0,03 €/hoja = 50 € Hojas informativas = 139 pacientes x 3 visitas x 4 hojas x 0,03 €/hoja = 50 €	188 €
Material fungible y transporte	Kits de recogida, guantes, etiquetas, refrigeración, traslado de muestras	2.000€
Software estadístico	Licencia SPSS	200 €
Difusión científica	Pósters, maquetación, inscripción a jornadas o congresos	200 €
Costes de personal	Duración de 14 meses: <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 dietistas-nutricionistas: 2 x 1.500 € x 14 meses = 42.000 € ➤ 2 médicos endocrinos: 2 x 2.000 € x 14 meses = 56.000 € ➤ 2 médicos digestivos: 2 x 2.000 € x 14 meses = 56.000 € ➤ 3 enfermeros: 3 x 1.000 € x 14 meses = 42.000 € ➤ 2 técnicos de laboratorio: 2 x 1.000 € x 14 meses = 28.000 € 	224.000 €
Contingencias	Para posibles imprevistos (10%)	36.170 €
TOTAL		397.866 €

4.5. GESTIÓN DE LOS DATOS - ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la gestión estadística de los datos se empleará el software IBM SPSS. El análisis estadístico comprenderá distintas etapas:

1. Análisis descriptivo: se calcularán análisis descriptivos apropiados para caracterizar las variables. Para las variables continuas, se estimarán medidas de tendencia central y dispersión, como la media, la mediana, la desviación estándar y el rango intercuartílico, dependiendo de cuál sea la distribución de los datos. En el caso de que se traten de variables categóricas, se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.
2. Análisis de normalidad: para determinar la distribución de las variables continuas, se emplearán las pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, dependiendo del tamaño muestral. Este paso nos permitirá saber qué pruebas debemos emplear en el análisis estadístico: paramétricas o no paramétricas.
3. Comparación de grupos: debido a que la variable independiente es la suplementación con L-glutamina, se compararán ambos grupos:
 - a. Diferencias en variables continuas entre el grupo con y sin suplementación: se empleará la prueba t de Student si la distribución resulta ser normal o la prueba de Mann-Whitney U si no es normal. Esto mismo se aplicará en las variables de permeabilidad intestinal, niveles hormonales, anticuerpos, marcadores inflamatorios y dosis de levotiroxina.
 - b. Para comparar más de dos grupos se utilizará un ANOVA de una vía para los datos con distribución normal o la prueba de Kruskal-Wallis en caso de resultar ser una distribución no normal.
 - c. Para analizar la relación entre variables categóricas (presencia o ausencia de síntomas gastrointestinales) se emplearán las pruebas de chi-cuadrado o de Fisher si los valores esperados en alguna celda son inferiores a 5.
4. Análisis de asociación y correlación: se correlacionarán la permeabilidad intestinal y los niveles de marcadores inflamatorios utilizando el coeficiente de correlación de Pearson si los datos siguen una distribución normal y, en el caso contrario, se empleará el coeficiente de Spearman. Por otro lado, se analizará el impacto de la suplementación sobre los niveles hormonales y anticuerpos utilizando un modelo de regresión lineal múltiple, ajustando posibles factores de confusión. También, se medirá la influencia de la suplementación en la calidad de vida y síntomas gastrointestinales,

aplicando un modelo de regresión logística. Y, por último, se analizará la relación entre la suplementación y la dosis de levotiroxina utilizando un modelo de regresión lineal simple.

Se establecerá un umbral de significancia estadística de $p < 0.05$ para considerar diferencias estadísticamente significativas y, se calcularán intervalos de confianza del 95%.

Finalmente, la gestión de datos se llevará a cabo con el cumplimiento de los principios de confidencialidad y protección de datos, siguiendo las normativas de investigación en la salud y la Declaración de Helsinki.

4.6. LIMITACIONES

Al tratarse de un cross-over, encontramos algunas limitaciones debido al tipo de estudio. Por ejemplo:

- La duración del proyecto es mayor y, por lo tanto, requiere un mayor esfuerzo y cooperación por parte del participante/paciente, ya que forman parte de todas las etapas e intervenciones del estudio.
- Hay mayor riesgo de desenmascaramiento.
- Mayor pérdida de datos por la complejidad del estudio para los pacientes y, por lo tanto, mayor porcentaje de abandono.
- Puede haber un efecto de arrastre de la fase anterior que crea confusión en cuanto a los resultados. Para solventarlo, se lleva a cabo un periodo de lavado (wash-out) de dos semanas.

Además, también al tratarse de un ensayo clínico encontramos limitaciones específicas:

- Más restricciones éticas.
- Las muestras que se necesitan son muy específicas y seleccionadas, lo que reduce la validez externa, es decir, la capacidad de extrapolación.
- Se llevan a cabo intervenciones estrictas que no se alejan de la práctica clínica habitual, por lo que aumenta la dificultad de generalizar los datos obtenidos.
- Se acorta al abordaje de una intervención (variable) y se aleja de la realidad donde es la interacción de muchas intervenciones las que producen resultados o la evaluación de varios factores de riesgo.
- El coste económico es elevado, dependerá de la duración del estudio, de los recursos necesarios y de la complejidad del protocolo a seguir.

Al tratarse de una muestra pequeña, se pueden encontrar limitaciones a la hora de acceder a la población en los hospitales, sin embargo, se han escogido los hospitales de Madrid porque es la capital del país y podremos encontrar mayor número de personas que cumplan con las características buscadas. Este mismo motivo también limita la realización de una prueba piloto previa al inicio del proyecto, la cuál sería interesante para estimar el tamaño de la muestra de estudio necesaria (desviación estándar, pérdidas y abandonos...), así como para valorar y calcular la viabilidad del proyecto, la detección de errores o problemas y poner a prueba los materiales para la recogida de datos.

Finalmente, la tiroiditis de Hashimoto afecta en mayor parte al sexo femenino, de manera que se pueden obtener resultados y comportamientos distintos entre ambos sexos. Así mismo, la edad también es un factor influyente en la patología, pudiéndose diferenciar en rangos de edad, debido a las diferencias fisiológicas, psicológicas, composición corporal, estado inmunológico, entre otros aspectos. Pudiéndose relacionar que, a mayor edad, si una o ambas patologías (tiroiditis de Hashimoto y/o celiaquía) no han sido tratadas, la enfermedad del paciente se encontraría en un estado más grave y la reversión o mejora de la situación se complicaría y no se obtendrían resultados respecto a una persona joven con ambas enfermedades tratadas precozmente. Y, por último, las diferencias entre razas y etnias, tanto por su genético como hábitos alimentarios y entorno cultural y social.

4.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se les hará entrega de la hoja de información al paciente, así como del consentimiento informado, donde vendrán explicados los procedimientos a realizar durante el ensayo clínico. También se le informa al paciente que no va a tener beneficios económicos por su participación, tratándose de una colaboración sin ánimo de lucro. Por otro lado, el ensayo clínico cumple con las directrices de la Declaración de Helsinki. Finalmente, se espera tener el veredicto de autorización por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC).

Los individuos de la muestra no se ven sometidos a riesgos, ya que no se valora ninguna influencia negativa en la suplementación con L-glutamina. Además, estos pacientes seguirán con su dieta libre de gluten y con su medicación con levotiroxina por sus condiciones, celiaquía y enfermedad de Hashimoto respectivamente. Además, los participantes podrán abandonar el estudio en cualquier momento sin ninguna consecuencia al respecto.

5. RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN

Este proyecto espera obtener unos resultados positivos y acorde con el propósito y los objetivos planteados, es decir, alcanzar efectos beneficiosos en la salud de estos sujetos. Los resultados se verán reflejados en las distintas variables y parámetros medidos, esperando obtener una mejoría significativa respecto a los datos basales (inicio del proyecto). A continuación, se desglosa en función de la variable analizada, los resultados que se esperan:

- Permeabilidad intestinal: estos sujetos presentan una hiperpermeabilidad intestinal (leaky gut), por lo que se espera reducirla tras la suplementación con L-glutamina, gracias a su influencia en la reducción de la permeabilidad intestinal. Este efecto se verá reflejado en los datos resultantes de las pruebas empleadas:
 - *Test de lactulosa/manitol*: se espera obtener un valor $\leq 0,03$, significando que el sujeto tiene una permeabilidad normal. O valores reducidos respecto a los basales.
 - *Zonulina en heces*: se prevé una normalización (0 – 107 ng/mL) o reducción significativa en los niveles de zonulina respecto al valor basal.
- Absorción intestinal: se espera una mejora en la absorción intestinal ligada a la disminución en la permeabilidad intestinal. Por lo tanto, se espera que los niveles de vitamina B12 en sangre tras la intervención sean superiores a los niveles basales.
- Niveles hormonales de TSH, T4 y T3 en sangre: los sujetos tienen los niveles de estas hormonas alterados, por lo que se espera encontrarlos en rangos normales:
 - TSH: 0,37 – 4,7 mUI/L o disminuida respecto al valor basal.
 - T4: 60 – 150 nmol/L o aumentada respecto al valor basal.
 - T3: 1,2 – 2,7 nmol/L o aumentada respecto al valor basal.
- ⁶ Niveles de los anticuerpos anti-TPO y anti-TG en sangre: de nuevo, estos pacientes presentan niveles aumentados de estos anticuerpos como respuesta autoinmune. De manera que se espera un resultado negativo o disminuido en anticuerpos respecto a los valores basales.
- Inflamación intestinal y sistémica: nos encontramos con pacientes que cursan con valores altos de inflamación, por lo que se espera reducir estos valores en ambas pruebas:

- *Proteína C reactiva (PCR) en sangre*: se espera obtener valores normales o disminuidos respecto a los basales:
 - ✓ Valores normales: $\leq 0,3$ mg/dL
- *Calprotectina fecal*: se espera obtener valores normales o disminuidos respecto a los basales:
 - ✓ Valores normales: ≤ 50 μ g/g
- Síntomas gastrointestinales: se espera una puntuación menor a la basal en el cuestionario GSRS, lo que significa una mejoría en la sintomatología.
- Calidad de vida: se espera una puntuación mayor a la basal en el cuestionario SF-36, lo que significa una mejoría en la calidad de vida.
- Dosis de Levotiroxina: se espera obtener una reducción en la dosis de levotiroxina respecto a la basal, calculando mediante las ecuaciones descritas anteriormente la diferencia absoluta dosis inicial – dosis final y el porcentaje de reducción

La hipótesis de los resultados esperados se fundamenta en la evidencia y bibliografía actual encontrada. Por un lado, la intervención con una ⁴dieta sin gluten en pacientes con enfermedad celiaca mejora la estructura intestinal (atrofia de las vellosidades intestinales), la función celular del epitelio intestinal y, como consecuencia, la permeabilidad intestinal y la inflamación sistémica se ven mermadas, restableciendo la absorción de los nutrientes y fármacos (20–24,33,34). Y, por otro lado, la L-glutamina desempeña un papel importante sirviendo como sustrato energético para los enterocitos, permitiendo su correcto funcionamiento, así como la regulación ⁴de las *tight junctions* y la restauración ⁴de la permeabilidad intestinal (23). Tal como se ha comentado en apartados anteriores, algunos estudios han obtenido resultados significativos respecto a la disminución ⁵de la permeabilidad ⁵en pacientes con enfermedad de Crohn (37) y con síndrome de intestino irritable (39). Sí es verdad que, en muchos otros estudios ¹³no se han encontrado diferencias significativas, pero ¹³la hipótesis de este proyecto se fundamenta principalmente en las bases fisiológicas sobre la influencia y la función de la L-glutamina a nivel digestivo explicadas con anterioridad.

Los resultados contrarios que se pueden esperar, surgen principalmente de los distintos estudios que se han realizado acerca de la suplementación con L-glutamina en diferentes patologías y situaciones, donde no se

han obtenido diferencias significativas en los resultados finales (23,51–53). Sin embargo, las dosis y los tiempos establecidos para este proyecto se apoyan en aquellos estudios con resultados significativos.

Finalmente, este proyecto aportaría unos resultados y unas conclusiones que contribuirían en el conocimiento actual sobre esta área de investigación, así como ¹³ en la mejora de la calidad de vida y sintomatología del paciente.

5.1. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Hoy en día, siguen existiendo muchas preguntas sin resolver sobre este tema, por ello, pienso que es necesario seguir llevando a cabo diferentes estudios que determinen y confirmen el uso de L-glutamina como suplementación nutricional y tratamiento concomitante al tratamiento farmacológico (Levotiroxina).

Algunas de las preguntas que se pueden plantear en nuevas líneas de investigación son:

- Estudiar diferentes dosis y tiempos de intervención con L-glutamina en diversas patologías con el fin de determinar una posología concreta en cada una de ellas.
- Realizar estudios por separado entre ambo sexos (masculino y femenino).
- Llevar a cabo estudios por rangos de edad.
- Realizar estudios en el área de la nutrigenética y nutrigenómica en este tipo de pacientes.
- Estudiar en diferentes razas y etnias, analizando su entorno cultural y social, así como su genética y hábitos alimentarios.

6. CONCLUSIÓN

El presente diseño ofrece una propuesta de tratamiento nutricional concomitante al tratamiento farmacológico tradicional con Levotiroxina en paciente con tiroiditis de Hashimoto, así como el seguimiento de una dieta sin gluten para la enfermedad celiaca, tratándose de la adición del suplemento con L-glutamina con el fin de reducir las dosis farmacológicas.

Actualmente, continúan las investigaciones en este campo, pero aún no se han conseguido datos y resultados concluyentes debido a las situaciones y posologías tan diversas entre estudios, por lo que, este proyecto promueve seguir con dicha investigación y aportar ideas, conocimiento y resultados que ayuden a determinar el uso de este suplemento.

A continuación, se desarrollan detalladamente las conclusiones atendiendo a cada objetivo del estudio:

- El análisis del efecto de la suplementación con L-glutamina sobre la integridad de la barrera intestinal, permitirá ver, a través de los marcadores de permeabilidad e inflamación intestinal, si la intervención ha tenido algún efecto de mejoría sobre la barrera intestinal, disminuyendo la permeabilidad e inflamación intestinal. En este caso, se abriría una ventana de investigación, pudiendo concluir que los resultados podrían extrapolarse a otro tipo de enfermedades que también cursen con estas alteraciones a nivel intestinal.
- Observar un aumento en la absorción de levotiroxina en los pacientes que reciben el suplemento de L-glutamina, por un lado, nos permite concluir que la L-glutamina actúa como modulador de la absorción intestinal y, por otro lado, poder disminuir la dosis de levotiroxina evitando los efectos secundarios de elevadas dosis farmacológicas.
- Los cambios en la función tiroidea y en la respuesta autoinmune reflejados en los niveles hormonales y anticuerpos, nos informa de la posible existencia de una relación entre la salud intestinal y el funcionamiento de la glándula tiroides y el sistema inmunitario. De nuevo, esta propuesta podría abrir nuevas vías de investigación.
- Este proyecto aportaría información sobre la dosis y la duración óptimas del tratamiento con L-glutamina como suplemento concomitante al tratamiento farmacológico, contribuyendo en la investigación de esta área tan controvertida. La estandarización del uso clínico de este aminoácido permitiría una mayor estabilidad en el tratamiento, así como la seguridad del tratamiento con este suplemento. Este hecho también permitiría en nuevas investigaciones comparar resultados entre

estudios con la misma posología con el fin de establecer la suplementación de L-glutamina como tratamiento nutricional en este tipo de pacientes.

- Finalmente, como consecuencia de los efectos esperados a nivel fisiológico y bioquímico, el paciente experimentaría una mejora en la calidad de vida tras la suplementación con L-glutamina, mejorando la sintomatología gastrointestinal, así como una mayor estabilidad en el tratamiento farmacológico, disminuyendo la carga asistencial derivada de controles analíticos y reajustes terapéuticos de manera frecuente.

En conclusión, este diseño de proyecto de investigación puede aportar información interesante y prometedora para futuras investigaciones, así como un impacto beneficioso en ⁴ la salud de los pacientes con ambas patologías y la reducción de costes económicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar Aguilar E. Nutrición clínica y salud nutricional. Madrid: Editorial Médica panamericana S.A.; 2023.
2. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide: etiology, diagnosis and treatment. Pol Arch Intern Med [Internet]. 3 de marzo de 2022 [citado 8 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16222>
3. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. Autoimmun Rev. octubre de 2020;19(10):102649.
4. Ihnatowicz P, Drywień M, Wątor P, Wojsiat J. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. Ann Agric Environ Med. 19 de junio de 2020;27(2):184-93.
5. Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. Cells. 16 de marzo de 2023;12(6):918.
6. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. diciembre de 2019;33(6):101367.
7. García I, Abanades S. Documento de consenso de diagnóstico y tratamiento de la tiroiditis autoinmune de Hashimoto [Internet]. Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa (SESMI); Disponible en: <file:///C:/Users/mtalf/OneDrive/Escritorio/UEM/M%C3%A1ster/TFM/Bibliograf%C3%ADa/DOC-Consenso.pdf>
8. Hu X, Chen Y, Shen Y, Tian R, Sheng Y, Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 13 de octubre de 2022;10:1020709.
9. Gong B, Wang Y, Zhang J an, Zhang Q, Zhao J, Li J, et al. Effects of altitude on thyroid disorders according to Chinese three-rung, ladder-like topography: national cross-sectional study. BMC Public Health

[Internet]. 2 de enero de 2024 [citado 17 de julio de 2025];24(1). Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-023-17569-5>

10. Lacka K, Maciejewski A, Łacka AM, Herman W, Lacki JK, Żaba R, et al. Exon 11 Polymorphism (rs1126797) in the Thyroid Peroxidase (TPO) Gene Among Caucasian Polish Patients with Autoimmune Thyroiditis: A Short Communication. *Int J Mol Sci.* 30 de junio de 2025;26(13):6299.
11. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Głowska FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management—An Overview. *Int J Mol Sci.* 13 de junio de 2022;23(12):6580.
12. Liu J, Mao C, Dong L, Kang P, Ding C, Zheng T, et al. Excessive Iodine Promotes Pyroptosis of Thyroid Follicular Epithelial Cells in Hashimoto's Thyroiditis Through the ROS-NF- κ B-NLRP3 Pathway. *Front Endocrinol.* 20 de noviembre de 2019;10:778.
13. Zhang L, Sun X, Liu L, Wang P, Qian L. Excessive iodine induces thyroid follicular epithelial cells apoptosis by activating HIF-1 α -mediated hypoxia pathway in Hashimoto thyroiditis. *Mol Biol Rep.* abril de 2023;50(4):3633-40.
14. Sohn SY, Inoue K, Rhee CM, Leung AM. Risks of Iodine Excess. *Endocr Rev.* 22 de noviembre de 2024;45(6):858-79.
15. García Rincón CI, Becerra Salazar LY, Moreno Gómez GA, Arenas Quintero HM. Disfunción tiroidea posexposición a medio de contraste yodado. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 25 de marzo de 2017;2(1):5-9.
16. Hu Y, Feng W, Chen H, Shi H, Jiang L, Zheng X, et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: A prospective randomized-controlled trial. *Clin Transl Sci.* julio de 2021;14(4):1390-402.
17. Robat-Jazi B, Mobini S, Chahardoli R, Mansouri F, Nodehi M, Esfahanian F, et al. The Impact of Vitamin D Supplementation on the IFN γ -IP10 Axis in Women with Hashimoto's Thyroiditis Treated with Levothyroxine: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 15 de agosto de 2022 [citado 17 de julio de 2025]; Disponible en: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJAAI/article/view/10288>

18. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* mayo de 2021;44(5):883-90.
19. Cayres LCDF, De Salis LVV, Rodrigues GSP, Lengert AVH, Biondi APC, Sargentini LDB, et al. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis. *Front Immunol.* 5 de marzo de 2021;12:579140.
20. Caron P, Grunenwald S, Persani L, Borson-Chazot F, Leroy R, Duntas L. Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. *Rev Endocr Metab Disord.* junio de 2022;23(3):463-83.
21. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients.* 12 de junio de 2020;12(6):1769.
22. Macura B, Kiecka A, Szczepanik M. Intestinal permeability disturbances: causes, diseases and therapy. *Clin Exp Med.* 28 de septiembre de 2024;24(1):232.
23. Abbasi F, Haghighat Lari MM, Khosravi GR, Mansouri E, Payandeh N, Milajerdi A. A systematic review and meta-analysis of clinical trials on the effects of glutamine supplementation on gut permeability in adults. *Amino Acids.* 13 de octubre de 2024;56(1):60.
24. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther.* febrero de 2017;39(2):378-403.
25. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *The Lancet.* junio de 2022;399(10344):2413-26.
26. Recién Diagnosticados: Preguntas frecuentes. FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España).
27. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* diciembre de 2019;33(6):101367.

28. Virili C, Brusca N, Capriello S, Centanni M. Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders. *Front Endocrinol.* 28 de enero de 2021;11:621616.
29. Castellana M, Castellana C, Giovannella L, Trimboli P. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy? *Endocrine.* febrero de 2020;67(2):281-90.
30. McDermott JH, Coss A, Walsh CH. Celiac Disease Presenting as Resistant Hypothyroidism. *Thyroid.* abril de 2005;15(4):386-8.
31. d'Estève-Bonetti L, Bennet AP, Malet D, Hoff M, Louvet JP, Caron P. Gluten-Induced Enteropathy (Celiac Disease) Revealed by Resistance to Treatment with Levothyroxine and Alfalcidol in a Sixty-Eight-Year-Old Patient: A Case Report. *Thyroid.* julio de 2002;12(7):633-6.
32. Caputo M, Brizzolara R, Schiavo M, Salmaso C, Pesce G, Bagnasco M. Occurrence of overt celiac disease in the elderly following total thyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* octubre de 2006;29(9):831-3.
33. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, Iuorio R, Del Duca SC, Mercuri V, et al. Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de marzo de 2012;97(3):E419-22.
34. Collins D, Wilcox R, Nathan M, Zubarik R. Celiac Disease and Hypothyroidism. *Am J Med.* marzo de 2012;125(3):278-82.
35. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements—A Systematic Review. *Pharmaceuticals.* 2 de marzo de 2021;14(3):206.
36. Bellastella G, Caputo M, Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Giugliano D, et al. EMPATHY: A New Tool for Identifying the Most Suitable Thyroxine Formulation in Hypothyroid Patients. *Thyroid.* julio de 2019;29(7):928-33.
37. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, Anand Rajan KD, Kalaivani M, Gupta SD, et al. Glutamine and Whey Protein Improve Intestinal Permeability and Morphology in Patients with Crohn's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci.* abril de 2012;57(4):1000-12.

38. Severo JS, Da Silva Barros VJ, Alves Da Silva AC, Luz Parente JM, Lima MM, Moreira Lima AÂ, et al. Effects of glutamine supplementation on inflammatory bowel disease: A systematic review of clinical trials. Clin Nutr ESPEN. abril de 2021;42:53-60.
39. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, Lefante JJ, Basra S, Salameh H, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. Gut. junio de 2019;68(6):996-1002.
40. Pugh JN, Sage S, Hutson M, Doran DA, Fleming SC, Highton J, et al. Glutamine supplementation reduces markers of intestinal permeability during running in the heat in a dose-dependent manner. Eur J Appl Physiol. diciembre de 2017;117(12):2569-77.
41. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-glutamine and growth or maintenance of muscle mass (ID 719, 722, 3185), faster restoration of muscle glycogen stores after strenuous exercise (ID 434, 699, 701, 723, 1569), skeletal muscle tissue repair (ID 721), maintenance of normal neurological function (ID 662, 700), increased attention (ID 700, 1570), improvement of working memory (ID 700, 1570), maintenance of defence against pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 452), gut protein synthesis (ID 701), decreasing gut permeability (ID 701), and stimulating immunological responses (ID 1568) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J [Internet]. [citado 13 de mayo de 2025];(2011;9(6):2225). Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2011.2225>
42. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, Lebowitz B, Green PHR, Kämpe O, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. Thyroid. julio de 2016;26(7):880-90.
43. León R, Torres H, Gallo, Poletti G. Permeabilidad intestinal mediante la prueba de manitol y lactulosa por cromatografía ¿el incremento de la permeabilidad intestinal es un posible factor desencadenante de un grupo de entidades alérgicas, inflamatorias y autoinmunes? 2014;5(1):47-54.
44. Estudio de la zonulina en heces. Análisis para valorar el síndrome de intestino permeable [Internet]. Calderón Centro Diagnóstico. Disponible en: <https://www.laboratoriocalderon.com/producto/estudio-de-la-zonulina-en-heces/>
45. Prueba de calprotectina fecal [Internet]. MedlinePlus. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-calprotectina->

46. Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS? A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. febrero de 1988;33(2):129-34.
47. Kulich KR, Madisch A, Pacini F, Piqué JM, Regula J, Van Rensburg CJ, et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes*. 31 de enero de 2008;6:12.
48. Vilagut G, Ferrer M. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19(2):135-50.
49. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients*. 23 de octubre de 2018;10(11):1564.
50. NPro L-Glutamina (regeneración intestinal) [Internet]. NATURITAS. Disponible en: https://www.naturitas.es/p/suplementos/aminoacidos-y-proteinas/glutamina/npro-l-glutamina-regeneracion-intestinal-300-g-de-polvo-neutro-npro?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=shopping-highvalue&gad_source=1&gbraid=0AAAAADnUAcJUWqLRW-dUrTf6HUv9gI61_&gclid=Cj0KCQjw8zABhDKARIsAHXuD7Y10KPhSPJmW8I_HBSsFRR9PZEKM N5PX3_RePrL1dOpNIZCoXuWYt4aAm1aEALw_wcB
51. Hond ED, Hiele M, Peeters M, Ghoos Y, Rutgeerts P. Effect of Long-Term Oral Glutamine Supplements on Small Intestinal Permeability in Patients With Crohn's Disease. *J Parenter Enter Nutr*. enero de 1999;23(1):7-11.
52. Ockenga J, Borchert K, Stüber E, Lochs H, Manns MP, Bischoff SC. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr*. 1 de noviembre de 2005;59(11):1302-9.

53. Roggenbuck C, Lammert F, Berthold HK, Giese T, Stallmach A, Stehle P, et al. High-dose oral supplementation of antioxidants and glutamine improves the antioxidant status in patients with Crohn's disease: A pilot study. E-SPEN Eur E-J Clin Nutr Metab. octubre de 2008;3(5):e246-53.

8. ANEXOS

Anexo 1. Tabla de valores de referencia de las variables dependientes de estudio.

VARIABLES	INSTRUMENTO DE MEDIDA	VALORES DE REFERENCIA
<i>Permeabilidad intestinal</i>	Test de lactulosa/manitol	<ul style="list-style-type: none"> Permeabilidad Normal: $\leq 0,03$ Permeabilidad Alterada: $\geq 0,03$
	Zonulina en heces	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: 0 – 107 ng/mL
<i>Absorción intestinal</i>	Vitamina B12 sérica	<ul style="list-style-type: none"> Vitamina B12: 160 – 950 pg/mL
<i>Niveles hormonales</i>	TSH	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: 0,37 – 4,7 mUI/L
	T4	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: 60 – 150 nmol/L
	T3	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: 1,2 – 2,7 nmol/L
<i>Niveles de anticuerpos</i>	Anti-TPO	<ul style="list-style-type: none"> Negativo: no se encontraron anticuerpos antitiroideos. No hay enfermedad autoinmune. Positivo: se encontraron anticuerpos antitiroideos. Presenta enfermedad de Hashimoto.
	Anti-TG	<ul style="list-style-type: none"> Negativo: no se encontraron anticuerpos antitiroideos. No hay enfermedad autoinmune. Positivo: se encontraron anticuerpos antitiroideos. Presenta enfermedad de Hashimoto.
<i>Inflamación intestinal y sistémica</i>	Proteína C reactiva en sangre	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: $\leq 0,3$ mg/dL Aumento moderado: 1 – 10 mg/dL Aumento marcado: ≥ 10 mg/dL
	Calprotectina fecal	<ul style="list-style-type: none"> Valores normales: ≤ 50 $\mu\text{g/g}$ Inflamación intestinal leve: 50 – 200 $\mu\text{g/g}$ Inflamación intestinal moderada – severa: ≥ 200 $\mu\text{g/g}$

Anexo 2. Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

THE GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE (GSRS)

Please read this first:

This survey contains questions about how you have been feeling and what it has been like DURING THE PAST WEEK. Mark the choice that best applies to you and your situation with an “X” in the box.

1. Have you been bothered by PAIN OR DISCOMFORT IN YOUR UPPER ABDOMEN OR THE PIT OF YOUR STOMACH during the past week?
 - ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort

2. Have you been bothered by HEARTBURN during the past week? (By heartburn we mean an unpleasant stinging or burning sensation in the chest.)
 - ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort

3. Have you been bothered by ACID REFLUX during the past week? (By acid reflux we mean the sensation of regurgitating small quantities of acid or flow of sour or bitter fluid from the stomach up to the throat.)

- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
4. Have you been bothered by HUNGER PAINS in the stomach during the past week? (This hollow feeling in the stomach is associated with the need to eat between meals.)
- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
5. Have you been bothered by NAUSEA during the past week? (By nausea we mean a feeling of sickness that may lead to retching and vomiting.)
- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
6. Have you been bothered by RUMBLING in your stomach during the past week? (Rumbling refers to vibrations or noise in the stomach.)

- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
7. Has your stomach felt BLOATED during the past week? (Feeling bloated refers to swelling often associated with a sensation of gas or air in the stomach.)
- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
8. Have you been bothered by BELCHING during the past week? (Belching refers to the release of wind from the stomach via the mouth, often associated with easing a bloated feeling.)
- ◆ No discomfort at all
 - ◆ Minor discomfort
 - ◆ Mild discomfort
 - ◆ Moderate discomfort
 - ◆ Moderately severe discomfort
 - ◆ Severe discomfort
 - ◆ Very severe discomfort
9. Have you been bothered by BREAKING WIND during the past week? (Breaking wind refers to the need to release air or gas from the bowel, often associated with easing a bloated feeling.)
- ◆ No discomfort at all

- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

10. Have you been bothered by CONSTIPATION during the past week? (Constipation refers to a reduced ability to empty the bowels.)

- ♦ No discomfort at all
- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

11. Have you been bothered by DIARRHOEA during the past week? (Diarrhoea refers to a too frequent emptying of the bowels.)

- ♦ No discomfort at all
- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

12. Have you been bothered by LOOSE STOOLS during the past week? (If your stools (motions) have been alternately hard and loose, this question only refers to the extent you have been bothered by the stools being loose.)

- ♦ No discomfort at all

- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

13. Have you been bothered by HARD STOOLS during the past week? (If your stools (motions) have been alternately hard and loose, this question only refers to the extent you have been bothered by the stools being hard.)

- ♦ No discomfort at all
- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

14. Have you been bothered by an URGENT NEED TO HAVE A BOWEL MOVEMENT during the past week? (This urgent need to go to the toilet is often associated with a feeling that you are not in full control.)

- ♦ No discomfort at all
- ♦ Minor discomfort
- ♦ Mild discomfort
- ♦ Moderate discomfort
- ♦ Moderately severe discomfort
- ♦ Severe discomfort
- ♦ Very severe discomfort

15. When going to the toilet during the past week, have you had the SENSATION OF NOT COMPLETELY EMPTYING THE BOWELS? (This feeling of incomplete emptying means that you still feel a need to pass your motions despite having exerted yourself to do so.)

- ◆ No discomfort at all
- ◆ Minor discomfort
- ◆ Mild discomfort
- ◆ Moderate discomfort
- ◆ Moderately severe discomfort
- ◆ Severe discomfort
- ◆ Very severe discomfort

Anexo 3. Cuestionario SF-36.

Marque una sola respuesta:

1. En general, usted diría que su salud es:

- ☐ Excelente
- ☐ Muy buena
- ☐ Buena
- ☐ Regular
- ☐ Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- ☐ Mucho mejor ahora que hace un año
- ☐ Algo mejor ahora que hace un año
- ☐ Más o menos igual que hace un año
- ☐ Algo peor ahora que hace un año
- ☐ Mucho peor ahora que hace un año

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal:

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?
- ☐ Sí, me limita mucho
 - ☐ Sí, me limita un poco
 - ☐ No, no me limita nada

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su trabajo o en sus actividades diarias:

13. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de su salud física?
- ☐ Sí
 - ☐ No
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- ☐ Sí
 - ☐ No

15. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
16. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- ☐ Sí
- ☐ No
17. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- ☐ Sí
- ☐ No
18. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- ☐ Sí
- ☐ No
19. Durante las últimas 4 semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- ☐ Sí
- ☐ No
20. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?
- ☐ Nada
- ☐ Un poco

- ☐ Regular
- ☐ Bastante
- ☐ Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- ☐ No, ninguno
- ☐ Sí, muy poco
- ☐ Sí, un poco
- ☐ Sí, moderado
- ☐ Si, mucho
- ☐ Sí, muchísimo

22. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- ☐ Nada
- ☐ Un poco
- ☐ Regular
- ☐ Bastante
- ☐ Mucho

Las siguientes preguntas se refieren a cómo se ha sentido y como le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta, responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted:

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?

- ☐ Siempre
- ☐ Casi siempre
- ☐ Muchas veces
- ☐ Algunas veces
- ☐ Sólo alguna vez
- ☐ Nunca

Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases:

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente

- ☐ Totalmente cierta
- ☐ Bastante cierta
- ☐ No lo sé
- ☐ Bastante falsa
- ☐ Totalmente falsa

El cuestionario de salud SF-36 está compuesto por 36 ítems que pretenden recoger todos los aspectos relevantes para caracterizar la salud de un individuo. Con estas preguntas se trata de cubrir, al menos, 8 aspectos o dimensiones: Función Física, Rol Físico; Dolor Corporal; Salud General; Vitalidad; Función Social; Rol Emocional y Salud Mental. Para cada una de estas dimensiones se pueden computar escalas de puntuación, fácilmente interpretables, caracterizadas todas ellas por encontrarse ordenadas, de tal suerte que cuanto mayor es el valor obtenido mejor es el estado de salud.

Maria Teresa Alfonso Blasco.pdf

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	5%
2	www.mindmeister.com Internet Source	1%
3	livrosdeamor.com.br Internet Source	1%
4	zaguan.unizar.es Internet Source	1%
5	epdf.pub Internet Source	<1%
6	hdl.handle.net Internet Source	<1%
7	dokumen.pub Internet Source	<1%
8	edoc.pub Internet Source	<1%
9	web.www3.unicordoba.edu.co Internet Source	<1%

10	empendium.com Internet Source	<1 %
11	uvadoc.uva.es Internet Source	<1 %
12	repositorio.ug.edu.ec Internet Source	<1 %
13	www.isciii.es Internet Source	<1 %
14	slidehtml5.com Internet Source	<1 %
15	Submitted to Universidad Tecnológica Indoamerica Student Paper	<1 %
16	inba.info Internet Source	<1 %
17	repositorio.urp.edu.pe Internet Source	<1 %
18	dspace.udla.edu.ec Internet Source	<1 %

Exclude quotes On

Exclude matches

< 21 words

Exclude bibliography On