

EL POTENCIAL DE LOS PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HÍGADO GRASO NO ALCOHOLICO

UNA REVISIÓN NARRATIVA

Alison Jazmín Barth, Juliana Blanco, Mariana Edith López,
Malena Spalletti, Facundo Ezequiel Vega

Licenciatura en Nutrición

Tesina de grado

- Tutor: Silvia García
- Cotutor: Joaquín Lazarte
- Fecha: 28/09/2023

ÍNDICE	
ÍNDICE	2
ÍNDICE DE TABLAS	3
LISTA DE ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN Y PRESENTACIÓN DEL TEMA	8
JUSTIFICACIÓN	10
MARCO TEÓRICO	11
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO	11
Definición	11
Clasificación clínica	11
Incidencia	12
Prevalencia	13
Fisiopatogenia	13
Factores de riesgo y protectores para el desarrollo de EHGNA	13
Diagnóstico	15
Tratamiento	16
Complicaciones	16
MICROBIOTA	18
PROBIÓTICOS	18
PLANTEO DE LA PREGUNTA ESTRUCTURADA	20
OBJETIVOS	21
Objetivo general	21
Objetivos específicos	21
METODOLOGÍA	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
RESULTADOS	23
1-a Eficacia de los probióticos en el tratamiento de hígado graso no alcohólico	36
- Resultados del uso de probióticos en el tratamiento de la EHGNA sobre la esteatosis hepática	36
1- Población Pediátrica	36
2- Población Adulta	39
- Resultados del uso de probióticos en el tratamiento de la EHGNA sobre las transaminasas: Alanina-aminotransferasas y Aspartato-aminotransferasas	43
1- Población Pediátrica	43
2- Población Adulta	45
- Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como tratamiento de la EHGNA sobre el perfil lipídico: Colesterol total, HDL, LDL, TG	51
1- Población Pediátrica	51
2- Población Adulta	53

- Descripción de los resultados del uso de probióticos como tratamiento de la EHGNA sobre el Índice de Masa Corporal (IMC)	59
1- Población Pediátrica	59
2- Población Adulta	61
- Resultados según los géneros y cepas probióticas administrados	65
1- Población Pediátrica	65
2- Población Adulta	65
1.b Seguridad del uso de probióticos en el tratamiento de hígado graso no alcohólico	66
1- Población Pediátrica	66
2- Población Adulta	66
LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE LOS ESTUDIOS	69
DISCUSIÓN	70
CONCLUSIÓN	72
SUGERENCIAS	74
ANEXO 1	75
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características generales de los estudios incluidos en la revisión	24
Tabla 2: Resumen de las características generales de los estudios	75
Tabla 3.A: Descripción general de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre la esteatosis hepática en población pediátrica con hígado graso	36
Tabla 3.B: Descripción general de los resultados de los estudios sobre la esteatosis hepática en población adulta con hígado graso	39
Tabla 4.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población pediátrica con hígado graso	43
Tabla 4.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población adulta con hígado graso	46
Tabla 5.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población pediátrica con hígado graso	51
Tabla 5.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población adulta con hígado graso	53
Tabla 6.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población pediátrica con hígado graso	59
Tabla 6.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población adulta con hígado graso	61
Tabla 7: Desglose de la figura 3	67

LISTA DE ACRÓNIMOS

AAEEH: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado
AGCC: Ácidos Grasos de Cadena Corta
ALT: Alanino aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
CAP: Parámetro de Atenuación Controlada
CT: Colesterol Total
DM: Diabetes Mellitus
EH: Esteatosis Hepática
EHGNA/NAFLD: Enfermedad de hígado graso no alcohólico
EHNA/NASH: Esteatohepatitis no alcohólica
FLI: Índice de Hígado Graso
HDL: Lipoproteína de alta densidad
IMC: Índice de Masa Corporal
LDL: Lipoproteína de baja densidad
LPL: Lipoproteína lipasa
LPS: Lipopolisacáridos
MAMP: Patrón Molecular Asociado a Microbios
MO: Microorganismos
NASPGHAN: Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
PCR: Proteína C Reactiva
PUFA: Ácidos grasos poliinsaturados
SIBO: Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado
TG: Triglicéridos
TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, con incidencia en aumento por su relación directa con la obesidad, una enfermedad considerada epidemia.

La EHGNA se caracteriza por la presencia de grasa en el hígado. El pilar de su tratamiento se centra en cambios en el estilo de vida (dieta hipocalórica y actividad física), siendo poco exitosa su adherencia y continuidad, justificando la implementación de nuevos abordajes terapéuticos como alternativa a lo propuesto anteriormente.

Recientes teorías implican a la microbiota intestinal en la fisiopatología de la EHGNA, posicionando a los probióticos como potencial tratamiento por sus efectos antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, entre otros.

Objetivo: Explorar la utilidad del uso de probióticos como tratamiento complementario en niños/as y adultos con EHGNA, mediante la revisión de la evidencia actual (2008-2023).

Método: Se buscaron estudios científicos relacionados con el uso de probióticos como tratamiento de la EHGNA en niños/as y adultos/as, publicados desde el año 2008 en las bases de datos PubMed, Biblioteca Nacional de Medicina (Medline) y Google Académico. Cinco revisores realizaron la identificación de los artículos y la extracción de datos según los criterios de inclusión y exclusión. Se utilizó Microsoft Excel 2016 para el procesamiento de la información recopilada.

Resultados: Se incluyeron 20 estudios científicos con un total de 1080 participantes, 6 correspondientes a población pediátrica y 14 a población adulta. El 90 % de los estudios realizados en población pediátrica y el 71,4 % en población adulta obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$) luego del uso de probióticos como intervención. Dentro de los beneficios se reportó la disminución del IMC, normalización de los niveles séricos de transaminasas (AST/ALT) y perfil lipídico (CT, HDL, LDL, TG) y reducción del grado de esteatosis hepática; en algunos casos en combinación con fructooligosacáridos, suplementos de micronutrientes o intervenciones en el estilo de vida.

Conclusión: La evidencia científica acerca de cuán eficiente es el uso de probióticos como tratamiento complementario en la EHGNA es escasa, heterogénea y mayoritariamente proveniente de estudios con tamaño muestral pequeño. En los estudios analizados en esta revisión bibliográfica se evidenciaron cambios significativos en los parámetros antropométricos, bioquímicos y ecográficos, con el uso de probióticos, siendo mayores los beneficios en aquellos estudios donde el empleo de probióticos fue complementario a los cambios en el estilo de vida (actividad física y alimentación). En algunos de los estudios evaluados se evidenciaron efectos adversos poco relevantes a nivel gastrointestinal y otros atípicos. A pesar de la escasa información y la necesidad de que se realicen

más investigaciones sobre el tema para determinar las dosis y agrupamiento de cepas efectivas de probióticos, el uso de probióticos podría ser un gran complemento al tratamiento tradicional de la EHGNA. **Palabras claves:** Hígado graso no alcohólico, Niños, Adultos, Tratamiento, Probióticos.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease, with incidence increasing due to its direct relationship with obesity, a disease considered epidemic.

NAFLD is characterized by the presence of fat in the liver. The pillar of its treatment focuses on changes in lifestyle (low-calorie diet and physical activity), with adherence and continuity being unsuccessful, justifying the implementation of new therapeutic approaches as an alternative to what was previously proposed.

Recent theories implicate the intestinal microbiota in the pathophysiology of NAFLD, positioning probiotics as a potential treatment due to their antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulatory effects, among others.

Objective: Explore the usefulness of the use of probiotics as a complementary treatment in children and adults with NAFLD, by reviewing current evidence (2008-2023).

Method: Scientific studies related to the use of probiotics as a treatment for NAFLD in children and adults, published after 2008, were searched in the PubMed, National Library of Medicine (Medline) and Google Scholar databases. Five reviewers identified the articles and extracted data according to the inclusion and exclusion criteria, using Microsoft Excel 2016 to process the collected information.

Results: 20 scientific studies were included with a total of 1080 participants, 6 corresponding to the pediatric population and 14 to the adult population. 90 % of the studies carried out in the pediatric population and 71.4 % in the adult population obtained statistically significant results ($p < 0.05$) after the use of probiotics as an intervention. Among the benefits, a decrease in BMI, normalization of serum levels of transaminases (AST/ALT) and lipid profile (CT, HDL, LDL, TG) and reduction in the degree of hepatic steatosis were reported; in some cases in combination with fructooligosaccharides, micronutrient supplements or lifestyle interventions.

Conclusion: Scientific evidence about how efficient the use of probiotics is as a complementary treatment in NAFLD is scarce, heterogeneous and mostly comes from studies with small sample size. In the studies analyzed in this bibliographic review, significant changes in anthropometric, biochemical and ultrasound parameters were evident with the use of probiotics, with the benefits being greater in those studies where the use of probiotics was complementary to changes in lifestyle (physical activity and nutrition). In some of the studies evaluated, minor adverse effects at the gastrointestinal level and other atypical ones were evident. Despite the limited information and the need for more research to be conducted on the topic to determine the doses and grouping of effective probiotic strains, the use of probiotics could be a great complement to traditional NAFLD treatment. **Keywords:** Non-alcoholic fatty liver, Children, Adults, Treatment, Probiotics.

INTRODUCCIÓN Y PRESENTACIÓN DEL TEMA

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA o NAFLD por sus siglas en inglés) consiste en la presencia de infiltrados grasos en forma de triglicéridos (TG) en el parénquima hepático, no vinculado al consumo de alcohol, drogas, medicamentos u otros determinantes que puedan provocar hígado graso. La severidad varía desde una simple esteatosis hasta una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH por sus siglas en inglés). Esta última puede progresar a fibrosis, cirrosis, aumentar el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma e incluso requerir un trasplante hepático (1-4).

La EHGNA está estrechamente relacionada con la obesidad, siendo una complicación de la misma (5). En las últimas décadas la obesidad alcanzó valores epidémicos, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública, junto con el aumento de sus comorbilidades (4,6).

La prevalencia y la incidencia de la EHGNA son difíciles de establecer, desconociéndose datos oficiales de la población Argentina. A nivel mundial se estima una incidencia de 46,9 casos por cada 1000 habitantes mayores de 18 años (7).

Para establecer la prevalencia, la prueba de referencia que se utiliza es la biopsia hepática que es un método no factible en estudios epidemiológicos grandes, por lo que se suelen utilizar indicadores indirectos como son las concentraciones séricas de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST), o el uso de exámenes por imágenes como la ecografía, elastografía, entre otros. Sin embargo, según datos científicos se estima que un 30% de la población adulta global posee EHGNA, mientras que en la población pediátrica representa un 10%, aumentando a un 70-80 % en niños/as y adultos obesos (2,4,6,7).

La EHGNA a menudo es silente, es decir que no produce síntomas, pasando desapercibida. Sin embargo, en algunas ocasiones produce síntomas similares a los presentes en otros trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2 y la obesidad (8).

La primera línea de intervención es la modificación del estilo de vida centrada en la dieta y el ejercicio, ya sea aeróbico o de resistencia. Además, en los niños/as se recomienda reducir el tiempo de exposición frente a las pantallas a menos de 2 horas por día (3,4,9,10).

En los últimos años se han propuesto distintos abordajes farmacológicos adicionales para el manejo de la EHGNA, como el uso de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) (11-16) y la administración de vitamina E. Los resultados de estos tratamientos, tanto en niños/as como en adultos, son tema de debate por no demostrar beneficios significativos permanentes (3,11,17-20,24). Los sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidindionas, entre otros) son otra terapia propuesta, pero no existe evidencia que respalde su uso, principalmente en población pediátrica, por posibles efectos adversos para la salud (25-27). El uso de probióticos es una potencial terapia, que no cuenta aún con un

consenso en el ámbito profesional, por lo que consideramos importante realizar una revisión sobre esta alternativa terapéutica (11,20-23).

El objetivo de esta revisión narrativa es describir y revisar la información científica disponible sobre el uso de probióticos en el tratamiento de hígado graso no alcohólico en la población pediátrica y adulta.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica (20).

En Argentina se desconocen datos de prevalencia. Sin embargo, es posible asumir que la EHGNA se encuentra en aumento por presentar una relación directa con la obesidad, enfermedad considerada epidemia (4). La obesidad es la consecuencia de un balance energético positivo donde el gasto energético es menor que el ingreso de energía, y sus causas son multifactoriales, resultado de una compleja relación entre lo biológico y lo social. A pesar de que ésta sea el principal factor de riesgo para desarrollar EHGNA, no todos los pacientes con obesidad la desarrollan, ni todos los pacientes que presentan EHGNA son obesos, debido a que el desarrollo de ambas enfermedades dependen de otros factores, tales como los genes y el ambiente, destacándose dentro de este último la alimentación y la actividad física (5,28,29).

A los factores genéticos se les atribuye un papel importante en la fisiopatología de la EHGNA, sin embargo, no hay suficientes estudios que demuestren su rol. Los factores personales tienen una gran relevancia en la probabilidad de desarrollar EHGNA, evidenciándose una mayor prevalencia a medida que se incrementa la edad (4,6,24), siendo superior en aquellas personas con sobrepeso u obesidad (2,3); con una probabilidad dos veces mayor en el sexo masculino que en el femenino (2,7,24). Con respecto a la etnia, se observó que los hispanos y los asiáticos poseen mayor probabilidad de desarrollar EHGNA en comparación con otras etnias (4,24).

En relación al tratamiento, recientemente surgió nueva evidencia que demuestra el papel de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la EHGNA por la producción de endotoxinas que contribuyen al desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y/o cirrosis. Asimismo, la disbiosis intestinal, definida como una alteración en la estructura microbiana intestinal, se asocia con la obesidad y algunas de sus comorbilidades, como la EHGNA, por involucrarse en el progreso de la disfunción metabólica, la alteración de la flora intestinal y sus metabolitos, provocando una mayor resistencia a la insulina, adiposidad y concentración de grasa hepática. Por lo tanto, la microbiota intestinal podría desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión natural de la EHGNA (8,21,22,30,31).

Teniendo en cuenta el posible rol de la microbiota en el desarrollo de EHGNA, distintos autores consideran que los probióticos podrían ser un buen método terapéutico y preventivo por ser organismos vivos que desempeñan efectos antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores (6,8,11,23,27).

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Definición

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se define como la presencia de infiltrados grasos en forma de triglicéridos en más del 5 % de los hepatocitos del parénquima hepático, en ausencia de consumo de alcohol u otras causas. Incluye un conjunto de enfermedades que abarcan desde una simple esteatosis hasta la esteatohepatitis no alcohólica. Esta última es la forma más grave por asociarse a complicaciones como fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (4,6,32).

Clasificación clínica

La EHGNA se puede clasificar según su histología en esteatosis simple, descrita como la presencia de grasa macrovesicular (gotas lipídicas grandes, fácilmente detectable por biopsia) en al menos el 5 % de los hepatocitos, sin daño hepatocelular; o esteatohepatitis no alcohólica, a la cual se le añade daño e inflamación lobulillar con o sin fibrosis. Asimismo, la esteatosis simple puede ser de tipo microvesicular, siendo poco usual por asociarse a trastornos metabólicos (4,33).

En 2005, Kleiner y Cols, desarrollaron un sistema de puntuación semicuantitativo para clasificar el hígado graso no alcohólico en población pediátrica y adulta (Figura 1), validado por NASH Central Research Network. El mismo establece 4 categorías: esteatosis, inflamación, balonización y fibrosis.

Sin embargo, este sistema de puntuación, por presentar limitaciones, no debe utilizarse como diagnóstico certero. El método diagnóstico *gold standard* sigue siendo la biopsia hepática que debe tener una longitud mínima de 16 mm y un diámetro de al menos de 1,2 a 1,8 mm para considerarse una muestra representativa (34).

Figura 1. Clasificación histológica de actividad de hígado graso no alcohólico (adaptado de Kleiner et al. 2005)

NAFLD Activity Score (NAS) (0-8)	
Suma de los puntajes de esteatosis, inflamación lobular y balonización hepatocelular	
Esteatosis (0-3)	
0 = < 5% hepatocitos comprometidos	
1 = 5-33% hepatocitos comprometidos	
2 = 33-66% hepatocitos comprometidos	
3 = > 66% hepatocitos comprometidos	
Inflamación lobular (0-3)	
0 = ninguna	
1 = < 2 focos por campo óptico x200	
2 = 2-4 focos por campo óptico x200	
3 = > 4 focos por campo óptico x200	
Balonización de hepatocitos (0-2)	
0 = ninguno	
1 = pocas células balonizadas	
2 = muchas células/balonización prominente	
Correlación entre el total de puntaje NAS y el diagnóstico global histológico de esteatohepatitis	
NAFLD activity score	Diagnóstico histológico de esteatohepatitis
≥ 5	EHNA probable o definitivo
3-4	Indeterminado
≤ 2	No EHNA
Puntuación de fibrosis	
1 Perisinusoidal o periportal	
1A Leve fibrosis perisinusoidal en zona 3	
1B Moderada fibrosis perisinusoidal en la zona 3	
1C Sólo fibrosis portal/periportal	
2 Fibrosis perisinusoidal en la zona 3, con fibrosis portal/periportal	
3 Puentes de fibrosis	
4 Cirrosis	

Fuente: Clasificación histológica para hígado graso no alcohólico: NAFLD activity score (NAS).

Arab Verdugo JP, Schalper CKA and Arrese JM. 2014 (34)

Incidencia

Definida como “la cantidad de casos nuevos de una enfermedad que se presentan en un tiempo determinado”, la misma establece la posibilidad que tiene una persona de desarrollarla (35).

Un reciente metanálisis publicado en el 2022, incluyó 381.765 personas mayores a 18 años de 5 países. Estimó la incidencia de EHGNA (NAFLD según sus siglas en inglés) en un orden de 46,9 casos por cada 1000 habitantes por año, de los cuales 70,8 casos por cada 1000 personas/año correspondían a hombres y 29,6 casos por 1000 personas/año a mujeres. Se desconocen estadísticas oficiales de incidencia en la población adulta y pediátrica en Argentina, pero es posible interpretar que la EHGNA se encuentra en aumento por presentar una relación directa con la obesidad y la diabetes mellitus, patologías consideradas epidemia en Argentina. Lo expresado pone en evidencia que la enfermedad de hígado graso no alcohólico constituye un problema de salud pública, tanto a nivel nacional como a nivel mundial (7,36).

Prevalencia

Determinar la verdadera prevalencia de la EHGNA es difícil, ya que está influenciada por la interacción entre la genética y el ambiente. Como se mencionó, la prueba de referencia diagnóstica es la biopsia hepática, un método no factible en estudios epidemiológicos de gran escala por ser una práctica invasiva, empleándose habitualmente en los estudios de investigación indicadores indirectos como la concentración sérica de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST), los exámenes por imágenes como la ecografía, entre otros (2,4,6,7).

Según datos científicos se estimó que un 30 % de la población adulta global posee EHGNA, mientras que en población pediátrica el porcentaje fue de un 10 %, aumentando a un 70-80 % en ambos grupos cuando la persona presentó obesidad. Asimismo, la prevalencia aumentó con la edad, fue mayor en el sexo masculino y en la etnia hispana (2,4,6,7,24).

Fisiopatogenia

La fisiopatogenia de la EHGNA es un proceso muy complejo, multifactorial y no del todo conocido. En 1998 se creó la teoría de “los dos pasos”, en la que el primer paso consistía en una acumulación de triglicéridos por un aumento de la movilización de los ácidos grasos al hígado, y posteriormente se desarrollaba daño hepático (segundo paso) por estrés oxidativo, liberación de endotoxinas y apoptosis hepatocelular. Esta teoría tenía sus limitaciones, por lo que en 2018 surgió el modelo multifactorial propuesto por Fang *et al.* (37,39).

Una nueva hipótesis sobre el “eje intestino-hígado” (Ver Figura 2) sostiene que el hígado está conectado directamente con el tracto gastrointestinal a través de la vena porta (8,33,42) 

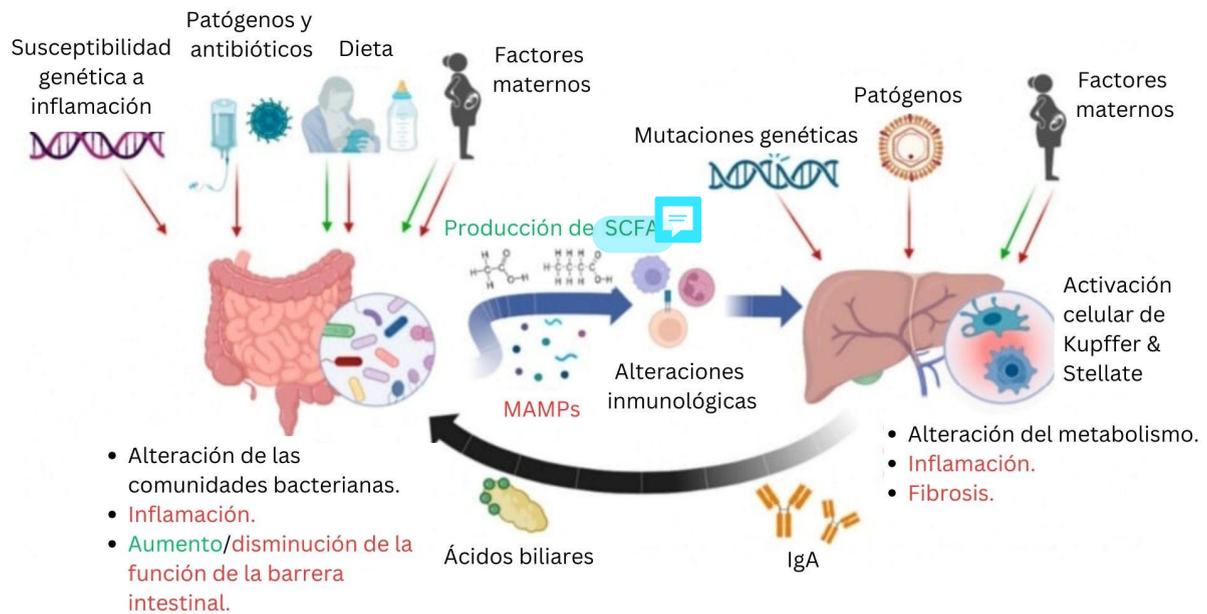
Teniendo en cuenta que el aparato digestivo alberga múltiples microorganismos y actúa como un factor protector por impedir el traspaso de dichas bacterias al organismo, una alteración de la microbiota, como la disbiosis o sobreproducción bacteriana (SIBO), podría provocar una disfunción metabólica en los órganos distales por incrementar la producción y translocación de la microbiota productora de etanol y metabolitos intestinales como los lipopolisacáridos, endotoxinas con propiedades antiinflamatorias, y citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF α), desencadenando una alteración de la función del inflammasoma, estrés oxidativo, deterioro de la barrera intestinal y daño hepático, favoreciendo la progresión de la EHGNA (11,21,22,37-39).

Factores de riesgo y protectores para el desarrollo de EHGNA

En la figura 2 se pueden observar los distintos factores de riesgo y protectores, y sus interacciones con el organismo en la fisiopatología de la EHGNA. A continuación, se hace una descripción de cada uno de ellos.

- Factores genéticos: Se ha demostrado que la predisposición genética aumenta las probabilidades de desarrollar EHGNA. Algunos de los polimorfismos involucrados son: PNPLA3, GCKR, APOC3, TM6SF2, PPARGC1A, MTTF, entre otros. Estos generan sensibilidad a la insulina, alteración en el metabolismo de lípidos y en los mecanismos inflamatorios, etc. (4,6,38).
- Edad, sexo y etnia: Es más frecuente en niños/as mayores de 9-10 años, asociado a cambios hormonales, y menos prevalente en niños/as menores de 3 años (20,40). La prevalencia de EHGNA aumenta con la edad (4,6,24) pero se encuentra evidencia de que es más alta entre la cuarta y la quinta década de vida (32). El sexo masculino presenta mayor riesgo que el femenino, en una relación 2:1, y con respecto a la etnia, se observó que los hispanos poseen mayor prevalencia en comparación con los afroamericanos (2,4,7,24).
- Factores ambientales: El sedentarismo y factores dietéticos tales como una baja ingesta de vitamina E y D, elevado consumo de fructosa, grasas saturadas y colesterol son considerados factores de riesgo, mientras que el consumo de ácidos grasos omega-3, fibra, zinc, vitamina C, vitamina E y la lactancia materna son factores protectores (6,20,31,41).
A su vez la obesidad con distribución de la adiposidad central/visceral, el síndrome metabólico, apnea obstructiva del sueño, programación metabólica como parte del vínculo madre-hijo y el catch-up a edades tempranas se asocian a obesidad y por lo tanto son factores de riesgo (20,24,32).
- Factores socioeconómicos: Cambios relacionados a los horarios o tipo de alimentación en las estructuras familiares, problemas económicos, costos elevados de alimentos frescos y alta disponibilidad de los modificados por la industria (con elevado contenido de sodio, azúcares y grasa), publicidades engañosas, escasa educación alimentaria y nutricional, falta de acceso a actividad física programada y tiempo de permanencia en pantallas elevado en los niños/as, aumentan el riesgo de desarrollar EHGNA (1).

Figura 2. Relación entre los factores de riesgo y/o protectores en la fisiopatología de EHGNA



Fuente: El eje intestino-hígado en la salud y enfermedad del hígado pediátrico. Rager SL and Zeng MY. 2023 (42)

El eje intestino-hígado consta de varios factores como la dieta (lactancia, alimentación complementaria, consumo de fructosa, etc), el sexo, la edad, la exposición a patógenos y al uso de antibióticos, la susceptibilidad genética y factores maternos, que van a influir en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Los mismos pueden ejercer efectos positivos o "preventivos/protectores", como la lactancia materna, o negativos, como la alteración de la comunidad bacteriana, inflamación, fibrosis y alteración del metabolismo, entre los mencionados en la Figura 2.

Otros factores involucrados son los patrones moleculares, asociados a microbios (MAMP) que llegan al hígado a través de la vena porta y pueden causar inflamación hepática y alteración en la microbiota. Las fallas en la función de barrera intestinal también pueden conducir a la aparición de bacterias en el sistema portal, lo que provoca inflamación y fibrosis hepática más graves. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) producidos por bacterias beneficiosas tienen efectos antiinflamatorios en las células hepáticas.

Diagnóstico

El diagnóstico de EHGNA requiere de evidencia de esteatosis hepática, ya sea por imagen o por histología, además de la exclusión de patologías asociadas por medio de estudios antropométricos, exámenes físicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen, como la ecografía hepática o tomografía computarizada, ya que la biopsia hepática constituye el método diagnóstico *gold*

standard, pero es un método invasivo y costoso. Sin embargo, este último permite evaluar el grado de esteatosis, la injuria o daño hepatocelular, y el nivel de fibrosis (3,6,20,32).

La mayoría de los individuos con EHGNA son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos como dolor abdominal, malestar o fatiga, puede haber hepatomegalia y presencia de acantosis nigricans o estrías. Sin embargo, la presencia de sobrepeso u obesidad con adiposidad central es el rasgo clínico más importante, siendo la medición de la circunferencia de cintura un indicador crucial (6,24,32,40).

Tratamiento

A diferencia del adulto, el abordaje terapéutico de la EHGNA en la población pediátrica depende de la postura de cada organismo competente en esta temática, teniendo como objetivo detener y revertir la lesión hepática. El ejercicio (aeróbico o de resistencia) y la dieta hipocalórica son los pilares del tratamiento en ambos grupos etarios, siendo difíciles de sostener. Además, la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) y la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) adicionan al tratamiento la reducción de la exposición a pantallas a menos de 2 horas por día (2,4,6,9).

En los últimos años se han propuesto diferentes abordajes adicionales para el manejo de la EHGNA, como el uso de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) o vitamina E, por demostrar que pueden reducir la esteatosis hepática, mejorar el perfil lipídico y la histología. Sin embargo, la información es controversial, por no existir dosis específicas y por falta de evidencia sobre los efectos adversos que pueden provocar su administración a largo plazo (3,12-19). Por otra parte, se propuso el empleo de sensibilizadores de la insulina como metformina y tiazolidinedionas, por demostrar efectos relacionados a la reducción del peso corporal y mejoras en parámetros bioquímicos. A pesar de ello, no son recomendados por la falta de evidencia sobre su uso en población pediátrica y por sus efectos adversos, desarrollados a nivel gastrointestinal y cardiológico (20,25,26,43,44).

También se planteó el uso de probióticos por ser microorganismos vivos que confieren efectos positivos para la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas. Su rol en el tratamiento de la EHGNA se asociaría a sus efectos antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores. Además, podrían reforzar la barrera intestinal y reducir la translocación bacteriana (8,11,20,23,31,39).

Complicaciones

A pesar de que la enfermedad de hígado graso no alcohólico es de curso benigno (32), si la misma progresa trae complicaciones asociadas, tales como:

- Dislipidemia: Perfil lipídico sérico alterado que consiste en niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL), altos en lipoproteína de baja densidad (LDL) y/o de triglicéridos (TG), considerándose como posibles etiologías un aumento de la síntesis de TG en el hígado, una disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) o una alteración de la concentración sérica de la enzima alanina aminotransferasa (ALT), relacionándose con el incremento de grasa corporal y visceral, alteración del perfil lipídico y resistencia a la insulina (5,39,45).
- Resistencia a la insulina: El consumo de una dieta rica en grasas, la alteración de la microbiota y el estado crónico inflamatorio subagudo, producirían una mayor liberación de lipopolisacáridos (LPS) por parte de las bacterias gram negativas presentes en el intestino, que al unirse a un receptor específico (CD14) presente en el hígado, provocan la liberación de citocinas proinflamatorias, aumentando la resistencia a la insulina por parte de las células, conllevando a una mayor probabilidad de desarrollar prediabetes y DM2 (45-47).
- Inflamación: Teniendo en cuenta que el hígado está conectado directamente con el tracto gastrointestinal a través de la vena porta, una alteración de la microbiota intestinal, ya sea por SIBO, una disbiosis a causa de una inadecuada alimentación (alto consumo de azúcares refinados, grasas saturadas y bajo consumo de fibra, vitaminas y antioxidantes) u otros determinantes, produciría la acumulación de etanol y lipopolisacáridos, toxinas que conllevan a la activación de citocinas inflamatorias (TNF α) a través de las células de kupffer en el hígado como respuesta del sistema inmune, desencadenando estrés oxidativo, inflamación local de bajo grado y repercusiones sistémicas (39,45).
- Hepatocarcinoma: Neoplasia maligna primaria asociada a cirrosis hepática o hepatopatía crónica, causada por una inflamación persistente que, sumada a los procesos regenerativos, son responsables de originar mutaciones genéticas que llevarían finalmente al desarrollo de la célula tumoral, siendo más frecuente en estadios terminales de EHGNA, y en adultos que en niños/as (48,49).
- Fibrosis y cirrosis: La fibrosis es la cicatrización tardía del hígado en la cual se acumula tejido conectivo producido en respuesta a una lesión hepática y/o a una inflamación en el mismo. La lesión puede ser provocada por infiltraciones de grasa, que a su vez están causadas por hipoxia, toxinas, inflamación sistémica, neoplasias malignas, ayuno, deficiencias nutricionales, aumento en el consumo de grasas y diversas alteraciones metabólicas. Al propagarse afecta una mayor porción del hígado provocando cirrosis, y a su vez, ésta puede generar acumulación de líquido en el abdomen (ascitis), confusión, somnolencia, dificultad

en el habla (encefalopatía hepática), cáncer de hígado, varices esofágicas, insuficiencia hepática funcional, y falla general (50).

MICROBIOTA

La microbiota se define como un conjunto de microorganismos (MO) que colonizan distintos tejidos del ser humano (incluidos bacterias, arqueas, levaduras, virus y microbios), proceso que comienza en el nacimiento, ya sea por parto vaginal o cesárea, con MO colonizadores como Bifidobacterias, Lactobacilos, y Enterobacterias. Durante la lactancia los oligosacáridos presentes en la leche materna junto con la alimentación complementaria favorecen el desarrollo de los Lactobacilos y Bifidobacterias, y disminuyen la presencia de Escherichia y Estafilococos, con fluctuaciones normales de los tipos de microorganismos hasta los 3 años de edad (42,51).

En el adulto se estima que habitan trillones de MO, los cuales no son homogéneos, dependiendo de factores sujetos a la persona tales como la edad, tipo de alimentación, alteración del eje intestino-hígado y factores ambientales tales como la exposición a toxinas, entre otros (42,52)

La mayor concentración de MO se encuentra en el aparato digestivo (boca, esófago, estómago, intestino delgado y grueso), siendo la porción distal del intestino delgado (yeyuno e íleon) y el intestino grueso los órganos donde la densidad de los mismos es mayor, estimándose un valor de 500 tipos de MO, destacándose los Lactobacilos, Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacterias como las Bifidobacterias (50).

Una alteración en la función o estructura de la microbiota, denominada disbiosis, se asocia a diferentes enfermedades por una producción anormal de MO. En el caso de la obesidad se encontró una relación Firmicutes-Bacteroidetes alterada, correlacionada con la susceptibilidad individual a los estados de la enfermedad. Asimismo, un estudio comparó el microbioma intestinal en pacientes con EHGNA no asociados a obesidad, donde se observó que las bacterias gramnegativas eran más altas en estos pacientes, viéndose elevado hasta un 20 % los Bacteroidetes y reducidos los Firmicutes, concluyendo que la disbiosis independientemente de la ausencia o presencia de obesidad, contribuiría al desarrollo de EHGNA y progresión del cuadro (52,53).

PROBIÓTICOS

Los probióticos son microorganismos vivos que ingeridos en cantidades adecuadas generan beneficios para la salud del individuo (54).

No necesariamente deben colonizar el intestino, sino llegar vivos en una cantidad significativa para modificar el hábitat. Sin embargo, no cualquier MO puede considerarse como tal, el mismo debe ser

estudiado mediante ensayos clínicos en humanos, ser inocuo, presentar beneficios al huésped, generar sustancias antimicrobianas, entre otros criterios, razón por la cual las cepas consideradas probióticas son los Lactobacilos y Bifidobacterias. Dentro de los beneficios se encuentran la resolución de la diarrea, enterocolitis necrotizante e infecciones por ejercer efectos antimicrobianos, antiinflamatorios e inmunomoduladores, además de actuar como barrera impidiendo el crecimiento de MO patógenos, entre otros (54-56).

Según la Asociación Científica Internacional para los Probióticos y Prebióticos, se incluyen fármacos como VSL#3, suplementos, alimentos como leche fermentada, fórmulas infantiles con adición de probióticos, entre otros (55).

PLANTEO DE LA PREGUNTA ESTRUCTURADA

¿Cuán eficiente es el uso de probióticos para reducir la esteatosis hepática en niños/as y adultos con EHGNA?

En la población (P) se incluyó pacientes con EHGNA o sospecha, la intervención (I) fue el uso de probióticos solo o como terapia complementaria, se comparó (C) con la administración de placebo u otros tratamientos (vit E, metformina, dieta hipocalórica, etc) y los resultados (O) esperados fueron: 1) la eficacia, representada por la reducción de la esteatosis hepática o la mejoría histológica medida por ecografía, elastografía y/o biopsia, 2) la disminución de los niveles de transaminasas (ALT/AST), la normalización del perfil lipídico y del índice de masa corporal.

OBJETIVOS

Objetivo general

Explorar la utilidad del uso de probióticos como tratamiento complementario en niños/as y adultos con EHGNA, mediante la revisión de la evidencia actual (2008-2023).

Objetivos específicos

- Examinar la evidencia actual sobre el uso de probióticos como tratamiento complementario en población pediátrica con EHGNA.
- Examinar la evidencia actual sobre el uso de probióticos como tratamiento complementario en población adulta con EHGNA.
- Identificar qué cepas tuvieron mayores resultados en el tratamiento complementario de EHGNA en población pediátrica.
- Identificar qué cepas tuvieron mayores resultados en el tratamiento complementario de EHGNA en población adulta.
- Determinar la presencia de efectos adversos relacionados al uso de probióticos como tratamiento complementario en población pediátrica con EHGNA.
- Determinar la presencia de efectos adversos relacionados al uso de probióticos como tratamiento complementario en población adulta con EHGNA.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía. Se analizó la evidencia científica disponible proveniente de estudios científicos relacionados con el uso de probióticos como tratamiento del EHGNA en niños/as y adultos (Ver Anexo 1).

La búsqueda de artículos se llevó a cabo a partir del 14 de Marzo al 5 de Julio de 2023 en las bases de datos Pubmed, Biblioteca Nacional de Medicina (Medline) y Google Académico, a partir de la utilización libre o combinada de las palabras claves “nonalcoholic fatty liver”, “probiotics”, “pediatrics”, “adults”, “treatment”, “probiotics and non-alcoholic fatty liver”, “probiotic and fatty liver children”, “probiotics not prebiotics”, “probiotics and fatty liver in adults”, “hígado graso no alcohólico”, “probióticos”, “pediatría”, “adultos”, “tratamiento”, “probióticos e hígado graso no alcohólico”, “probióticos e hígado graso en adultos”.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios científicos publicado en los últimos 15 años (2008-2023) con un tamaño muestral mayor o igual a 20, llevados a cabo en humanos, presentados en idioma inglés o español y cuya población estudiada estuviera constituida por niños/as y adultos con diagnóstico o sospecha de EHGNA. A su vez, se incluyeron estudios de tipo ensayos clínicos aleatorizados controlados de cohorte, casos y controles que abordarán formas de tratamiento para esta patología enfocados en el uso de probióticos. Se tuvieron en cuenta resultados de interés presentados en los mismos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios científicos publicados con anterioridad al año 2008, los realizados en animales y todos aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

El análisis de datos se llevó a cabo mediante el programa de paquete Microsoft Excel 2016.

RESULTADOS

Se analizaron 20 estudios que propusieron el uso de probióticos como tratamiento complementario para EHGNA y lo compararon con otros tratamientos actuales. Respecto a los mismos, 30 % fueron realizados sobre población pediátrica y 70% sobre población adulta. El 60 % fue publicado entre los años 2016-2023 y, el resto, entre 2008-2015. El 45 % de los estudios se realizaron en Asia (57-65), 45 % en Europa (66-74) y el 10 % restante en América (Brasil) (75,76).

Todos los estudios incluidos fueron de tipo observacional y longitudinal. Aquellos de modalidad de casos y controles representaron el 60 % y, los de cohorte, el 40 %.

Por otra parte, el 85 % posee un tamaño muestral chico¹, considerado como tal por tener una muestra $n < 80$ y el 15 % posee tamaño muestral grande por tener $n \geq 80$. Los estudios seleccionados incluyeron participantes con un rango de edad entre cinco y setenta y cinco años (63 % sexo masculino). Las características de los estudios se presentan en la Tabla 1.

El 30 % de los estudios tuvo una duración de 24 semanas; el 30 % de 12 semanas; el 20 % 8 semanas; el 15 % 16 semanas y 5 % 10 semanas (Ver tabla 2 Anexo 1).

En tabla 1 se describen las características generales y se visualizan en orden cronológico de publicación los estudios que fueron seleccionados y analizados para determinar la eficacia del uso de probióticos como tratamiento complementario en niños/as y adultos con EHGNA.

¹ Tamaño muestral: En base a las limitaciones metodológicas reportadas por los estudios analizados (57,60,61,63,64,71,73-75). Para esta tesina se consideró un tamaño muestral chico aquellos estudios con una muestra $n < 80$ y grande quienes tenían una muestra $n \geq 80$.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos en la revisión

Estudio (Autor y año)	País	Diseño de estudio	Duración del estudio	Intervención	Control	Población	Muestra	Resultados Primarios y secundarios
Aller R y col (2011) (66)	España	Estudio casos y controles	12 semanas	Lactobacillus bulgaricus y streptococcus thermophilus oral (500 millones UFC/día) (n=14)	Placebo (n=14)	Adultos de 30 a 60 años	28	Primarios: Bioquímicos (ALT, AST, y GT, insulina, glucosa, HOMA, colesterol total, LDL, HDL, IL6 y TNF-a) Secundarios: Antropométricos (Peso, IMC, CC y MG)
Vajro P y col (2011) (67)	Italia	Estudio de cohorte	8 semanas	Lactobacillus rhamnosus GG oral (12 mil millones de UFC/día) (n=10)	Placebo (n=10)	Pediátricos de 8 a 13 años	20	Primarios: Bioquímicos (ALT) Secundarios: TNF-a, radio hepatorenal y Ac PG-PS
Malaguarnera M y col (2011) (68)	Italia	Estudio de casos y controles	24 semanas	Probióticos: Bifidobacterium longum con fructooligosacáridos (FOS) + Cambios en el estilo de vida (actividad física 30 minutos, tres	Placebo (n=32)	Adultos de 30 a 65 años	66	Primarios: Mejora en la histología hepática. Secundarios: Bioquímicos (cambios en el perfil lipídico; factores de inflamación, PCR y factor de necrosis tumoral; perfil gluco metabólico). Funcionalidad hepática

				veces/semana, y dieta hipocalórica 1600 kcal) (n=32)				
Wong VW y col (2013) (57)	China	Estudio de casos y controle s	24 semanas	Probióticos: Lactobacillus plantarum, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacterium bifidum (10g/día) + fructooligosacá ridos (3 g/día) + cambios en el estilo de vida (Dieta hipograsa y actividad física 3 veces/semana)	Atención habitual (n=10)	Adultos de 18 a 70 años	20	Primarios: Concentración de triglicéridos intrahepáticos (Espectroscopia de resonancia magnética de protones) Secundarios: Bioquímica (ALT, AST, glucemia en ayunas, perfil lipídico), parámetros antropométricos (IMC) y elastografía transitoria
Alisi A y col (2014) (69)	Italia	Estudio de casos y	16 semanas	Probiótico VSL#3 (112.5 mil millones de	Placebo (n=22)	Pediátricos de 5 a 18 años	44	Primarios: Cambio hepático (Ecografía) y bioquímico (ALT) Secundarios: Bioquímicos (TG, Homa,

		controles		bacterias de ácido láctico y bifidobacterias) (n=22) + Dieta hipocalórica y ejercicio aeróbico (30 a 45min 3 veces por semana)				GLP-1) y antropométrico (IMC)
Nabavi S y col (2014) (58)	Irán	Estudio de cohorte	8 semanas	300 g/día de yogurt con probióticos (Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus, Bifidum lactis y Lactobacillus acidophilus)	Control (n=36) Grupo Probióticos (n=36)	Adultos de 23 a 63 años	72	Primarios: Medidas antropométricas (peso, talla, IMC) Secundarios: Bioquímicos (AST,ALT, glucosa, perfil lipídico) e ingesta energética (recordatorio de 24hs)
Miccheli A y col (2015) (70)	Italia	Estudio de cohorte	16 semanas	Probiótico VSL#3 (112.5 mil millones de bacterias de ácido láctico y bifidobacterias) 1 sachet <10 años o 2 sachets >10 años (n=15)	Placebo (n=16)	Pediátricos de 9 a 12 años	31	Primarios: Perfil metabólico urinario, parámetros endocrinos (glucosa, insulina, HOMA, GLP-1 total, GLP-1 activo), perfil lipídico (Colesterol, triglicéridos, HDL, LDL), inflamatorios (esteatosis hepática, AST, ALT) y antropométricos (IMC)

				+ intervención en estilo de vida (dieta hipocalórica y actividad física con moderado ejercicio aeróbico)				
Sepideh A y col (2015) (59)	Irán	Estudio de cohorte	8 semanas	Probióticos: “Lactocare” (1 g/día) (Contenido: Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaricus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum y Streptococcus thermophilus)	Placebo (n=21)	Adultos de 18 a 65 años	42	Primarios: Parámetros antropométricos (altura, peso, circunferencia de cintura y cadera, IMC y relación cintura/cadera) y bioquímica (glucemia, HbA1c, insulinemia, HOMA-IR, TNF-a e IL-6) Secundarios: Ingesta dietética (registro alimentario) y actividad física (cuestionario)
Famouri F y col (2017) (60)	Irán	Estudio de cohorte	12 semanas	Probiótico Prokid (3 mil millones de	Placebo (n=32)	Pediátricos de 10 a 18 años	64	Primarios: Bioquímico (AST, ALT), ecografía hepática y antropométricos (IMC, CC)

				Lactobacillus acidophilus, 6 mil millones de Bifidobacterium lactis, 2 mil millones de Bifidobacterium bifidum y 2 mil millones de Lactobacillus Rhamnosus (n=32)				Secundarios: Perfil lipídico (TG, HDL, LDL y colesterol)
Manzhaliy E y col (2017) (71)	Ucrania	Estudio de cohorte	12 semanas	Probióticos LBSF: Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus bulgaris, Bifidobacterium longum, y Streptococcus thermophilus (cien millones de bacterias/cápsula) y fructooligosaccharidos. +	Control (n=37)	Adultos ≥18 años	75	Primarios: Antropométricos (IMC), bioquímicos (AST, ALT, perfil lipídico) Secundarios: Disminución de la inflamación del hígado, la microbiota fecal cambió sus valores a los normales.

				Cambios en el estilo de vida (dieta baja en grasas y calorías (30–90 g grasa/día y 1,800 kcal/día))				
Kobyliak N y col (2018) (72)	Ucrania	Estudio de cohorte	8 semanas	Probióticos: “Symbiter” (10 g/día) (Contenido: 14 cepas probióticas de los géneros Lactobacillus, Lactococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium y Acetobacter	Placebo (n=28)	Adultos de 18 a 65 años	58	Primarios: Elastografía (índice de hígado graso y rigidez del hígado) Secundarios: Bioquímica (AST, ALT, perfil lipídico, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IFN- γ)
Ahn SB y col (2019) (61)	Corea del Sur	Estudio de cohorte	12 semanas	Mezcla de 6 agentes probióticos: (Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei, Pediococcus pentosaceus, Bifidobacterium	Placebo (n=36)	Adultos de 19 a 75 años	65	Primarios: cambios en VFA e IHF en la por resonancia magnética Secundarios: Antropométricos (Peso, IMC, % grasa corporal) y bioquímicos (enzimas hepáticas, perfil lipídico, HOMA-IR y citoquinas)

				lactis, y B. breve)				
Goyal P y col (2019) (62)	India	Estudio de casos y controles	16 semanas	<p>Probiótico VSL#3 (112.5 mil millones de bacterias de ácido láctico y bifidobacterias) (n=27)</p> <p>VSL#3 + intervención en estilo de vida (dieta hipocalórica y ej. aeróbico 3-5 veces/semana) (n=26)</p> <p>Intervención en estilo de vida (dieta hipocalórica y ej. aeróbico 3-5 veces/semana) (n=26)</p>	Placebo (n=26)	Pediátricos de 8 a 16 años	106	<p>Primarios: Beneficios del probiótico VSL#3 en comparación a las otras intervenciones sobre EGHNA</p> <p>Secundarios: Bioquímico (AST,ALT, GGT,HSCR, LDL, HDL, colesterol, TG, grelina y leptina) y antropométrico (peso, IMC, CC)</p>
Behrouz V y col (2020) (63)	Irán	Estudio de casos y controles	12 semanas	<p>Probióticos: 1 cápsula/día (5 mil millones de bacterias [Lactobacillus</p>	Grupo prebióticos + placebo de probióticos	Adultos de 20 a 60 años	89	<p>Primarios: Parámetros antropométricos (peso, porcentaje de grasa corporal, circunferencia de la cintura y la cadera, relación cintura/cadera e IMC), bioquímica (ALT, AST,</p>

				<p>casei, L.rhamnosus, L.acidophilus, Bifidobacterium longum y Bifidobacterium breve]) + 8 gr de placebo de prebióticos (2 veces al día) + Dieta equilibrada + Actividad física (+30 minutos/3 veces a la semana) (n=30)</p>	<p>+ Dieta equilibrada + Actividad física) (n=29)</p> <p>Grupo control (placebo de probióticos + placebo de prebióticos + Dieta equilibrada + Actividad física) (n=30)</p>			<p>glutamyltransferasa, fosfatasa alcalina, TG, colesterol, HDL, LDL, glucemia en ayunas y proteína C reactiva) Secundarios: Evaluación dietética y actividad física</p>
Chong PL y col (2021) (73)	Reino Unido	Estudio de cohorte	10 semanas	<p>Probiótico VSL#3 (Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, B.longum, B.infantis, Lactobacillus acidophilus, L.plantarum,</p>	Placebo (n=16)	Adultos de 25 a 70 años	35	<p>Primarios: Biomarcadores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, inflamación, función endotelial y estrés oxidativo) y biomarcadores de lesión hepática Secundarios: Relación entre los biomarcadores</p>

				L.paracasei y L.bulgaricus) (n=19)				
Mohamad Nor MH y col (2021) (64)	Malasia	Estudio de casos y controles	24 semanas	Probióticos multicepa que contienen Lactobacillus y Bifidobacteria (30 mil millones de UFC) (n=17)	Placebo (n=22)	Adultos ≥18 años	39	<p>Primarios: Diferencia media en la esteatosis hepática (medida por FibroScan)</p> <p>Secundarios: Diferencia media en la puntuación de fibrosis (medida por FibroScan), la diferencia media en enzimas hepáticas y perfiles lipídicos (colesterol total sérico, triglicéridos, ALT, AST, GGT y glucosa en sangre en ayunas) y las puntuaciones calculadas. (LiverFAST)</p>

Crommen S y col (2022) (74)	Alemania	Estudio de cohorte	12 semanas	Probiótico multicepa (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacteria breve, B. largo, L.delbrueckii subsp bulgaricus, L. helveticus, L.plantarum, L. rhamnosus, L.casei, Lactococcus lactis y Streptococcus thermophilus) + Micronutrientes como suplementos (3 cápsulas/día) (n=25)	Placebo + micronutrientes como suplementos (n=23)	Adultos de 20 a 65 años	48	Primarios: Bioquímicos (perfil lipídico, AST, ALT, GGT, glucemia, HbA1c, IL-6, PCR) Secundarios: Antropométricos (IMC, masa grasa, CC).
Thushara R y col (2022) (65)	Sri Lanka	Estudio de casos y controles	24 semanas	Probióticos "Bio Kult" (Bacillus subtilis, Bifidobacterium bifidum, B.breve, B.infantis, B.larga,	Placebo + dieta equilibrada + actividad física (n=41)	Pediátricos de 5 a 15 años	84	Primarios: Bioquímicos (AST, ALT) y evaluación de la esteatosis hepática y rigidez (ecografía y elastografía) Secundarios: Bioquímicos (GGT, perfil lipídico, glucosa) y antropométricos (IMC, masa grasa, CC)

				Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus, L.paracasei, L.plantarum, L.rhamnosus, L.helveticus, L.salivarius, Lactococcus lactis ssp. lactis y Streptococcus thermophilus) + dieta equilibrada + actividad física (n=43)				
Barcelos STA y col (2023) (75)	Brasil	Estudio de casos y controles	24 semanas	Mezcla de probióticos (109 UFC de Lactobacillus acidophilus, L.rhamnosus, L.casei y Bifidobacteria lactis) (n=23)	Placebo (n=23)	Adultos ≥18 años	46	Primarios: Antropométricos (IMC, CC) y bioquímicos (enzimas hepáticas, perfil lipídico, glucosa, PCR, HOMA-IR, marcadores de disfunción endotelial)
Escouto GS y col (2023) (76)	Brasil	Estudio de casos y	24 semanas	Probióticos (Lactobacillus plantarum,	Placebo (n=25)	Adultos ≥18 años	48	Primarios: marcadores enzimáticos hepáticos, fibrosis hepática, parámetros inflamatorios y alteraciones de la

		controles		Lactobacillus delbrueckii, L. acidophilus, Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacteria bifidum) (n=23) (UFC 2 billones)				microbiota intestinal (Fibromax, puntuación de fibrosis NAFLD, índice de relación AST/plaquetas, ALT, AST, PCR, ferritina, TNF- α , IL-6, MCP-1, leptina y ARNr 16S)  Secundarios: parámetros antropométricos (IMC) y metabólicos (colesterol total, HDL, LDL, TG, glucosa, insulina y HOMA-IR)
--	--	-----------	--	--	--	--	--	---

Fuente: Elaboración propia

1-a Eficacia de los probióticos en el tratamiento de hígado graso no alcohólico

- Resultados del uso de probióticos en el tratamiento de la EHGNA sobre la esteatosis hepática

1- Población Pediátrica

El 100 % de los estudios (60,62,65,67,69,70) evaluaron los resultados de los parámetros relacionados a la grasa hepática luego de la administración de probióticos. El 60 % (60,62,65,69) reportó una disminución en cuanto al grado de esteatosis hepática post intervención con probióticos. Mientras que el 40 % restante (67,70) no tuvo cambios significativos en cuanto a la disminución del estadio de EH o normalización de valores relacionados al contenido lipídico intrahepático (Ver tabla 3A).

Tabla 3.A: Descripción general de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre la esteatosis hepática en población pediátrica con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre la esteatosis hepática en población pediátrica con hígado graso					
Autor	Método diagnóstico	Clasificación de la EH	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Vajro R. y col (67)	Ecografía hepática Método indirecto: Brillo hepatorenal ²	No clasifica	Grupo probióticos: 1,17 mm Grupo placebo: 1,31 mm	Grupo probióticos: 1,22 mm Grupo placebo: 1,30 mm	Probióticos pre y post intervención: (p: NS) Placebo pre y post intervención: (p: NS) Probiótico vs Placebo (p: NS)
Alisi A. y col (69)	Ecografía y biopsia hepática	Según biopsia hepática: -Leve -Moderada	Grupo probióticos: Moderado: 12 pacientes Severo: 10	Grupo probióticos: NR Grupo placebo:	Probióticos pre y post intervención: (p: NR) Placebo pre y post intervención: (p: NR)

² Vajro y Miccheli: Utilizan como medición el brillo de hígado por relación hepatorenal mediante ecografía.

		-Severa	pacientes Grupo placebo: Moderado: 14 pacientes Severo: 8 pacientes	NR	Probióticos vs Placebo: *(p<0,001)
Miccheli A. y col (70)	Ecografía y biopsia hepática Método indirecto: Brillo hepatorrena I'	No clasifica	Grupo probióticos: 2,0 (2,0-3,0) mm Grupo placebo: 2,0 (2,0-3,0) mm	Grupo probióticos: 1,0 (1,0-1,0) mm Grupo placebo: 2 (2,0-2,0) mm	Probióticos pre y post intervención (p: NS) Placebo pre y post intervención (p: NS) Probióticos vs Placebo (p<0.05)
Famouri F. y col (60)	Ecografía hepática	Según ecografía hepática: -Grado normal (sin EH) -Grado I -Grado II	Grupo probióticos: Grado normal: 0 pacientes Grado I: 18 pacientes Grado II: 14 pacientes Grupo placebo: Grado normal: 0 pacientes Grado I: 20 pacientes Grado II: 12 pacientes	Grupo probióticos: Grado normal: 17 pacientes Grado I: 8 pacientes Grado II: 7 pacientes Grupo placebo: Grado normal: 5 pacientes Grado I: 15 pacientes Grado II: 12 pacientes	Grado normal pre y post intervención: (*p<0.001) Grado I y II pre y post intervención: (p: NR) Placebo: pre y post intervención (p: 0,008) Grado normal: Probióticos vs Placebo: (*p<0.05) Grado I y II: Probiótico vs Placebos: (p: NR)
Goyal P. y col (62)	Ecografía hepática	Según ecografía hepática: -Grado 1 (leve) -Grado 2	Grupo probióticos: Grado 1: 37 % pacientes Grado 2: 51,9 %	Grupo probióticos. Grado 1: 51,9 % pacientes Grado 2: 14,8 %	Probióticos pre y post intervención (*p<0.001) Placebo pre y post intervención: (p: NS)

		(moderada) -Grado 3 (severa)	pacientes Grado 3: 11,1 % pacientes Grupo placebo: Grado 1: 40,7 % pacientes Grado 2: 48,1 % pacientes Grado 3: 11,2 % pacientes	pacientes Grado 3: 0 % pacientes Grupo placebo: Grado 1: 0 % pacientes Grado 2: 44,4 % pacientes Grado 3: 11,1 % pacientes	Probiótico vs Placebo: (p: NR)
Thushara R. y col (65)	Ecografía y elastografía hepática	Según ecografía hepática: -Estadio I -Estadio I-II -Estadio II	Grupo probióticos: Estadio I: 39 pacientes Estadio I-II: 2 pacientes Estadio II: 2 pacientes Grupo control: Estadio I: 38 pacientes Estadio I-II: 1 paciente Estadio II: 2 pacientes	Grupo probióticos ³ : Estadio I: 7 pacientes Estadio I-II: 28 pacientes Estadio II: 4 pacientes Grupo placebo: Estadio I: 15 pacientes Estadio I-II: 18 pacientes Estadio II: 4 pacientes	Estadio I y II pre y post intervención: (*p<0.05) Placebo pre y post intervención (p: NS) Grado normal: Probióticos vs Placebo: (*p<0.05) Estadio I y II: Probiótico vs Placebos: (p: NS)
NR: no reportado. NS: no significativo ($p>0.05$). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.					

Fuente: Elaboración propia

³ Tushara: No se les realizó ecografía hepática (USS) a 4 niños/as del grupo probiótico y 4 del grupo placebo. Quedando n=39 en el grupo probiótico y n=37 en el grupo placebo

2- Población Adulta

El 50 % de los estudios no evaluaron parámetros relacionados al grado de esteatosis o concentraciones de grasa hepática post intervención (59,61,66,71-74). El 35,7 % (58,63,64,75,76) no reportó disminución en cuanto al grado de esteatosis hepática (EH). El 14,2 % (57,68) restante demostró una reducción estadísticamente significativa con respecto al descenso del grado de EH o el contenido de triglicéridos intrahepáticos post intervención con probióticos (Ver tabla 3B).

Tabla 3.B: Descripción general de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre la esteatosis hepática en población adulta con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre la esteatosis hepática en población adulta con hígado graso					
Autor	Método diagnóstico	Clasificación de la EH	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Aller R. y col (66).	Biopsia hepática	No clasifica	-	-	-
Malaguarnera M. y col (68).	Ecografía hepática y biopsia hepática	Clasificación según Brunt (0-12 puntos) -Grado 1 -Grado 2 -Grado 3	Grupo probióticos: Esteatosis: 3,22 puntos Grupo placebo: Esteatosis: 2,94 puntos	Grupo probióticos: Esteatosis: 1,00 puntos Grupo placebo: Esteatosis: 1,44 puntos	Probióticos pre y post intervención: *(p<0,001) Placebo pre y post intervención: *(p<0,001) Probióticos vs Placebo: (p<0,05)
Wong V.W. y col (57)	Elastografía Método indirecto: Triglicéridos intrahepáticos ⁴	No clasifica	Grupo probiótico: 22,6 % Grupo control: 16,9 %	Grupo probiótico: 14,9 % Grupo control: 16 %	Probióticos pre y post intervención (p<0.034) Control pre y post intervención: (p: NS) Probióticos vs Control : (p<0.05)

⁴ Concentración de triglicéridos intrahepáticos: Método indirecto utilizado para medir la esteatosis hepática por medio de elastografía (57)

Nabavi S y col (58).	Ecografía hepática	Según ecografía hepática: -Grado I -Grado II -Grado III	Grupo probióticos: Grado I: 20 pacientes Grado II: 12 pacientes Grado III: 4 pacientes Grupo control: Grado I: 21 pacientes Grado II: 12 pacientes Grado III: 3 pacientes	Grupo probiótico: Grado I, Grado II, Grado III: NR Grupo control: Grado I, Grado II, Grado III: NR	Probióticos pre y post intervención: (p: NS) Control pre y post intervención (p: NS) Probióticos vs Control: (p: NS)
Sepideh A. y col (59).	Ecografía hepática	No clasifica	-	-	-
Manzhalii E. y col (71).	Ecografía hepática y elastografía	No clasifica	-	-	-
Kobyliak N. y col (72).	Ecografía hepática y elastografía Método indirecto: Índice de hígado graso (FLI) ⁵	No clasifica	Grupo probióticos: FLI: 84,33 % Grupo placebo: FLI: 82,57 %	Grupo probiótico: FLI: 78,73 % Grupo placebo: FLI: 81,6 %	Probióticos pre y post intervención: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención (p: NS) Probióticos vs Placebo: (p<0.05)

⁵Índice de hígado graso (FLI): Método indirecto validado para estimar la gravedad de la esteatosis hepática diseñada por Bedogni et al. Se calcula utilizando su fórmula basada en medidas antropométricas y de laboratorio, incluidos los niveles de TG y gamma glutamil transferasa (GGT), el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC) (72).

Ahn S.B. y col (61).	Elastografía Método indirecto: Parámetro de atenuación controlada (CAP) ⁶	No clasifica	Grupo probiótico: CAP: 313,4 dB/m Grupo placebo: CAP: 310,0 dB/m	Grupo probiótico: CAP: 315,3 dB/m Grupo placebo: CAP: 305,4 dB/m	Probióticos pre y post intervención: (p: NS) Placebo pre y post intervención (p: NS) Probióticos vs Placebo: (p: NS)
Behrouz V. y col (63).	Ecografía hepática	No clasifica	-	-	-
Chong P.L. y col (73).	Ecografía hepática y biopsia hepática	No clasifica	-	-	-
Mohamad Nor M.H. y col (64).	Elastografía	Método indirecto: Parámetro de atenuación controlada (CAP) ⁵ -No significativa -Mínima -Moderada -Grave	Grupo probióticos: CAP: 339,17 dB/m Grupo placebo: CAP: 329,18 dB/m	Grupo probióticos: CAP: 317,41 dB/m Grupo placebo: CAP: 318,45 dB/m	Probióticos pre y post intervención: (p: 0.05) Placebo pre y post intervención (p: NS) Probióticos vs Placebo: (p: NS)
Crommen S. y col (74).	Método indirecto: Índice de hígado graso (FLI) ⁴	No clasifica	Grupo probióticos: FLI: 98,3 % Grupo placebo: FLI: 97,4 %	Grupo probióticos: FLI: 80,2 % Grupo placebo: FLI: 77,7 %	Probióticos pre y post intervención: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención *(p<0.001) Probióticos vs Placebo: (p: NS)
Barcelos	Biopsia	Según biopsia	Grupo	Grupo probióticos:	Probióticos pre y post

⁶ Parámetro de atenuación controlada (CAP): Método indirecto para cuantificar la presencia de grasa en el hígado (61,64)

S.T.A. y col (75).	hepática	<p>hepática:</p> <p>-Leve</p> <p>-Moderada</p> <p>-Severa</p>	<p>probióticos:</p> <p>Leve: 9 pacientes</p> <p>Moderada: 12 pacientes</p> <p>Severa: 2 pacientes</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>Leve: 9 pacientes</p> <p>Moderada:10 pacientes</p> <p>Severa: 4 pacientes</p>	<p>NR</p> <p>Grupo placebo: NR</p>	<p>intervención: (p: NR)</p> <p>Placebo pre y post intervención (p: NR)</p> <p>Probióticos vs Placebo: (p: NS)</p>
Escouto G.S y col (76).	Biopsia hepática	<p>Método indirecto:</p> <p>Fibromax⁷</p> <p>-S0: Sin esteatosis</p> <p>-S1: Esteatosis mínima</p> <p>-S2: Esteatosis significativa</p> <p>-S3: Esteatosis grave</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>2,4 puntos</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>2,3 puntos</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>Steatotest: 2,5 puntos</p> <p>Grupo placebo: 2,3 puntos</p>	<p>Probióticos pre y post intervención: (p: NS)</p> <p>Placebo pre y post intervención (p: NS)</p> <p>Probióticos vs Placebo: (p: NS)</p>
<p>NR: no reportado. NS: no significativo (p>0.05). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.</p>					

Fuente: Elaboración propia

⁷Fibromax: Método indirecto para diagnosticar la esteatosis hepática por medio de un puntaje, siendo los valores de 0,00-0,30 sin esteatosis, 0,31-0,48 esteatosis mínima, 0,49-0,67 esteatosis significativa y 0,68-1,00 esteatosis grave (76).

- *Resultados del uso de probióticos en el tratamiento de la EHGNA sobre las transaminasas: Alanina-aminotransferasas y Aspartato-aminotransferasas*

1- Población Pediátrica

El 100 % de los estudios (60,62,65,67,69,70) evaluaron los resultados de los niveles séricos de ALT luego de la administración de probióticos, de los cuales el 60 % (60,62,67,70) tuvo una reducción de los niveles séricos de ALT post tratamiento. El 40 % restante (65,69) no reportó cambios significativos en cuanto a la disminución de los valores séricos de ALT.

Al mismo tiempo, del total, solo el 60 % de los estudios (60,62,65,70) evaluaron los niveles de AST. Donde el 75 % (60,62,70) reportó una disminución en los niveles séricos de la misma luego de la intervención con probióticos. Por último, el 25 % restante (65) no evidenció cambios significativos luego de la intervención (Ver tabla 4A).

Tabla 4.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población pediátrica con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población pediátrica con hígado graso				
Autor	Evalúa o no evalúa	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Vajro R. y col (67)	Evalúa ALT	Grupo probióticos: ALT: 70,3 UI/L Grupo placebo: ALT: 63,6 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 40,1 UI/L Grupo placebo: ALT: 61,6 UI/L	Probióticos pre y post intervención: ALT: (p: NR) Placebo pre y post intervención: ALT: (p: NR) Probiótico vs Placebo: ALT: (p: 0.03)

Alisi A. y col (69)	Evalúa ALT	Grupo probióticos: ALT: 34 UI/L Grupo placebo: ALT: 42 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 33 UI/L Grupo placebo: ALT: 50 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p: NR) Placebo pre y post intervención ALT: (p: NR) Probiótico vs Placebo ALT: (p: NS)
Miccheli A. y col (70)	Evalúa ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 24,5 UI/L AST: 61 UI/L Grupo placebo: ALT: 37,0 UI/L AST: 64 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 24 UI/L AST: 34 UI/L Grupo placebo: ALT: 40 UI/L AST: 49 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p: NS) AST: (p: 0.010) Placebo pre y post intervención ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo ALT: (p: NS) AST: (p: 0.002)
Famouri F. y col (60)	Evalúa ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 28,9 UI/L AST: 30,2 UI/L Grupo placebo: ALT: 32,8 UI/L AST: 32,2 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 23,1 UI/L AST: 24,3 UI/L Grupo placebo: ALT: 26,2 UI/L AST: 26,6 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p: 0.002) AST: (p: 0.002) Placebo pre y post intervención ALT: (p: 0.02) AST: (p: 0.006) Probióticos vs Placebo ALT: (p<0.05) AST: (p:<0.05)
Goyal P.	Evalúa ALT, AST	Grupo probióticos:	Grupo probióticos:	Probióticos pre y post

y col (62)		ALT: 50,9 UI/L AST: 46,5 UI/L Grupo placebo: ALT: 47,6 UI/L AST:46,4 UI/L	ALT: 44,4 UI/L AST: 40,2 UI/L Grupo placebo: ALT: 47,5 IU/L AST: 47,1 UI/L	intervención ALT: *(p<0.001) AST: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05)
Thushara R. y col (65)	Evalúa ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 52,32 UI/L AST:37,87 UI/L Grupo placebo: ALT: 60,36 UI/L AST: 48,42 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 36,4 UI/L AST:29,7 UI/L Grupo placebo: ALT: 24 UI/L AST: 25,2 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Placebo pre y post intervención ALT: (p: 0.000) AST: (p: 0.014) Probióticos vs Placebo ALT: (p: NS) AST: (p: NS)
ALT: Alanino aminotransferasa AST: Aspartato aminotransferasa				
NR: no reportado. NS: no significativo (p>0.05). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.				

Fuente: Elaboración propia

2- Población Adulta

El 92,8 % de los estudios evaluaron los resultados de ambas transaminasas (AST, ALT) (57-59,61,63,64,66,68,71-76). El 61,5 % (57,58,63,66,68,74,76) tuvo cambios significativos con respecto a la reducción en los valores de AST y el 30,7 % (58,63,66,71) en ALT luego de la intervención con probióticos.

El 35,7 % de los estudios no obtuvieron cambios significativos en la disminución de los valores séricos en ninguna de las dos transaminasas (61,64,72,73,75). El 7,1 % no evaluó ninguna de las transaminasas en su intervención (59) (Ver tabla 4B).

Tabla 4.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población adulta con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre las transaminasas en población pediátrica con hígado graso				
Autor	Evalúa o no evalúa	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Aller R. y col. (66)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 67,7 UI/L AST: 41,3 UI/L Grupo placebo: ALT: 60,7 UI/L AST: 31,7 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 60,4 UI/L AST: 35,6 UI/L Grupo placebo: ALT: 64,8 UI/L AST: 36,4 UI/L	Probióticos pre y post intervención: ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: ALT: (p<0.05) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo: ALT, AST: (p<0.05)
Malaguarnera M. y col. (68)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 101 UI/L AST: 109 UI/L Grupo placebo: ALT: 96,1 UI/L AST: 107 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 47 UI/L AST: 39,4 UI/L Grupo placebo: ALT: 58 UI/L AST: 61,2 UI/L	Probióticos pre y post intervención: ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05) Probióticos vs Placebo: ALT: (p: NS) AST: (P<0.05)
Wong V.W. y col. (57)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 96 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 70 UI/L	Probióticos pre y post intervención:

		<p>AST: 50 UI/L</p> <p>Grupo control :</p> <p>ALT: 72 UI/L</p> <p>AST: 38 UI/L</p>	<p>AST: 37 UI/L</p> <p>Grupo control:</p> <p>ALT: 74 UI/L</p> <p>AST: 61 UI/L</p>	<p>ALT: (p: NR)</p> <p>AST: (p: NR)</p> <p>Control pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NR)</p> <p>AST: (p: NR)</p> <p>Probióticos vs Control:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p<0.05)</p>
Nabavi S y col. (58)	Evalúa: ALT, AST	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 31,5 UI/L</p> <p>AST: 32,5 UI/L</p> <p>Grupo control:</p> <p>ALT: 25,5 UI/L</p> <p>AST: 26 UI/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 25,5 UI/L</p> <p>AST: 27,5 UI/L</p> <p>Grupo control:</p> <p>ALT: 24,5 UI/L</p> <p>AST: 25 UI/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p<0.05)</p> <p>AST: (p<0.05)</p> <p>Control pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p> <p>Probióticos vs Control:</p> <p>ALT: (p<0.05)</p> <p>AST: (*p<0.001)</p>
Sepideh A. y col. (59)	No evalúa	-	-	-
Manzhalii E. y col. (71)	Evalúa: ALT, AST	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 56,8 UI/L</p> <p>AST: 43,1 UI/L</p> <p>Grupo control:</p> <p>ALT: 52,4 UI/L</p> <p>AST: 41,9 UI/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 39,0 UI/L</p> <p>AST: 32,7 UI/L</p> <p>Grupo control:</p> <p>ALT: 50,4 UI/L</p> <p>AST: 47,6 UI/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p<0.05)</p> <p>AST: (p<0.05)</p> <p>Control pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (P: NS)</p> <p>Probióticos vs Control:</p> <p>ALT: (p<0.05)</p>

				AST: (p<0.05)
Kobyliak N. y col. (72)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 38,18 UI/L AST: 38,77 UI/L Grupo placebo: ALT: 39,48 UI/L AST: 42,7 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 39,18 UI/L AST: 44,56 UI/L Grupo placebo: ALT: 40,28 UI/L AST: 44,1 UI/L	Probióticos pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p<0.001) Placebo pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo: ALT: (p: NS) AST: (p:<0.05)
Ahn S.B. y col. (61)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 41,4 UI/L AST: 33,6 UI/L Grupo placebo: ALT: 41,7 UI/L AST: 32 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 38,8 UI/L AST: 31,7 UI/L Grupo placebo: ALT: 44 UI/L AST: 32,5 UI/L	Probióticos pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Placebo pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo: ALT,AST: (p: NS)
Behrouz V. y col. (63)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 73 UI/L AST: 74,4 UI/L Grupo prebióticos: ALT: 78 UI/L AST: 74,1 UI/L Grupo placebo: ALT: 61,5 UI/L AST: 66,2 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 30 UI/L AST: 32,5 UI/L Grupo prebióticos: ALT: 29 UI/L AST: 34 UI/L Grupo placebo: ALT: 38 UI/L AST: 38 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05) Prebióticos pre y post intervención: ALT: (p<0.05) AST: (p<0.05) Placebo pre y post intervención:

				<p>ALT: (p<0.05)</p> <p>AST: (p<0.05)</p> <p>Probióticos y Prebióticos vs Placebo:</p> <p>ALT: (p<0.05)</p> <p>AST: (p<0.05)</p>
Chong P.L. y col. (73)	Evalúa: ALT, AST	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 43 UI/L</p> <p>AST: 40 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>ALT: 51 UI/L</p> <p>AST: 40 UI/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 51 UI/L</p> <p>AST: 38 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>ALT: 49 UI/L</p> <p>AST: 41 UI/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p> <p>Placebo pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p> <p>Probióticos vs Placebo:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p>
Mohamad Nor M.H. y col. (64)	Evalúa: ALT, AST	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 70,29 UI/L</p> <p>AST: 44,25 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>ALT: 73,36 UI/L</p> <p>AST: 48,90 UI/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 84,29 UI/L</p> <p>AST: 46,35 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>ALT: 74,50 UI/L</p> <p>AST: 45,50 UI/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p> <p>Placebo pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p> <p>Probióticos vs Placebo:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: (p: NS)</p>
Crommen S. y col. (74)	Evalúa: ALT, AST	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 45,4 UI/L</p> <p>AST: 31,1 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>ALT: 37,9 UI/L</p> <p>AST: 25,0 UI/L</p> <p>Grupo placebo:</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>ALT: (p: NS)</p> <p>AST: *(p<0,001)</p>

		ALT: 35,0 UI/L AST: 27,5 UI/L	ALT: 33,5 UI/L AST: 27,1 UI/L	Placebo pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probioticos vs Placebo: ALT: (p: NS) AST: (p<0.05)
Barcelos S.T.A. y col. (75)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 49,6 UI/L AST: 38,2 UI/L Grupo placebo: ALT: 50,8 UI/L AST: 39,3 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 49,4 UI/L AST: 36,6 UI/L Grupo placebo: ALT: 50 UI/L AST: 37,6 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT, AST: (p: NS) Placebo pre y post intervención: ALT, AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo: ALT, AST: (p: NS)
Escouto G.S. y col. (76)	Evalúa: ALT, AST	Grupo probióticos: ALT: 52,3 UI/L AST: 46,2 UI/L Grupo placebo: ALT: 45,6 UI/L AST: 30,6 UI/L	Grupo probióticos: ALT: 49,3 UI/L AST: 39,0 UI/L Grupo placebo: ALT: 44,6 UI/L AST: 33,2 UI/L	Probióticos pre y post intervención ALT: (p: NS) AST: (p: 0,028) Placebo pre y post intervención: ALT: (p: NS) AST: (p: NS) Probióticos vs Placebo: ALT: (p: NS) AST: (p<0.05)
ALT: Alanino aminotransferasa AST: Aspartato aminotransferasa				
NR: no reportado. NS: no significativo (p>0.05). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.				

Fuente: Elaboración propia

- Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como tratamiento de la EHGNA sobre el perfil lipídico: Colesterol total, HDL, LDL, TG

1- Población Pediátrica

El 83,3 % de los estudios (60,62,65,69,70) evaluaron los resultados de los valores del perfil lipídico luego de la administración de probióticos. El 20 % (62) evidencio una disminución de los valores de CT, TG y LDL, y un aumento en los valores de HDL, el 60 % de los estudios (65,69,70) no reportaron una disminución en los valores de colesterol total, triglicéridos y LDL, ni un aumento en los valores de HDL. El 20 % restante (60), tampoco refirió una disminución de los valores de LDL y TG, pero sí reportaron una disminución del CT y un aumento del HDL (Ver tabla 5A).

Tabla 5.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población pediátrica con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población pediátrica con hígado graso				
Autor	Evalúa o no evalúa	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Vajro R. y col (67)	No evalúa	-	-	-
Alisi A. y col (69)	Evalúa TG	Grupo probióticos: TG: 99 mg/dL Grupo placebo: TG: 98 mg/dL	Grupo probióticos: TG: 110 mg/dL Grupo placebo: TG: 102 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: (p: NR) Placebo pre y post intervención: (p: NR) Probióticos vs Placebo: (p: NS)
Miccheli A. y col (70)	Evalúa CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 160,5 mg/dL HDL: 45,0 mg/dL LDL: 83,0 mg/dL TG: 82,5 mg/dL Grupo placebo: CT: 169 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 165 mg/dL HDL: 43,0 mg/dL LDL: 103 mg/dL TG: 116 mg/dL Grupo placebo: CT: 161 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Placebo pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Probióticos vs Placebo: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS)

		HDL: 47,0 mg/dL LDL: 99,0 mg/dL TG: 85,0 mg/dL	HDL: 43,0 mg/dL LDL: 100 mg/dL TG: 98 mg/dL	
Famouri F. y col (60)	Evalúa CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 157,31 mg/dL HDL: 46,25 mg/dL LDL: 87,93 mg/dL TG: 112,53 mg/dL Grupo placebo: CT: 108 mg/dL HDL: 34,53 mg/dL LDL: 79,25 mg/dL TG: 96,03 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 145,06 mg/dL HDL: 46,75 mg/dL LDL: 81,65 mg/dL TG: 100,56 mg/dL Grupo placebo: CT: 105,43 mg/dL HDL: 36,53 mg/dL LDL: 78,31 mg/dL TG: 91,87 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: CT: *(p<0.001) HDL: (p: 0.18) LDL: *(p<0.001) TG: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención: CT: (p: 0.07) HDL: (p: 0.25) LDL: *(p<0.001) TG: *(p<0.001) Probióticos vs Placebo: CT: (p<0.05) HDL: (p<0.05) LDL: (p: NS) TG: (p: NS)
Goyal P. y col (62)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 170 mg/dL HDL: 39,9 mg/dL LDL: 100 mg/dL TG: 151 mg/dL Grupo placebo: CT: 173 mg/dL HDL: 40,1 mg/dL LDL: 99,4 mg/dL TG: 150 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 165 mg/dL HDL: 42,1 mg/dL LDL: 96,9 mg/dL TG: 146 mg/dL Grupo Placebo: CT: 174 mg/dL HDL: 40,2 mg/dL LDL: 99,3 mg/dL TG: 149 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Probióticos vs Placebo: CT, HDL, LDL, TG: *(p<0.001)
Thushara R. y col (65)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos CT: 203,84 mg/dl HDL: 48,97 mg/dl	Grupo probióticos: CT: 194,2 mg/dl HDL: 50,2 mg/dl	Probiótico pre y post intervención: CT: (p: NS)

		LDL: 129,55 mg/dl TG: 125,47 mg/dl Grupo placebo: CT: 190,32 mg/dl HDL: 45,36 mg/dl LDL: 118,67 mg/dl TG: 123,86 mg/dl	LDL: 120,7 mg/dl TG: 116 mg/dl Grupo placebo: CT: 195,2 mg/dl HDL: 48,1 mg/dl LDL: 119,6 mg/dl TG: 90 mg/dl	HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p: NS) Placebo pre y post intervención: CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p: 0,004) Probiotico vs Placebo: CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p: NS)
<p>CT: Colesterol total. HDL: Colesterol "bueno". LDL: Colesterol "malo". TG: Triglicéridos NR: no reportado. NS: no significativo (p>0.05). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.</p>				

Fuente: Elaboración propia

2- Población Adulta

El 92,8 % de los estudios evaluaron algún componente del perfil lipídico (CT, HDL, LDL, TG), dentro de los cuales el 42,8 % no tuvo cambios estadísticamente significativos en cuanto a la mejora de los valores. El 50 % restante (58,61,63,68,71,72,74) demostró cambios significativos en cuanto a la reducción de los valores de algunos de los componentes del perfil lipídico (CT, LDL y TG), mientras que el 14,2 % reportó aumento en el valor de HDL luego de la intervención con probióticos (61). El 7,1 % de los estudios (1) no evaluaron este parámetro (59) (Ver tabla 5B).

Tabla 5.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población adulta con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el perfil lipídico en población adulta con hígado graso

Autor	Evalúa o no evalúa	Valores basales	Valores post intervención	Valor p
Aller R. y col. (66)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 194,8 mg/dL HDL: 43,0 mg/dL LDL: 110,3 mg/dL TG: 171,1 mg/dL Grupo placebo: CT: 192,7 mg/dL HDL: 40,1 mg/dL LDL: 125,6 mg/dL TG: 134,8 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 200,9 mg/dL HDL: 43,0 mg/dL LDL: 121,6 mg/dL TG: 150,9 mg/dL Grupo placebo: CT: 204,7 mg/dL HDL: 43,3 mg/dL LDL: 136,7 mg/dL TG: 147,2 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: (p: NS) Placebo pre y post intervención: (p: NS) Probioticos vs Placebo: (p: NS)
Malaguar nera M. y col. (68)	Evalúa: CT, HDL, LDL y TG	Grupo probióticos: CT: 5,44 mmol/L HDL: 1,05 mmol/L LDL: 3,91 mmol/L TG: 2,40 mmol/L Grupo placebo: CT: 5,36 mmol/L HDL: 1,08 mmol/L LDL: 3,81 mmol/L TG: 2,36 mmol/L	Grupo probióticos: CT: 4,84 mmol/L HDL: 1,18 mmol/L LDL: 3,07 mmol/L TG: 1,80 mmol/L Grupo placebo: CT: 5,15 mmol/L HDL: 1,10 mmol/L LDL: 3,63 mmol/L TG: 2,09 mmol/L	Probióticos pre y post intervención: CT: (p<0.05) HDL: (p: NS) LDL: (p<0.05) TG: (p<0,05) Placebo pre y post intervención: CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p: NS) Probióticos vs Placebo: CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p<0.05) TG: (p:NS)
Wong V.W. y col. (57)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 4,8 mmol/L HDL: 1,2 mmol/L	Grupo probióticos: CT: 4,8 mmol/L HDL: 1,2 mmol/L	Probiótico pre y post intervención: CT: (p: NR)

		LDL: 2,6 mmol/L TG: 2,7 mmol/L Grupo control: CT: 5 mmol/L HDL: 1,3 mmol/L LDL: 2,8 mmol/L TG: 1,8 mmol/L	LDL: 2,7 mmol/L TG: 2,6 mmol/L Grupo control: CT: 5,2 mmol/L HDL: 1,4 mmol/L LDL: 3,1 mmol/L TG: 1,5 mmol/L	HDL: (p: NR) LDL: (p: NR) TG: (p: NR) Control pre y post intervención: CT: (p: NR) HDL: (p: NR) LDL: (p: NR) TG: (p: NR) Probióticos vs Control : CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p: NS)
Nabavi S y col. (58)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 196,55 mg/dL HDL: 47,63 mg/dL LDL: 120,08 mg/dL TG: 194,16 mg/dL Grupo control: CT: 198,63 mg/dL HDL: 47,83 mg/dL LDL: 111,3 mg/dL TG: 197,5 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 172,61 mg/dL HDL: 49,19 mg/dL LDL: 99,83 mg/dL TG: 172,91 mg/dL Grupo control: CT: 202,88 mg/dL HDL: 50,84 mg/dL LDL: 110,03 mg/dL TG: 206,02 mg/dL	Probiótico pre y post intervención: CT: (p<0.05) HDL: (p: NS) LDL: (p<0.01) TG: (p: NS) Control pre y post intervención: CT, LDL, TG: (p: NS) HDL: (p<0.05) Probióticos vs Control: CT: *(p<0.001) LDL: (p<0.001) LDL, TG: (p: NS)
Sepideh A. y col. (59)	No evalúa	-	-	-
Manzhalii E. y col.	Evalúa: CT, HDL, TG	Grupo probióticos: CT: 7,3 mmol/L	Grupo probióticos: CT: 5,4 mmol/L	Probióticos pre y post intervención:

(71)		HDL: 1,34 mmol/L TG: 1,46 mmol/L Grupo control: CT: 7,1 mmol/L HDL: 1,37 mmol/L TG: 1,38 mmol/L	HDL: NR TG: 1,32 mmol/L Grupo control: CT: 6,00 mmol/L HDL: NR TG: 1,28 mmol/L	CT: (p<0.05) TG: (p: NS) Control pre y post intervención: (p: NS) Probióticos vs Control: CT: (p<0.05) TG: (p: NS)
Kobyliak N. y col. (72)	Evalúa: CT, TG, HDL, LDL	Grupo probióticos: CT: 6,26 mmol/L HDL: 1,34 mmol/L LDL: 3,38 mmol/L TG: 2,57 mmol/L Grupo placebo: CT: 6,07 mmol/L HDL: 1,39 mmol/L LDL: 3,45 mmol/L TG: 2,68 mmol/L	Grupo probióticos: CT: 5,88 mmol/L HDL: 1,27 mmol/L LDL: 3,38 mmol/L TG: 3,15 mmol/L Grupo placebo: CT: 6,25 mmol/L HDL: 1,37 mmol/L LDL: 3,5 mmol/L TG: 2,92 mmol/L	Probióticos pre y post intervención: CT: (p<0.001) HDL: (p: NS) LDL: (p: 0.004) TG: (p<0,001) Placebo pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Probióticos vs Placebo: CT, HDL, LDL: (p: NS) TG: (p<0.001)
Ahn S.B. y col. (61)	Evalúa: CT, HDL, TG	Grupo probióticos: CT: 201,27 mg/dL HDL: 46,6 mg/dL TG: 187,37 mg/dL Grupo placebo: CT: 196,69 mg/dL HDL: 47,37 mg/dL TG: 172,8 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 179,8 mg/dL HDL: 42,9 mg/dL TG: 150,4 mg/dL Grupo placebo: CT: 184,3 mg/dL HDL: 44,7 mg/dL TG: 177,3 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: CT: (p<0.001) HDL: (p: 0.007) TG: (p: 0.02) Placebo pre y post intervención: CT: (p: 0.03) HDL: (p: NS) TG: (p: NS) Probióticos vs Placebo: CT: (p: NS) HDL: (p: NS)

				TG: (p<0.05)
Behrouz V. y col. (63)	Evalúa: CT, LDL, HDL y TG	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 161,1 mg/dl HDL: 40 mg/dl LDL: 91,2 mg/dl TG: 213,2 mg/dl</p> <p>Grupo prebióticos:</p> <p>CT: 165,9 mg/dl HDL: 40 mg/dl LDL: 94,3 mg/dl TG: 221,5 mg/dl</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>CT: 156,3 mg/dl HDL: 39 mg/dl LDL: 88,2 mg/dl TG: 201 mg/dl</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 163,5 mg/dl HDL: 40 mg/dl LDL: 93,6 mg/dl TG: 145,3 mg/dl</p> <p>Grupo prebióticos:</p> <p>CT: 154,7 mg/dl HDL: 38 mg/dl LDL: 85,5 mg/dl TG: 153 mg/dl</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>CT: 176,7 mg/dl HDL: 38,5 mg/dl LDL: 102,9 mg/dl TG: 183,2 mg/dl</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>CT, HDL, LDL: (p: NS) TG: (p<0.05)</p> <p>Prebióticos pre y post intervención:</p> <p>CT, HDL, LDL: (p: NS) TG: (p<0.05)</p> <p>Placebo pre y post intervención:</p> <p>CT: (p<0.05) HDL, LDL, TG: (p: NS)</p> <p>Probióticos y Prebióticos vs Placebo:</p> <p>CT: (p<0.05) HDL: (p: NS) LDL: (p<0.05) TG: (p<0.05)</p>
Chong P.L. y col. (73)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 4,5 mmol/L HDL: 0,98 mmol/L LDL: 2,58 mmol/L TG: 1,80 mmol/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>CT: 4,31 mmol/L HDL: 0,95 mmol/L LDL: 2,42 mmol/L TG: 1,80 mmol/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 4,42 mmol/L HDL: 1,09 mmol/L LDL: 2,56 mmol/L TG: 1,91 mmol/L</p> <p>Grupo placebo:</p> <p>CT: 4,50 mmol/L HDL: 1,06 mmol/L LDL: 2,50 mmol/L TG: 2,39 mmol/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>CT, HDL, LDL, TG: (p: NS)</p> <p>Placebo pre y post intervención:</p> <p>CT, HDL, LDL, TG: (p: NS)</p> <p>Probióticos y Prebióticos vs Placebo:</p> <p>CT, HDL, LDL, TG: (p: NR)</p>
Mohamad Nor M.H. y col. (64)	Evalúa: CT, TG	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 5,93 mmol/L TG: 2,04 mmol/L</p>	<p>Grupo probióticos:</p> <p>CT: 6,17 mmol/L TG: 1,94 mmol/L</p>	<p>Probióticos pre y post intervención:</p> <p>CT, TG: (p: NS)</p>

		Grupo placebo: CT: 5,68 mmol/L TG: 2,09 mmol/L	Grupo placebo: CT: 5,74 mmol/L TG: 2,01 mmol/L	Placebo pre y post intervención: CT, TG: (p: NS) Probioticos vs placebo: (p: NS)
Crommen S. y col. (74)	Evalúa CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 177,8 mg/dl HDL: 31,1 mg/dl LDL: 102,8 mg/dl TG: 190 mg/dl Grupo placebo: CT: 161,6 mg/dl HDL: 39,1 mg/dl LDL: 91,2 mg/dl TG: 156 mg/dl	Grupo probióticos: CT: 160,2 mg/dl HDL: 41,9 mg/dl LDL: 93,3 mg/dl TG: 125 mg/dl Grupo placebo: CT: 156,5 mg/dl HDL: 42,6 mg/dl LDL: 91,1 mg/dl TG: 114 mg/dl	Probióticos pre y post intervención: CT: (p:0,004) TG, HDL: (P:<0,001) LDL: (p: NS) Placebo pre y post intervención: CT: (p: NS) HDL: (p:0,004) LDL: (p: NS) TG: (p:<0,001) Probioticos vs Placebo: CT: (p: NS) HDL: (p: NS) LDL: (p: NS) TG: (p:<0,05)
Barcelos S.T.A. y col. (75)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos: CT: 178,6 mg/dL HDL: 46,7 mg/dL LDL: 98,9 mg/dL TG: 179 mg/dL Grupo placebo: CT: 173 mg/dL HDL: 44,1 mg/dL LDL: 97,9 mg/dL TG: 169,7 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 184,7 mg/dL HDL: 46,9 mg/dL LDL: 103,1 mg/dL TG: 170 mg/dL Grupo placebo: CT: 171,7 mg/dL HDL: 45,5 mg/dL LDL: 95,5 mg/dL TG: 153,6 mg/dL	Probióticos pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Placebo pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS) Probióticos y Prebióticos vs Placebo: CT, HDL, LDL, TG: (p: NS)
Escouto G.S. y col. (76)	Evalúa: CT, HDL, LDL, TG	Grupo probióticos : CT: 186,4 mg/dL HDL: 98,6 mg/dL	Grupo probióticos: CT: 208,1 mg/dl HDL: 113,2 mg/dl	Probióticos pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG (p: NS)

		LDL: 47,4 mg/dL TG: 206,8 mg/dl Grupo placebo: CT: 195,9 mg/dl HDL: 110,1 mg/dl LDL: 49,8 mg/dl TG: 192, 9 mg/dl	LDL:51,7 mg/dl TG. 216,8 mg/dl Grupo placebo: CT: 201,8 mg/dl HDL : 119,1 mg/dl LDL: 52,0 mg/dl TG: 171,6 mg/dl	Placebo pre y post intervención: CT, HDL, LDL, TG (p: NS) Probioticos vs Placebo: CT, HDL, LDL, TG (p: NS)
CT: Colesterol total. HDL: Colesterol "bueno". LDL: Colesterol "malo". TG: Triglicéridos NR: no reportado. NS: no significativo ($p>0.05$). *p<0.001: diferencia significativa. p<0.05: diferencia significativa.				

Fuente: Elaboración propia

- Descripción de los resultados del uso de probióticos como tratamiento de la EHGNA sobre el Índice de Masa Corporal (IMC)

1- Población Pediátrica

El 100 % de los estudios (60,62,65,67,69,70) evaluaron los resultados del IMC luego de la administración de probióticos. El 50 % (62,69,70) reportó una disminución en relación al valor inicial de IMC post intervención con probióticos. Y el 50 % restante (60,65,67) no reportó cambios significativos en cuanto a la disminución del IMC (Ver tabla 6A).

Tabla 6.A: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población pediátrica con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población pediátrica con hígado graso			
Autor	Valores basales	Valores post-intervención	Valor p
Vajro R. y col (67)	Grupo probióticos: IMC: 30,1 kg/m ² Placebo: IMC: 31,4 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 29,48 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 31,29 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: (p: NS) Probióticos vs Placebo: *(p: NS)

Alisi A. y col (69)	Grupo probióticos: IMC: 27,1 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 25,6 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 24,9 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 25,7 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: (p: NR) Placebo pre y post intervención: (p: NR) Probióticos vs Placebo: *(p<0.01)
Miccheli A. y col (70)	Grupo probióticos: IMC: 26,9 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 24,8 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 24,6 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 28,3 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: (p: NS) Probióticos vs Placebo: (p<0.05)
Famouri F. y col (60)	Grupo probióticos: IMC: 26,44 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 26,61 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: NR Grupo placebo: IMC: NR	Probióticos pre y post intervención: (p: NR) Placebo pre y post intervención: (p: NR) Probióticos vs Placebo: (p: NS)
Goyal P. y col (62)	Grupo probióticos: IMC: 27,1 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 27 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 26 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 26,9 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: *(p<0.001) Placebo pre y post intervención: (p: NS) Probióticos vs placebo: *(p<0.001)
Thushara R. y col (65)	Grupo probióticos: IMC: 2,56 DE* Grupo placebo: IMC: 2,63 DE	Grupo probióticos: IMC: 2,39 DE Grupo placebo: IMC: 2,43 DE	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p: 0.023) Placebo pre y post: IMC: (p: 0.001) Probióticos vs Placebo: IMC: (p: NS)

NR: no reportado. **NS:** no significativo (p>0.05). ***p<0.001:** diferencia significativa. **p<0.05:** diferencia significativa.

DE: desvío estándar.

Fuente: Elaboración propia

2- Población Adulta

El 28,5 % de los estudios no refieren los valores de IMC post intervención (59,72,73,75). El 21,4 % (58,61,71) reportó una disminución en el IMC luego del tratamiento con probióticos comparado con el valor inicial. El 78,5 % (57,59,63,64,66,68,72,73,74,75,76) restante no demostró una reducción significativa de los valores de IMC post intervención con probióticos (Ver tabla 6B).

Tabla 6.B: Descripción de los resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población adulta con hígado graso

Resultados de los estudios que utilizaron probióticos como intervención sobre el IMC en población adulta con hígado graso			
Autor del estudio	Valores basales	Valores post-intervención	Valor p
Aller R. y col. (66)	Grupo probióticos: IMC: 30,2 kg/m ² Placebo: IMC: 29,5 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 31,1 kg/m ² Placebo: IMC: 30,1 kg/m ²	Probiótico pre y post intervención: IMC: (p: NS) Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probiótico vs Placebo: IMC: (p: NS)
Malaguarnera M. y col. (68)	Grupo probióticos: IMC: 27,3 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 27,2 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 26,4 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 25,9 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Probióticos vs Placebo: IMC: (p: NS)
Wong V.W. y col. (57)	Grupo probióticos: IMC: 30,2 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 29,2 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención:

	Grupo control: IMC: 28,7 kg/m ²	Grupo control: IMC: 28,2 kg/m ²	IMC: (p:NR) Control pre y post intervención: IMC: (p:NR) Probióticos vs Control: IMC: (p:NS)
Nabavi S y col. (58)	Grupo probióticos: IMC: 30,1 kg/m ² Grupo control: IMC: 31,4 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 29,48 kg/m ² Grupo control: IMC: 31,29 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Control pre y post intervención: IMC: (p: NR) Probióticos vs Control: IMC: (p<0.05)
Sepideh A. y col. (59)	Grupo probióticos: IMC: 30,34 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 29,50 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: NR Grupo placebo: IMC: NR	Probióticos pre y post intervención: (p: NR) Placebo pre y post intervención: (p: NR) Probioticos vs Placebo: (p: NS)
Manzhalii E. y col. (71)	Grupo probióticos: IMC: 26,4 kg/ m ² Grupo control: IMC: 26,6 kg/ m ²	Grupo probióticos: IMC: 21,1 kg/ m ² Grupo control: IMC: 23,9 kg/ m ²	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Control pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probióticos vs Control: IMC: (p<0.05)
Kobyliak N. y col. (72)	Grupo probióticos: IMC: 34,82 kg/ m ² Grupo placebo:	Grupo probióticos: IMC: NR Grupo placebo:	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p: NS)

	IMC: 34,26 kg/ m2	IMC: NR	Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probióticos vs Placebo: IMC: (p: NS)
Ahn S.B. y col. (61)	Grupo probióticos: IMC: 30 kg/m2 Grupo placebo: IMC: 30,1 kg/m2	Grupo probióticos: IMC: 29,8 kg/m2 Grupo placebo: IMC: 30,4 kg/m2	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Placebo pre y post intervención: IMC: (p<0.05) Probióticos vs Placebo IMC: (p<0.05)
Behrouz V. y col. (63)	Grupo probióticos: IMC: 29 kg/m2 Grupo prebióticos: IMC: 29,3 kg/m2 Grupo placebo: IMC: 30,1 kg/m2	Grupo probióticos: IMC: 27,5 kg/m2 Grupo prebióticos: IMC: 27,9 kg/m2 Grupo placebo: IMC: 28,9 kg/m2	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p: NR) Prebióticos pre y post intervención: IMC: (p: NR) Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NR) Probióticos y Prebióticos vs Placebo: IMC: (p: NS)
Chong P.L. y col. (73)	Grupo probióticos: IMC: 31,2 kg/ m2 Grupo placebo: IMC: 31,9 kg/ m2	Grupo probióticos: IMC: NR Grupo placebo: IMC: NR	Probiótico pre y post intervención: IMC: (p: NS) Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probiótico vs placebo:

			IMC: (p: NS)
Mohamad Nor M.H. y col. (64)	Grupo probióticos: IMC: 31,33 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 28,30 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 29,55 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 28,94 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: (p: 0.048) Placebo pre y post intervención: (p: 0.002) Probióticos vs placebo: (p: NS)
Crommen S. y col. (74)	Grupo probióticos: IMC: 44,3 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 41,9 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 37,1 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 36,4 mg/m ²	Probiótico pre y post intervención: IMC: (p:<0,001) Placebo pre y post intervención: IMC: (p:<0,001) Probiotico vs placebo: IMC: (p: NS)
Barcelos S.T.A. y col. (75)	Grupo probióticos: IMC: 32,85 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 32,3 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: NR Grupo placebo: IMC: NR	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p: NS) Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probióticos vs Placebo IMC: (p: NS)
Escouto G.S. y col. (76)	Grupo probióticos: IMC: 33,0 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 32,7 kg/m ²	Grupo probióticos: IMC: 32,7 kg/m ² Grupo placebo: IMC: 32,4 kg/m ²	Probióticos pre y post intervención: IMC: (p: NS) Placebo pre y post intervención: IMC: (p: NS) Probióticos vs Placebo IMC: (p: NS)

NR: no reportado. **NS:** no significativo ($p>0.05$). ***p<0.001:** diferencia significativa. **p<0.05:** diferencia significativa.

Fuente: Elaboración propia

- *Resultados según los géneros y cepas probióticas administrados*

1- Población Pediátrica

El 66,6 % de los estudios utilizaron los mismos géneros de probióticos, siendo estos *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, de los cuales el 75% (62,69,70) utilizó un preparado llamado VSL#3 con las mismas cepas probióticas, reportando cambios significativos en cuanto a la disminución del IMC, transaminasas y componentes del perfil lipídico. El 25 % restante (65) no presentó cambios significativos en ningún parámetro.

El 33,3 % de los estudios (60,67) utilizó alguno de estos dos géneros de la especie *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, reportando cambios significativos en la normalización de los valores de las transaminasas y algunos parámetros del perfil lipídico (Ver figura 3 y tabla 7).

2- Población Adulta

El 35,7 % de los estudios utilizó los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* en su intervención, de los cuales el 60 % (58,71,74) tuvo cambios estadísticamente significativos en cuanto a la reducción de parámetros como IMC, transaminasas o perfil lipídico, mientras que el 40 % (59,73) restante no tuvo cambios en ninguno de los parámetros mencionados.

El 50 % utilizó los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, dentro de ellos el 71,4 % (57,61,63,72,76) reportó cambios significativos en cuanto a la disminución del IMC, AST/ALT o algún valor del perfil lipídico, destacándose en todos ellos el uso de la cepa *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*. El 28,5 % (64,75) de los estudios no evidenciaron cambios significativos luego de su intervención.

Por otra parte, el 7,1 % (66) utilizó la combinación de los géneros *Lactobacillus* y *Streptococcus* con reducción de ambas transaminasas post intervención. Por último, el 7,1 % (68) restante que utiliza el género *Bifidobacterium* reportó cambios significativos con respecto a la disminución de AST y LDL (Ver figura 3 y tabla 7).

País	Autor del estudio	Cepas utilizadas	Cambios significativos
España	Aller R y col. (2011)	Lactobacillus bulgaricus y Streptococcus thermophilus	- Disminución de AST y ALT
Italia	Vajro R y col. (2011)	Lactobacillus GG (rhamnosus)	- Disminución de ALT
	Malaguarnera M y col. (2011)	Bifidobacterium longum	- Disminución de AST - Disminución de LDL - Disminución de la esteatosis hepática
	Alisi A y col. (2014)	VSL#3: Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, B. infantis, B. longum, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, y L. delbrueckii subsp. bulgaricus	- Disminución de IMC - Disminución de la esteatosis hepática
	Miccheli A y col. (2015)	VSL#3: Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, B. infantis, B. longum, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, y L. delbrueckii subsp. bulgaricus	- Disminución de IMC - Disminución de AST - Disminución de la esteatosis hepática
China	Wong VW y col. (2013)	Lactobacillus plantarum, L. delbrueckii ssp. bulgaricus, L. acidophilus, L. rhamnosus y Bifidobacterium bifidum	- Disminución de AST - Disminución de la esteatosis hepática
Irán	Nabavi S y col. (2014)	Lactobacillus bulgaricus, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium lactis y L. acidophilus	- Disminución de IMC - Disminución de ALT y AST - Disminución de colesterol total y LDL
	Sepideh A y col. (2015)	Lactobacillus casei, L. acidophilus, L. rhamnosus, L. bulgaricus, Bifidobacterium breve, B. longum y Streptococcus thermophilus	- No hubo cambios significativos
	Famouri F y col. (2017)	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium lactis, B. bifidus y L. rhamnosus	- Disminución de ALT y AST - Disminución de colesterol total - Aumento de HDL - Disminución de la esteatosis hepática
	Behrouz V y col. (2020)	Lactobacillus casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, Bifidobacterium longum y B. breve	- Disminución de ALT y AST - Disminución de colesterol total, LDL y triglicéridos.
Ucrania	Manzhali E y col. (2017)	Lactobacillus casei, L. rhamnosus, L. bulgaris, Bifidobacterium longum y Streptococcus thermophilus	- Disminución de ALT y AST - Disminución de colesterol total - Disminución de IMC

	Kobyliak N y col. (2018)	Géneros Lactobacillus, Lactococcus, Bifidobacterium, Propionibacterium y Acetobacter	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de AST - Disminución triglicéridos - Disminución de la esteatosis hepática
Corea del Sur	Ahn SB y col. (2019)	Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei, Pediococcus pentosaceus, Bifidobacterium lactis, y B. breve	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de IMC - Disminución triglicéridos
India	Goyal P y col. (2019)	VSL#3: Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, B. infantis, B. longum, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, y L. delbrueckii subsp. bulgaricus	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de IMC - Disminución de ALT y AST - Disminución de colesterol total, LDL y triglicéridos - Aumento de HDL - Disminución de la esteatosis hepática
Reino Unido	Chong PL y col. (2021)	Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, B. longum, B. infantis, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei y L. bulgaricus	<ul style="list-style-type: none"> - No hubo cambios significativos
Malasia	Mohamad Nor MH y col. (2021)	Géneros Lactobacillus y Bifidobacterium	<ul style="list-style-type: none"> - No hubo cambios significativos
Alemania	Crommen S y col. (2022)	Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, B. largo, L. delbrueckii subsp bulgaricus, L. helveticus, L. plantarum, L. rhamnosus, L. casei, Lactococcus lactis y Streptococcus thermophilus	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de AST - Disminución triglicéridos
Sri Lanka	Thushara R y col. (2022)	Bacillus subtilis, Bifidobacterium bifidum, B. breve, B. infantis, B. larga, Lactobacillus acidophilus, L. delbrueckii ssp. bulgaricus, L. paracasei, L. plantarum, L. rhamnosus, L. helveticus, L. salivarius, Lactococcus lactis ssp. lactis y Streptococcus thermophilus	<ul style="list-style-type: none"> - Sin cambios significativos
Brasil	Barcelos STA y col. (2023)	Lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, L. casei y Bifidobacterium lactis	<ul style="list-style-type: none"> - Sin cambios significativos
	Escouto GS y col. (2023)	Lactobacillus plantarum, L. Delbrueckii, L. acidophilus, L. rhamnosus y Bifidobacterium bifidum	Disminución de AST

Fuente: Elaboración Propia

LIMITACIONES Y FORTALEZAS DE LOS ESTUDIOS

Dentro de esta revisión bibliográfica algunos autores reportaron haber tenido limitaciones metodológicas, dentro de las cuales se **encuentran** el pequeño tamaño de la muestra (57,60,61,63,64,71,73-75), la duración del estudio (58,60,61,63,71), los cambios en la dieta de los pacientes (64), la utilización de fármacos para tratar otras comorbilidades (64,76), la no utilización de biopsia hepática para diagnosticar esteatosis/fibrosis por su invasividad (58,60-64,71,74), el no haber analizado las bacterias dentro de la materia fecal (64), la presencia de alguna otra patología (60,76), la tasa de deserción o abandono de la intervención (74) y la atribución o extrapolación de los beneficios al uso exclusivo de probióticos (57,73,74). Otros autores (59,65,66,67,68,69,70,72) no refirieron presentar limitaciones.

Mientras que algunos autores mencionaron haber tenido fortalezas, dentro de las cuales se encuentran la comparación entre diferentes abordajes terapéuticos (63), la cuantificación de la ingesta dietética (64), el diseño de investigación (74,75), el seguimiento (75), el índice de adherencia (75), la utilización de equipamiento estandarizado (64,74), el empleo de método diagnóstico *gold standard* (75), la obtención de una muestra homogénea (60,74), la utilización de instrumentos para la recopilación de datos (75) y el uso de múltiples cepas para mejorar la disbiosis (64); otros (57-59,61,62,65-73,76) no refirieron fortalezas en sus estudios.

DISCUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de explorar la utilidad que posee el uso de probióticos como tratamiento complementario en la enfermedad de EHGNA en población pediátrica y adulta. Para ello se buscaron estudios científicos relacionados con el uso de probióticos como tratamiento de la EHGNA en niños/as y adultos/as, publicados después del año 2008 en las bases de datos PubMed, Biblioteca Nacional de Medicina (Medline) y Google Académico. Cumplieron con los criterios de inclusión 20 estudios, 6 pertenecientes a la población pediátrica y 14 de adultos.

Dentro de los estudios realizados en la población pediátrica, el 50 % utilizó un preparado llamado VSL#3, compuesto por distintas cepas de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*. Dentro de los resultados benéficos reportaron disminución del IMC (62,69,70), reducción de los valores séricos de alguna o ambas transaminasas (62,70), normalización del perfil lipídico (62) y el descenso del grado de esteatosis hepática (62,69,70). Sin embargo, curiosamente, Jones BR y col. concluyeron que la suplementación con probióticos #VSL3 en adolescentes hispanos obesos aumentó la adiposidad en la región superior o abdominal, sin cambios significativos sobre la esteatosis hepática y la microbiota intestinal, tras 16 semanas de intervención. Cabe destacar que, en este último estudio, la muestra fue n=9 para el grupo tratado con probióticos y n=11 para el grupo que recibió placebo, debido a que la búsqueda de pacientes finalizó tempranamente y el tamaño muestral no alcanzó lo esperado para este ensayo (77).

De los estudios pertenecientes a la población adulta, el 7,1 % (73) utilizó una fórmula compuesta por *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei* y *Lactobacillus bulgaricus*, idéntica al VSL#3 utilizado en la población pediátrica. A diferencia del resultado en el grupo poblacional pediátrico, no refirió tener cambios significativos en ninguno de los parámetros clínicos evaluados en adultos. En contraposición, Rajkumar y col. demostraron en su ensayo que aquellos participantes adultos con sobrepeso a quienes se suplementó con probiótico #VSL3, compuesto por tres cepas de *bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* y *Bifidobacterium breve*), cuatro cepas de *lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*), una cepa de *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* y con el agregado de ácidos grasos omega-3, lograron una reducción significativa del CT, TG, LDL y VLDL, aumento del valor de HDL ($p < 0,05$), mejoraron la sensibilidad a la insulina ($p < 0,01$), disminuyeron la proteína C reactiva de alta sensibilidad sérica (PCR) y mejoraron la modulación de la composición de la microbiota intestinal, aumentando significativamente la concentración de aerobios y anaerobios totales, *lactobacillus*, *bifidobacterium* y

streptococos, luego de 6 semanas de intervención (78). Correspondiendo con lo mencionado, Loguercio et al evidenció en su estudio la mejora de los niveles séricos de ALT y la reducción del daño hepático por medio de la suplementación con #VSL3 en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, incluida la EHGNA (79).

No obstante, dentro del 50 % de los estudios que reportaron beneficios post intervención en la mayoría de los parámetros, coinciden con el uso de tres cepas probióticas: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*, quedando a consideración la posibilidad de atribuirles los beneficios mencionados.

Cabe señalar que la variedad de cepas probióticas empleadas en los diferentes estudios podrían generar confusión, lo cual es un dato no menor, ya que varias publicaciones (77-82) han demostrado que diferentes especies de probióticos ejercerían efectos opuestos en las personas, exacerbados por la edad. Sin embargo, es difícil concordar los datos existentes, que incluyeron cepas, dosis, fórmulas farmacéuticas (#VSL3, Prokid, Symbiter, etc) y combinaciones de tratamientos diferentes en cada estudio (dieta, ejercicio, prebióticos, micronutrientes, etc), ya que no existe un criterio para determinar una dosis específica en cada población. Esto se vio reflejado en el análisis de los estudios científicos incluidos en esta revisión, los mismos utilizaron cápsulas (60,62,63,65,71,76), sobres (57,59,64,69,72-75), sachet (70), tabletas (66) y yogur (58) como forma de presentación del probiótico. En cuanto a las dosis se presentaron en g/día, mg/día y cápsulas/día, mientras que algunos autores (61,67,68) no reportaron dosis utilizadas.

Como sostiene Sepideh: *“Los suplementos probióticos disponibles comercialmente contienen diferentes bacterias probióticas con diferentes recuentos de colonias, lo que induce a diferentes efectos en los pacientes y ecogenicidad ultrasonográfica del hígado. Estas controversias pueden deberse a grandes variaciones en el estudio, como la duración del tratamiento, la dosis y el tipo de probiótico utilizado”* (59).

CONCLUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre probióticos a fin de explorar la utilidad que poseen como tratamiento complementario en la enfermedad de hígado graso no alcohólico en población pediátrica y adulta.

Las cepas que evidenciaron mayores beneficios en población pediátrica correspondieron al preparado VSL#3, una combinación de distintas cepas de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, específicamente *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium. breve*, *B. infantis*, *B. longum* y *Streptococcus thermophilus*. Dentro de los resultados benéficos que reportaron los estudios se encuentran la disminución del IMC (62,69,70), reducción de los valores séricos de alguna o ambas transaminasas (62,70), normalización del perfil lipídico (62) y el descenso del grado de esteatosis hepática (62,69,70). Estos resultados no se produjeron en la población adulta que utilizó las mismas cepas en su intervención sin tener cambios significativos en ningún parámetro (73). Los estudios que documentaron mejoras en población adulta utilizaron cepas aisladas o combinaciones múltiples. El 7,1 % de los estudios que utilizaron una única cepa (*Bifidobacterium Longum*) reportaron disminución en los valores séricos de AST, LDL y reducción del grado de esteatosis hepática (68), mientras que 35,7 % (57,61,63,72,76) que usaron combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* reportaron cambios estadísticamente significativos en al menos uno de los parámetros analizados en esta revisión, en tanto que 21,4 % (58,71,74) que empleo los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* para su intervención evidenciaron beneficios representados por la reducción del IMC, de una o ambas transaminasas (ALT/AST), y mejora de los valores del perfil lipídico. Por último el 7,1 % restante que presentó beneficios post intervención con probióticos utilizó combinaciones de *Lactobacillus* y *Streptococcus* (66), documentando disminución de los valores séricos de ambas transaminasas.

No se registraron efectos adversos en ninguno de los estudios con intervención con probióticos realizados en la población pediátrica. En cambio, el 42,8 % de los estudios en la población adulta comunicó efectos adversos a nivel gastrointestinal y, algunos atípicos, como cardiológicos, aunque no se pudo determinar que la administración de probióticos fuera la causante de la sintomatología (57,68,72-75).

A través de la revisión no se pudo atribuir los beneficios obtenidos de los resultados a una cepa o a un grupo de bacterias probióticas específicas en las poblaciones estudiadas. A su vez, la revisión de la evidencia científica y las limitaciones de los estudios dificultaron la posibilidad de identificar conclusiones robustas.

La evidencia científica sobre el potencial de los probióticos como tratamiento complementario de la enfermedad de hígado graso no alcohólico es escasa, heterogénea y proveniente de estudios con

tamaño muestral chico (57-61,64,66-76). Sin embargo, a pesar de estas debilidades, en esta revisión el 71,4 % de los estudios en la población adulta y el 90 % de la población pediátrica obtuvieron resultados efectivos con el uso de probióticos, en algunos casos en combinación con fructooligosacáridos, suplementos de micronutrientes o intervenciones en el estilo de vida.

Se requieren nuevas investigaciones sobre esta temática para determinar las dosis y agrupamiento de cepas efectivas de probióticos.

SUGERENCIAS

La presente revisión exploró la evidencia científica actual (2008-2023) del uso potencial de probióticos en el tratamiento de la EHGNA.

La heterogeneidad de la metodología de los estudios publicados nos impulsa a sugerir hacer ajustes en los próximos estudios que se realicen: contemplar un mayor tamaño muestral, una duración más prolongada de la intervención con probióticos e incluir una evaluación posterior a la intervención y que se evalúen los efectos de cada cepa probiótica por separado. También, que se registren con mayor detalle los posibles efectos beneficiosos y adversos, para contar con mayor información acerca del comportamiento de los probióticos en el organismo. Por último, que los mismos se usen como parte del tratamiento, a fin de complementar el abordaje nutricional, ya que los mayores resultados se vieron cuando se combinaron con cambios en el estilo de vida.

ANEXO 1

Tabla 2: Resumen de las características generales de los estudios

Variable	Población pediátrica	Población adulta
Cantidad de estudios	6 (30 %)	14 (70 %)
Fecha de publicación	2008-2015 = 3 (50 %) 2016-2023 = 3 (50 %)	2008-2015 = 5 (35,7 %) 2016-2023 = 9 (64,3 %)
Origen	Europa = 3 (50 %) Asia = 3 (50 %)	Europa = 6 (42,9 %) Asia = 6 (42,9 %) América = 2 (14,2 %)
Tipo de diseño	Casos y controles = 3 (50%) De cohorte = 3 (50 %)	Casos y controles = 7 (50 %) De cohorte = 7 (50 %)
Tamaño muestral	Chico = 4 (66,6 %) Grande = 2 (33,3 %)	Chico = 13 (92,8 %) Grande = 1 (7,2 %)
Rango de edad	5 a 18 años	18 a 75 años
Sexo	Masculino = 291 (83,3 %) Femenino = 58 (16,7 %) Total = 349	Masculino = 360 (62,8%) Femenino = 213 (37,2%) Total = 573
Duración	8 semanas = 1 (16,6 %) 12 semanas = 1 (16,6 %) 16 semanas = 3 (50 %) 24 semanas =1 (16,6 %)	8 semanas = 3 (21,4%) 10 semanas = 1 (7,2%) 12 semanas = 5 (35,7%) 24 semanas = 5 (35,7%)

Fuente: Elaboración propia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciocca M, Álvarez F. Obesidad e hígado graso: el rol del pediatra. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(6):427-430.
2. Ciocca M, Ramonet M, Álvarez F. Enfermedad Hepática grasa no alcohólica: una nueva epidemia en la edad pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):563-569.
3. Castro LS, Silva GP. Hígado graso no alcohólico [Non-alcoholic fatty liver disease]. *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2015; 26(5) 600-612.
4. Adrover R, Alonso I, et al. Primer Guía de Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso No Alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH), 2019.
5. Angulo Nerkis, Szarvas Sobeida Barbella, Guevara Harold, González Dora, Hernández Ana. Pruebas de función hepática en escolares obesos. *Invest. clín* [Internet]. 2015. Mar [citado 2023 Mayo 15]; 56 (1): 013-024. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000100003&lng=es
6. Montes Hidalgo. I, Arias Molina. M. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Pediatría Integral*. 2020;XXIV(1):38-46.
7. Riaz K, Azhari H, Charette JH, et al. La prevalencia e incidencia de NAFLD en todo el mundo: una revisión sistemática y un metaanálisis. *The Lancet* [Internet]. 2022; VOL 7, N° 9, P851-861. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
8. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci*. 2019 Apr;76(8):1541-1558.
9. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:319-34.
10. Canal de Molano NS, Macías TC. Hígado graso no alcohólico en niños. *Arch Venez Puer Ped* [Internet]. 2015 Mar; 78(1):31-37. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492015000100007&lng=es.
11. Quintero SF, Botero V, D'Agostino D et al. Enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA): revisión y puesta al día. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016;46(3):246-264.
12. Ebrahimi-Mameghani M, Jamali H, Mahdavi R, et al. Conjugated linoleic acid improves glycemic response, lipid profile, and oxidative stress in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *Croat Med J*. 2016 Aug 31;57(4):331-42. DOI: [10.3325/cmj.2016.57.331](https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.331)
13. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011 Apr;96(4):350-3. DOI: [10.1136/adc.2010.192401](https://doi.org/10.1136/adc.2010.192401)
14. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Aug;25(8):734-41. DOI: [10.1016/j.numecd.2015.04.003](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.04.003)
15. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, et al. WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*. 2014 Oct;60(4):1211-21. DOI: [10.1002/hep.27289](https://doi.org/10.1002/hep.27289)
16. Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):578-86. DOI: [10.1016/j.clnu.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.001)
17. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr*. 2014 Feb;144(2):193-201. DOI: [10.3945/jn.113.185561](https://doi.org/10.3945/jn.113.185561)
18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010 May 6;362(18):1675-85.
19. Nobili V, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Dec;24(11-12):1553-61. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03161.x)

20. González de Caldas Marchal R. Hígado graso en la infancia. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2023;1:327-339.
21. Araneda G, Poniachik RC, Jiménez AH, Poniachik JT. Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico. Gastroenterol Latinoam. 2016; Vol 27, Supl Nº 1: S 47-S 50.
22. Rager SL, Zeng MY. El eje intestino-hígado en la salud y la enfermedad hepática pediátrica [The Gut–Liver Axis in Pediatric Liver Health and Disease]. Microorganisms [Internet] 2023;11(3):597. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11030597>
23. Soriano Germán, Sánchez Elisabet, Guarner Carlos. Probióticos en las enfermedades hepáticas. Nutr. Hosp. [Internet]. 2013 Jun;28(3):558-563. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000300002&lng=es.
24. Chalasani N, Younossi Z; Lavine JE, *et al.* El diagnóstico y manejo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: Guía práctica de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. Hepatología 2018; 67(1):p 328-357.
25. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Tiazolidinedionas y fibrosis hepática avanzada en la esteatohepatitis no alcohólica: un metanálisis. [Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis]. JAMA Intern Med. 2017 May 1;177(5):633-640. DOI: [10.1001/jamainternmed.2016.9607](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607)
26. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G. Uso de metformina en niños con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un estudio piloto observacional abierto de 24 meses. [Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study]. Clin Ther. 2008 Jun;30(6):1168-76. DOI: [10.1016/j.clinthera.2008.06.012](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.06.012)
27. Cruz Rodríguez A, Burgueño Jiménez B *et al.* Hígado graso no alcohólico en la infancia: fisiopatología, tratamiento actual y perspectivas. Acta Pediatr Esp. 2017; 75(5-6): 62-66.
28. Ministerio de Salud de la Nación. Sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Orientaciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria de la Salud. 1ºed [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2013. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000377cnt-sobrepeso-y-obesidad-en-ninios.pdf>
29. Plascencia ML, Haro AL y col. Factores alimenticios y sociodemográficos asociados con el hígado graso no alcohólico en pacientes pediátricos obesos. Revista de Gastroenterología de México 86. 2021; 236-243.
30. Canfora EE, Meex RCR, Venema K *et al.* Metabolitos microbianos intestinales en obesidad, NAFLD y T2DM [Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM]. Nat Rev Endocrinol. 2019; 15,261–273. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
31. Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. Nutrients. 2019 Nov 4;11(11):2642.
32. Instituto Mexicano del Seguro Social. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica del Adulto, 2014. [Internet]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/719GRR.pdf>
33. Martín DV, González CR, Mendoza JJ, García BL, Moreno OR. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). Vol. 105, N.º 7, pp. 409-420, 2013. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf
34. Arab VJP, Kurt ASC, Arrese JM. Clasificación histológica para hígado graso no alcohólico: NAFLD activity score (NAS) [Histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD activity score (NAS)]. Gastroenterol. Latinoam 2014; Vol 25, Nº 4: 308-313. Disponible en: <https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.0716/gastrolat2014n400011.pdf>
35. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [actualizado 27/04/2023]; Incidencia. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002387.htm>
36. Alvarez Borges CR, Linares BI. Incidencia de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Gac Méd Espirit [Internet].2020 Ago;22(2):1-5. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000200001&lng=es.
37. Carazo A, Salmerón J. La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) asociada a obesidad: un proceso multifactorial. Rev Esp Enferm Dig [Madrid]. 2014; vol 106, Nº8: 501-504.
38. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. World J Gastroenterol. 2018 July 21; 24(27): 2974-2983.
39. Araneda MG, Poniachik CR, Jiménez HA, Poniachik TJ. Microbiota e hígado graso: potencial terapéutico. Gastroenterol latinoam 2016; Vol 27, Supl Nº 1: S 47-S 50.

40. González T, Arregui MC. Hígado Graso en Pediatría: una pandemia silenciosa. Reichenbach J. Pediatría en red 5: Salud del niño, niña y adolescentes con perspectiva de derechos. 1ra ed. La Plata: Ministerio de Salud de la Prov de Bs As; 2023.
41. Arregui MC, Besga A, González T y col. Factores asociados al hígado graso en una población pediátrica. [Publisher unknown]; Serie de casos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(3):292-29.
42. Rager SL, Zeng MY. El eje intestino-hígado en la salud y la enfermedad del hígado pediátrico [The Gut–Liver Axis in Pediatric Liver Health and Disease]. Microorganisms 2023, 11 (3), 597. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030597>
43. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, Akarca U. Eficacia de los agentes sensibilizadores a la insulina en la enfermedad del hígado graso no alcohólico [Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease]. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Jan;22(1):18-23. DOI: [10.1097/MEG.0b013e32832e2baf](https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e2baf)
44. Angelico F, Burattin M, Alessandri C, Del Ben M, Lirussi F. Fármacos que mejoran la resistencia a la insulina para la enfermedad del hígado graso no alcohólico y/o la esteatohepatitis no alcohólica [Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis]. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD005166. DOI: [10.1002/14651858.CD005166.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005166.pub2)
45. Stefan N, Kantartzis K y Häring HU. Causas y consecuencias metabólicas del hígado graso [Causes and metabolic consequences of fatty liver]. Endocrine Reviews, 2008 december, 29(7):939–960.
46. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M y col. La endotoxemia metabólica inicia la obesidad y la resistencia a la insulina [Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance]. Diabetes. 2007 Jul;56(7):1761-72. DOI: [10.2337/db06-1491](https://doi.org/10.2337/db06-1491)
47. Calderín Bouza RO, Domínguez Álvarez C, Velbes Marquetti PE y col. Insulinorresistencia e hígado graso no alcohólico, ¿existe relación causa-efecto entre ambas condiciones?. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. 2009 Abr. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000100008
48. Arellano N, Páez L, Arellano C. Carcinoma hepatocelular sobre enfermedad de hígado graso no alcohólico. An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción). [Internet]. Diciembre de 2018; 51(3): 93-98. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492018000300093&lng=en.
49. NIH en español [Internet]. Instituto Nacional del Cancer; [actualizado el 7/07/2023]; Cancer de Hígado y vías biliares. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/que-es-cancer-de-higado/causas-factores-de-riesgo>
50. MayoClinic en español [Internet]. Clínica Mayo; [actualizado 22/09/2021]; Enfermedad hepática del hígado graso no alcohólico. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/nonalcoholic-fatty-liver-disease/symptoms-causes/syc-20354567#:~:text=La%20principal%20complicaci%C3%B3n%20de%20la,en%20la%20esteatohepatitis%20no%20alcoh%C3%B3lica%20>
51. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Nutr Hosp. [Internet]. 2013 Ene; 28 (Suppl 1): 38-41. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000700009&lng=es.
52. Safari Z, Gérard P. Los vínculos entre el microbioma intestinal y el hígado graso no alcohólico enfermedad (EHGNA) [The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)]. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
53. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Botet JP. La influencia de la microbiota y de los probióticos en la obesidad [Influence of the microbiota and probiotics in obesity]. 2018; Vol 30, N°6; 271-279. DOI: [10.1016/j.arteri.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004)
54. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) [Internet]. Probióticos en los alimentos: Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación; 2006. Disponible en: <https://www.fao.org/3/a0512s/a0512s00.pdf>
55. Oliveira G, González-Molero I. Una actualización sobre probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica [An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition]. Endocrinol Nutr. 2016; 63(9): 482-494. DOI: [10.1016/j.endoen.2016.10.011](https://doi.org/10.1016/j.endoen.2016.10.011)
56. Gupta V, R Garg. Probióticos [Probiotics]. Indian Journal of Medical Microbiology, (2009) 27(3): 202-9. DOI: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>
57. Wong VW, Won GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Li KC, Chan HL. Tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica con probióticos: un estudio de prueba de concepto. [Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study]. Ann Hepatol 2013. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31364-X](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31364-X)
58. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, *et al*. Efectos del consumo de yogur probiótico sobre los factores metabólicos en individuos con enfermedad del hígado graso no alcohólico [Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic

- factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease]. *Journal of Dairy Science* 2014, Vol 97, N° 12. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2014-8500>
59. Sepideh A, Karim P, Hossein A, *et al.* Efectos de la suplementación con probióticos multicepa sobre los índices glucémicos e inflamatorios en pacientes con hígado graso no alcohólico Enfermedad: ensayo clínico aleatorizado doble ciego [Effects of Multistrain Probiotic Supplementation on Glycemic and Inflammatory Indices in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial]. *Journal of the American College of Nutrition* 2015, Vol 0, N°0, 1–6. DOI: [10.1080/07315724.2015.1031355](https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1031355)
 60. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, *et al.* Efectos de los probióticos en la enfermedad del hígado graso no alcohólico en niños y adolescentes obesos [Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 413–417. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001422](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001422)
 61. Ahn SB, Jun DW, Kang BK, Lim JH, Lim S, Chung MJ. Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de una mezcla de probióticos multiespecies en la enfermedad del hígado graso no alcohólico [Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of a Multispecies Probiotic Mixture in Nonalcoholic Fatty Liver Disease]. *Sci Rep.* 2019 (1):5688. DOI: [10.1038/s41598-019-42059-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-42059-3)
 62. Goyal P, Thapa BR, *et al.* Probióticos y Modificación del estilo de vida en obesos pediátricos con hígado graso no alcohólico [Probiotic and Lifestyle Modification in Obese Pediatrics with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. *INDIAN JOURNAL OF COMMUNITY HEALTH* 2019, vol 31, N°1. <https://doi.org/10.47203/IJCH.2019.v31i01.009>
 63. Behrouz V, Aryaeian N, *et al.* Efectos de la suplementación con probióticos y prebióticos sobre los parámetros metabólicos, las aminotransferasas hepáticas y la inflamación sistémica en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: un ensayo clínico aleatorizado [Effects of probiotic and prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial]. *Journal of Food Science* 2020; Vol. 00, Iss. 0. DOI: [10.1111/1750-3841.15367](https://doi.org/10.1111/1750-3841.15367)
 64. Mohamad Nor MH, Ayob N, Mokhtar NM, *et al.* El efecto de los probióticos (cepas MCP® BCMC®) sobre la esteatosis hepática, la función inmunitaria de la mucosa del intestino delgado y la barrera intestinal en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico [The Effect of Probiotics (MCP® BCMC® Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease]. *Nutrients.* 2021;13(9):3192. DOI: [10.3390/nu13093192](https://doi.org/10.3390/nu13093192)
 65. Thushara R, Samaranayake D, Sumudu NS, *et al.* Efectos de los probióticos combinados con la modificación de la dieta y el estilo de vida sobre los parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos en niños obesos con enfermedad del hígado graso no alcohólico/esteatohepatitis no alcohólica: un ensayo clínico aleatorizado [Effects of probiotics combined with dietary and lifestyle modification on clinical, biochemical, and radiological parameters in obese children with nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: a randomized clinical trial]. *Clin Exp Pediatr* 2022;Vol 65, N°6, 304–311. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00787>
 66. Aller R, De Luis DA, Izaola O, *et al.* Efecto de un probiótico sobre las aminotransferasas hepáticas en pacientes con hígado graso no alcohólico: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego [Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090-5.
 67. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, *et al.* Efectos de la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus* en la enfermedad hepática relacionada con la obesidad pediátrica [Effects of *Lactobacillus rhamnosus* Strain GG in Pediatric Obesity-related Liver Disease]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; Vol 52, N°6. DOI: [10.1097/MPG.0b013e31821f9b85](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821f9b85)
 68. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, *et al.* *Bifidobacterium longum* con fructooligosacáridos en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica [Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis]. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545-53. DOI: [10.1007/s10620-011-1887-4](https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4)
 69. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, *et al.* Ensayo clínico aleatorizado: Los efectos beneficiosos de VSL#3 en niños obesos con esteatohepatitis no alcohólica [Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis]. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1276–1285. DOI: [10.1111/pto.12758](https://doi.org/10.1111/pto.12758)
 70. Miccheli A, Capuani G, Marini F, *et al.* Perfil metabólico urinario basado en H-NMR de niños con NAFLD sometidos a tratamiento con VSL#3 [Urinary 1H-NMR-based metabolic profiling of children with NAFLD undergoing VSL#3 treatment]. *Int J Obes.* 2015;39(7):1118-1125. DOI: [10.1038/ijo.2015.40](https://doi.org/10.1038/ijo.2015.40)
 71. Manzhali E, Virchenko O, Falalyeyeva T, *et al.* Eficacia del tratamiento de una preparación probiótica para la esteatohepatitis no alcohólica: un ensayo piloto [Treatment efficacy of a probiotic preparation for non-alcoholic steatohepatitis: a pilot trial]. *J Dig Dis.* 2017;18(12):698-703. DOI: [10.1111/1751-2980.12561](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12561)

72. Kobyliak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, *et al.* Un probiótico de múltiples cepas reduce el índice de hígado graso, las citoquinas y los niveles de aminotransferasas en pacientes con NALFD: evidencia de un ensayo clínico aleatorizado. [A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018 Vol. 27 N° 1: 41-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.kby>
73. Chong PL, Laight D, Aspinall RJ, Higginson A, Cummings MH. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo del probiótico VSL#3[®] sobre biomarcadores de riesgo cardiovascular y daño hepático en la enfermedad del hígado graso no alcohólico [A randomised placebo controlled trial of VSL#3[®] probiotic on biomarkers of cardiovascular risk and liver injury in non-alcoholic fatty liver disease]. *BMC Gastroenterol*. 2021 Apr 1;21(1):144. DOI: [10.1186/s12876-021-01660-5](https://doi.org/10.1186/s12876-021-01660-5)
74. Crommen S, Rheinwalt KP, Plamper A, *et al.* Una mezcla de probióticos y micronutrientes de múltiples cepas específicamente adaptada afecta a los marcadores relacionados con la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con obesidad después de una minicirugía de derivación gástrica [A Specifically Tailored Multistrain Probiotic and Micronutrient Mixture Affects Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Markers in Patients with Obesity after Mini Gastric Bypass Surgery]. *J Nutr*. 2022;152(2):408-418. DOI: [10.1093/jn/nxab392](https://doi.org/10.1093/jn/nxab392)
75. Barcelos STA, Silva-Sperb AS, Moraes HA, *et al.* La suplementación con probióticos orales durante 24 semanas no disminuyó los marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes con NASH comprobada por biopsia: un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo [Oral 24-week probiotics supplementation did not decrease cardiovascular risk markers in patients with biopsy proven NASH: A double-blind placebo-controlled randomized study]. *Ann Hepatol*. 2023 Jan-Feb;28(1):100769. DOI: [10.1016/j.aohep.2022.100769](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100769)
76. Escouto GS, Port GZ, Tovo CV, *et al.* Suplementación con probióticos, fibrosis hepática y el perfil de la microbiota en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica: un ensayo controlado aleatorizado [Probiotic Supplementation, Hepatic Fibrosis, and the Microbiota Profile in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial]. *J Nutr*. 2023 Jul;153(7):1984-1993. DOI: [10.1016/j.tjnut.2023.05.019](https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.05.019)
77. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, Goran MI. La suplementación con probióticos aumenta la obesidad sin efectos detectables sobre la grasa del hígado o la microbiota intestinal en adolescentes hispanos obesos: un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 16 semanas de duración [Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial]. *Pediatr Obes*. 2018 Nov;13(11):705-714. DOI: [10.1111/ijpo.12273](https://doi.org/10.1111/ijpo.12273)
78. Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, *et al.* Efecto del probiótico (VSL#3) y omega-3 sobre el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina, los marcadores inflamatorios y la colonización intestinal en adultos con sobrepeso: un ensayo controlado y aleatorizado. [Effect of probiotic (VSL#3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial]. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:348959. DOI: [10.1155/2014/348959](https://doi.org/10.1155/2014/348959)
79. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D'Auria MV, De Simone C, Del Vecchio Blanco C. Efectos beneficiosos de un probiótico VSL#3 sobre los parámetros de disfunción hepática en enfermedades hepáticas crónicas [Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases]. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Jul;39(6):540-3. DOI: [10.1097/01.mcg.0000165671.25272.0f](https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000165671.25272.0f)
80. Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Almehmadi A, Alshathry A, Childs CE, Del Fabbro S, Bilson J, Moyses HE, Clough GF, Sethi JK, Patel J, Wright M, Breen DJ, Peebles C, Darekar A, Aspinall R, Fowell AJ, Dowman JK, Nobili V, Targher G, Delzenne NM, Bindels LB, Calder PC, Byrne CD. Investigación del tratamiento simbiótico en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (estudio INSYTE): ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo [Synbiotics Alter Fecal Microbiomes, But Not Liver Fat or Fibrosis, in a Randomized Trial of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease]. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1597-1610.e7. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.031)
81. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S; Shalimar; Rana S, Das A, Dattagupta S, Dhiman RK, Chawla YK. El probiótico multicepa de alta potencia mejora la histología hepática en la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD): un estudio de prueba de concepto, aleatorizado y doble ciego [High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study]. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019 Aug 7;6(1):e000315. DOI: [10.1136/bmjgast-2019-000315](https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000315)
82. Derosa G, Guasti L, D'Angelo A, Martinotti C, Valentino MC, Di Matteo S, Bruno GM, Maresca AM, Gaudio GV, Maffioli P. Terapia probiótica con VSL#3[®] en pacientes con NAFLD: ensayo clínico aleatorizado [Probiotic Therapy With VSL#3[®] in Patients With NAFLD: A Randomized Clinical Trial]. *Front Nutr*. 2022 May 24;9:846873. DOI: [10.3389/fnut.2022.846873](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.846873)