

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Y si los probióticos fueran útiles en la esteatosis hepática no alcohólica?

Pérez-Moneo Agapito B¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito: begona.perezm@salud.madrid.org

Palabras clave en español: esteatosis hepática no alcohólica; hígado graso; niños; probióticos; revisión sistemática.

Palabras clave en inglés: non-alcoholic fatty liver disease; fatty liver; children; probiotics; systematic review.

Fecha de recepción: 15 de febrero de 2023 • **Fecha de aceptación:** 6 de marzo de 2023

Fecha de publicación del artículo: 8 de marzo de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:9.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Pérez-Moneo Agapito B, Ochoa Sangrador C. ¿Y si los probióticos fueran útiles en la esteatosis hepática no alcohólica? Evid Pediatr. 2023;19:9.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:9>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

¿Y si los probióticos fueran útiles en la esteatosis hepática no alcohólica?

Pérez-Moneo Agapito B¹, Ochoa Sangrador C²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Correspondencia: Begoña Pérez-Moneo Agapito: begona.perez@salud.madrid.org

Artículo original: Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The Benefit of Probiotics in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Sep 1;75:e31-e37.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el uso de probióticos puede ser beneficioso para los niños con esteatosis hepática no alcohólica. La combinación específica de *Lactobacillus acidophilus* junto con otras cepas de *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* parece disminuir los niveles de transaminasas, mejorar la antropometría y los niveles de colesterol y triglicéridos, cuando se combinan con modificaciones en el estilo de vida.

Comentario de los revisores: el tratamiento con probióticos puede proporcionar un beneficio adicional al tratamiento higiénico-dietético habitual al disminuir la inflamación hepática y posiblemente mejorar la esteatosis en una enfermedad prevalente sin otras opciones de tratamiento farmacológico.

Palabras clave: esteatosis hepática no alcohólica; hígado graso; niños; probióticos; revisión sistemática.

What if probiotics were useful in non-alcoholic fatty liver disease?

Authors' conclusions: probiotics could be beneficial in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. Specifically, *Lactobacillus acidophilus* in combination with other strains of *Bifidobacterium* or *Lactobacillus* seem to reduce liver transaminases and improve anthropometric and cholesterol and triglycerides parameters when combined with lifestyle modifications.

Reviewers' commentary: treatment with probiotics may provide an additional benefit to the usual hygienic-dietary treatment by decreasing liver inflammation and possibly improving steatosis in a prevalent disease without other pharmacological treatment options.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; fatty liver; children; probiotics; systematic review.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: analizar el papel de los probióticos en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en niños.

Diseño: revisión sistemática (RS) con metanálisis (MA).

Fuentes de datos: búsqueda en MEDLINE/PubMed, Scopus y EMBASE desde su creación hasta septiembre de 2021, basada en los términos "NAFLD", "children" y "probiotics". Se describe la estrategia de búsqueda para cada base de datos. Se limita la búsqueda al idioma inglés. Se complementa con búsquedas en conferencias y clinicaltrials.com.

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con más de 10 participantes en cada rama, con grupo control con placebo, de niños menores de 18 años diagnosticados de EHNA mediante ecografía o biopsia hepática. Los probióticos tenían que ser administrados al menos durante 8 semanas. Como medida principal de resultado debía figurar el cambio en los niveles de transaminasas y como medidas secundarias se incluían: antropometría, niveles de lípidos y glucosa en ayunas y control ecográfico de la esteatosis. Se excluyeron estudios de adultos y con otras enfermedades hepáticas.

Extracción de datos: se realizó por dos investigadores independientes en un formulario establecido previamente. Un

tercer investigador intervino en caso de discrepancia. Se evaluó la calidad de los estudios, con su riesgo de sesgos, con la herramienta ROB-2 (Cochrane). Se realizó MA según modelo de efectos aleatorios y los datos se representaron como diferencias de medias ponderadas (DMP) o como riesgo relativo (RR), con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95). Se hizo estudio de heterogeneidad, estimando la I^2 , y del sesgo de publicación, mediante interpretación visual del funnel-plot y prueba de Egger. No se realizó análisis de sensibilidad.

Resultados principales: se incluyeron cuatro ECA con un total de 238 niños, con edad en un intervalo entre 10,3 (desviación estándar [DE] 2,38) y 12,7 (DE 2,2) años. La proporción de varones osciló entre el 43,8 y el 90%. Usaron 3 tipos diferentes de probióticos. En tres estudios realizaron modificación del estilo de vida en ambas ramas del tratamiento. El riesgo de sesgo fue catalogado de bajo en tres estudios y con alguna preocupación en uno.

La suplementación de probióticos mostró una reducción de la alanina transaminasa, con una DMP de -7,51 IU/l (IC 95: -11,28 a -3,73; I^2 0%), y de la aspartato transaminasa, con una DMP de -6,46 IU/l (IC 95: -9,31 a -3,61; I^2 0%).

Respecto a las variables secundarias, la administración de probióticos mostró una reducción del índice de masa corporal (IMC), con una DMP -2,00 kg/m² (IC 95: -3,07 a -0,93; I^2 36%), una disminución del perímetro abdominal, con una DMP de -1,37 cm (IC 95: -2,39 a -0,35; I^2 0%), descenso de la concentración de colesterol total, con una DMP de -6,15 mg/dl (IC 95: -10,27 a -2,03; I^2 0%) y de los triglicéridos, con una DMP de -3,95 mg/dl (IC 95: -6,04 a -1,87; I^2 0%). Dos estudios mostraron mejoría estadísticamente significativa de la valoración ecográfica.

Conclusión: el uso de probióticos puede ser beneficioso para los niños con EHNA. La combinación específica de *Lactobacillus acidophilus* junto con otras cepas de *Bifidobacterium* o *Lactobacillus* parece disminuir los niveles de transaminasas, mejorar la antropometría y los niveles de colesterol y triglicéridos, cuando se combinan con modificaciones en el estilo de vida.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: no figura.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la esteatosis hepática no alcohólica se puede definir como la presencia de hipertransaminasemia junto con sobrepeso u obesidad en niños mayores de diez años, sin otra enfermedad hepática que lo justifique¹. Dada la prevalencia actual del sobrepeso (40% en niños entre 6 y 9 años en España según los estándares de crecimiento de la OMS)² y que el único tratamiento que ha demostrado utilidad es la modificación del estilo de vida, surge la necesidad de evaluar alguna

otra opción terapéutica, como puede ser el uso de probióticos, cuyo uso se fundamentaría en que la modificación de la flora intestinal puede tener un beneficio al disminuir la inflamación hepática.

Validez o rigor científico: esta RS se realizó según la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). Tanto el objetivo de la revisión, como la población y su medida de resultado están bien definidas y son adecuadas al tema de estudio. La búsqueda bibliográfica es amplia, en las tres bases de datos principales y en literatura gris, y aunque se limitó al idioma inglés, esto probablemente no le reste validez. Se escogieron solo ECA controlados con placebo, de cualquier tipo de probiótico, a los que se les realizó valoración de calidad con la herramienta adecuada. Los resultados se evaluaron con la medida pertinente (DMP) y sus intervalos de confianza. No se encontró heterogeneidad en el análisis, por lo que se realizó MA combinando datos con un modelo aleatorio. No obstante, tanto la valoración de la heterogeneidad como del sesgo de publicación se ve limitada por el escaso número de estudios.

Importancia clínica: el uso de probióticos muestra descensos en los valores de transaminasas (entre 6 y 7 UI/ml) que, aunque son significativos, probablemente no consigan normalizar el valor. Tampoco nos ofrecen datos acerca de si al interrumpir el tratamiento esta mejoría se consolida o por el contrario desaparece, lo que resulta importante porque en otras indicaciones de uso de probióticos su efecto desaparece con su interrupción. En cuanto a los resultados secundarios, el efecto en la disminución del IMC parece importante clínicamente (2 Kg/m²), ya que las medidas higiénico-dietéticas que se usan habitualmente en el tratamiento de la EHNA buscan conseguir este resultado. En cuanto al efecto sobre el colesterol y triglicéridos, hay que tener en cuenta que el ECA que más peso tiene (con preocupación en la valoración de sesgos) muestra una reducción de valores medios muy cercanos al efecto nulo, y los otros dos estudios no muestran valores significativos, por lo que debe ser interpretado con precaución. En la valoración ecográfica, solo hecha en dos estudios ($n = 170$), se muestra una mejoría significativa, aunque no se exponen los criterios valorados.

Estudios realizados en los últimos años apuntan en la misma dirección que este MA. Liu et al.³ presenta un MA en 2019 sobre 782 pacientes (niños y adultos), y Yang et al.⁴ otro en 2021 sobre 352 pacientes, que muestran un efecto beneficioso en los niveles de transaminasas, esteatosis y perfil lipídico. Ambos MA incluyen alguno de los estudios seleccionados en este que se comenta.

El tratamiento de la EHNA es desalentador de una forma parecida al tratamiento higiénico-dietético de la obesidad, pues pasa por un cambio en la actividad física y la alimentación. La incorporación de un tratamiento como los probióticos, que parece seguro y de un coste asumible, puede ofrecer un beneficio adicional a nuestros pacientes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el tratamiento con probióticos puede proporcionar un beneficio adicional al tratamiento higiénico-dietético habitual, al disminuir la inflamación hepática y posiblemente mejorar la esteatosis, en una enfermedad prevalente sin otras opciones de tratamiento farmacológico. Sería deseable contar con estudios con mayor tamaño muestral, que valoren su acción a más largo plazo y determinen cuál sería el tipo y las dosis de probióticos más adecuados.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, 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 N. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-34.
2. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Estudio ALADINO 2019: Estudio sobre Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2019. En: Ministerio de Consumo [en línea] [consultado el 07/03/2023]. Disponible en https://www.aesan.gob.es/AE-COSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm
3. Liu I, Li P, Liu Y, Zhang Y. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64:3402-12.
4. Yang R, Shang J, Zhou Y, Liu W, Tian Y, Shang H. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15:1401-09.